

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MEDİKAL ONKOLOJİ POLİKLİNİĞİNDE TEDAVİ  
ALAN HASTALARDA HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ İLE  
İLGİLİ SORUNLARIN BELİRLENMESİ VE  
ÖNLENMESİNDE KLİNİK ECZACININ ROLÜ**

**Ecz. Esra KÜÇÜK**

**Klinik Eczacılık Tezli Yüksek Lisans Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA**

**2016**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MEDİKAL ONKOLOJİ POLİKLİNİĞİNDE TEDAVİ  
ALAN HASTALARDA HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ İLE  
İLGİLİ SORUNLARIN BELİRLENMESİ VE  
ÖNLENMESİNDE KLİNİK ECZACININ ROLÜ**

**Ecz. Esra KÜÇÜK**

**Klinik Eczacılık Tezli Yüksek Lisans Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU**

**ANKARA  
2016**

**Medikal Onkoloji Polikliniğinde Tedavi Alan Hastalarda Hedefe Yönelik  
Tedavi ile İlgili Sorunların Belirlenmesi ve Önlenmesinde Klinik Eczacının Rolü**  
**Ecz. Esra KÜÇÜK**

Bu çalışma 19/12/2016 tarihinde, jürimiz tarafından “Klinik Eczacılık Tezli Yüksek Lisans Programı”nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.


**Jüri Başkanı:** Prof. Dr. Saadettin KILIÇKAP  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Medikal Onkoloji Bilim Dalı

**Tez Danışmanı:** Yrd. Doç. Dr. Aygün EKİNCİOĞLU  
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

**Üye:** Doç. Dr. Mesut SANCAR  
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

**ONAY:**

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul onaylanmıştır.

  
Prof. Dr. Diclehan ORHAN  
Müdür

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.

(Bu seçenikle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etseniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir)

19 / Aralık / 2016

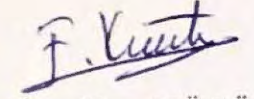


Esra KÜÇÜK



## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Yrd. Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

  
Ecz. Esra KÜÇÜK

## TEŞEKKÜR

“Hayatta en hakiki mürşit ilimdir fendir, ilim ve fenden başka yol gösterici aramak gaflettir, dalalettir, cehalettir.”

Mustafa Kemal ATATÜRK

Yüksek lisans eğitimim boyunca hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, bu süreç içerisinde heyecanımı-stresimi paylaşan ve her zaman yanımda olan sevgili danışman hocam Aygin EKİNCİOĞLU’na,

Klinik eczacılık eğitimim süresince bana katkı sağlayan başta anabilim dalı başkanım Kutay DEMİRKAN’a, değerli hocam Ayçe ÇELİKER’e ve sevgili arkadaşlarıma,

Tezimin çalışma sürecinde her noktada yardımcı olmaya çalışan Saadettin KILIÇKAP’a, Mustafa ERMAN’a, Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji Anabilim Dalı Gündüz Tedavi hemşireleri ve çalışanlarına,

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Eczanesi eczacıları Gamze KORUBÜK, Ecz. Selen GÜLLÜ, Ecz. Özlem ŞAMLI ve onkoloji hemşiresi Gülder GÜMÜŞKAYA’ya

Tezimin incelenmesi ve değerlendirilmesinde katkı sağlayan değerli jüri üyelerine,

Her zaman yanımda olan, bütün çalışmalarım da maddi ve manevi desteğini esirgemeyen değerli ortağım, çalışma arkadaşım Burcu KELLEÇİ’ye,

Stresli ve kararsız anlarımda bana vakit ayıran kalbi büyük işverenim Ecz. Nesrin GÜLTEKİN ARBAK’a ve Tunalı Yaşam Eczanesi personeline,

Tezimin düzenleme aşamasında değerli katkılarıyla destek olan sevgili arkadaşım Gizem ALTINTARLA’ya,

Beni her konuda olduğu gibi lisansüstü eğitimim konusunda da destekleyen, bu süreçte her zaman yanımda olup beni yalnız bırakmayan başta kardeşim Sefa ve sevgili anne-babama,

Çok teşekkür ederim.

## ÖZET

**Küçük, E. Medikal Onkoloji Polikliniğinde Tedavi Alan Hastalarda Hedefe Yönelik Tedavi ile İlgili Sorunların Belirlenmesi ve Önlenmesinde Klinik Eczacının Rolü. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Eczacılık Tezli Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2016.**

Kanser, hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve diğer organ veya dokulara yayılması olarak tanımlanmaktadır. Kanser tedavisinde öncelikli amaç, kanseri ortadan kaldırmaktır. Kanser tedavisi cerrahi, radyasyon, kemoterapi ve biyolojik tedavi şeklinde sınıflandırılabilir. Hastanın yaşam ve tedavi kalitesine katkı sağlamak amacıyla yapılan bu tez çalışmasında amaç; kanser hastalarının tedavisinde multidisipliner/interdisipliner ekip çalışması ile klinik eczacının tedavi sürecine aktif katılımıyla, ilaç tedavisi ile ilgili gözlenebilecek sorunların saptanması ve bu sorunların azaltılmasıdır. Bu kapsamda bevasizumab, setuksimab, panitumumab, nivolumab, ipilimumab ve pembrolizumab tedavisi alan hastaların izlemine klinik eczacının aktif katılımıyla ilaç ile ilgili problemlerin saptanması ve önlenmesi sağlanmıştır. Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji Polikliniği (Gündüz Tedavi Ünitesi)'nde Ekim 2015 - Mart 2016 tarihleri arasında tedavisi sürdürülen 56 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Takibi yapılan 54 hasta ile toplam 274 görüşme yapılmıştır. İlaç tedavisi ile ilgili problemler PCNE V7.0 sistemine göre sınıflandırılmış, ilaçlarla ilgili toplam 105 problem tespit edilmiş, bu problemlere yönelik 149 öneri planlanmış, teklif edilen 92 önerinin % 95,65'i kabul edilmiştir. Tespit edilen 105 problemin % 64,76'sı tamamen çözümlenmiştir. Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde, ilaç konusunda eğitilmiş ve donanımlı olan klinik eczacılar tarafından hastaların tedavi izlemi sağlandığında ilaç kaynaklı problemlerin net olarak tespit edilip, hastanın tedavisinin optimize edilebileceği görülmektedir. Yapılacak olan diğer çalışmalarda, hasta bakım hizmetine yönelik yeni tedavi izlem modeli geliştirilmesi ile zaman ve maliyet açısından kazanç sağlanarak, hastanın yaşam kalitesi ve tedavi verimliliği artırılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** klinik eczacı, kanser, poliklinik, hedefe yönelik tedavi, ilaç kaynaklı problemler.



## ABSTRACT

**Küçük, E. The Role of Clinical Pharmacist Determination and Prevention of Drug Therapy Problems with Targeted Therapies in an Oncology Outpatient Clinic. Hacettepe University Institute of Health Sciences, M. Sc. Thesis in Clinical Pharmacy, Ankara, 2016.** Cancer is defined as uncontrolled growth of cells, which can invade and spread to other organs and tissues of the body. The primary goal in cancer treatment is to eradicate the cancer. Cancer treatments can be classified as surgery, radiation, chemotherapy and biological therapy. The aim of this study is to determine, reduce and prevent drug therapy problems with targeted therapies in outpatient oncology clinic by the involvement of clinical pharmacist within a multidisciplinary healthcare team. According to the purpose of the study patients who receive bevacizumab, cetuximab, panitumumab, nivolumab, ipilimumab or pembrolizumab treatments were considered to be eligible. Fifty six patients who receive targeted therapies between October 2015 and March 2016 at the Hacettepe University Oncology Hospital Oncology Outpatient Clinic were included. A total of 274 pharmacist's follow-ups were completed for 54 patients. According to the PCNE V7.0 classification system, a total of 105 drugs related problems were determined and 149 recommendations were proposed, of those 92 recommendations were accepted giving the acceptance rate as % 95.65. Among 105 drug related problems, 68 were completely resolved. According to results of the study, drug related problems can be clearly determined and patient's drug treatment can be optimized by the active involvement of comprehensively skilled clinical pharmacist in monitoring process. For forthcoming studies, it can be suggested that patient's quality of life and treatment effectiveness can be improved in terms of time and cost by the development of a new model for patient care/treatment monitoring process.

**Anahtar Kelimeler:** clinical pharmacist, cancer, outpatient, targeted therapy, drug related problems.

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xi
TABLolar LİSTESİ	xiii
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Kanserde Tedavi Yaklaşımları	3
2.2. Hedefe Yönelik Tedavi	5
2.3. Hedefe Yönelik Tedavide Kullanılan İlaçlar ve Etki Mekanizmaları	8
2.3.1. Bevasizumab	11
2.3.2. İpilimumab	13
2.3.3. Nivolumab	15
2.3.4. Panitumumab	18
2.3.5. Pembrolizumab	20
2.3.6. Setuksimab	22
2.4. Klinik Eczacılık ve Farmasötik Bakım	24
2.4.1. Onkolojide Klinik Eczacılık Uygulamaları	27
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	30
3.1. Çalışmanın Yürütüldüğü Ortam ve Hasta Seçimi	31
3.2. Hasta İzlem Süreci	32
3.3. İlaçla İlgili Problemlerin Belirlenmesi	33
3.4. Analiz	33
<b>4. BULGULAR</b>	35
<b>5. TARTIŞMA</b>	43

<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	47
<b>7. KAYNAKLAR</b>	49
<b>8. EKLER</b>	
<b>EK-1: PCNE-DRP Classification V7.0</b>	
<b>EK-2: Etik Kurul Onayı</b>	
<b>EK-3: Hasta Onam Formu</b>	
<b>EK-4: Hasta Ön Değerlendirme ve İzlem Formu</b>	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ATP</b>	Adenozin trifosfat (Adenosine Triphosphate)
<b>CTLA4</b>	Sitotoksik T Lenfosit Aracılı Antijen 4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4)
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>EGFR</b>	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (Epidermal Growth Factor Receptor)
<b>FDA</b>	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration)
<b>HER2</b>	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
<b>HER3</b>	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü-3 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 3)
<b>IgG1</b>	İmmüoglobulin G1
<b>IgG2</b>	İmmüoglobulin G2
<b>IgG4</b>	İmmüoglobulin G4
<b>kg</b>	kilogram
<b>m<sup>2</sup></b>	metrekare
<b>mg</b>	miligram
<b>ml</b>	mililitre
<b>Mtor</b>	Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi (Mammalian Target of Rapamycin)
<b>NaCl</b>	Sodyum klorür
<b>PCNE</b>	Avrupa Farmasötik Bakım Ağı (Pharmaceutical Care Network Europe)
<b>PD1</b>	Programlanmış Hücre Ölüm Proteini 1 (Programmed Cell Death Protein 1)
<b>PDGFR</b>	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptörü (Platelet Derived Growth Factor Receptors)
<b>PDL1</b>	Programlanmış Hücre Ölüm Proteini Ligandı 1 (Programmed Death Ligand 1)

<b>SPSS</b>	Statistical Package for Social Science
<b>T.C</b>	Türkiye Cumhuriyeti
<b>VEGFR</b>	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü Reseptörü (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
<b>°C</b>	Santigrat derece

**TABLULAR**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>3.3.1.</b> PCNE İlaçla ilgili problemlerin sınıflandırılması	34
<b>4.1.</b> Hastalara ait demografik bilgiler (n=54)	36
<b>4.2.</b> Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar ve bitkisel ürünler (n=54)	37
<b>4.3.</b> Hastalara ait kanser tanıları ve uygulanan tedavi protokolleri (n=54)	38
<b>4.4.</b> Eczacı izlemi sonucunda ilaçla ilgili problemlerin sınıflandırılması (n=54 hasta)	39
<b>4.5.</b> Eczacı izlemi sonucunda ilaçla ilgili problemlerin (n=105) nedenlerinin (n=159) sınıflandırılması (n=54 hasta)	40
<b>4.6.</b> Hedefe yönelik tedaviler ile ilgili problemlerin (n=63) sınıflandırılması	42



## 1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü; kanseri, hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve vücudun diğer kısımlarına yayılması olarak tanımlamıştır (1). Kanser hücreleri büyümeye devam edebilir, ölmek yerine bölünmeye devam edebilir ya da normal olmayan yeni hücreler oluşturabilir. Bazı kanser hücreleri ise kan veya lenf dolaşımı ile vücudun farklı bölgelerine yayılabilmektedir. Kanser hücreleri genellikle normal hücrelerde deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı meydana gelmesi sonucu oluşmaktadır. Vücut, DNA hasarı oluşması durumunda genellikle bu durumu tamir etmeye çalışsa da kanser hücrelerinde meydana gelen durum geri döndürülemez ve bu şekilde normal olmayan hücrelerin oluşması gözlenebilir (2).

Kanseröz tümörler, malign ya da bening olabilir. Malign tümörler, yakındaki dokulara yayılabilir veya bu dokuları istila edebilir. Bu tümörlerin büyümesinin sonucunda kopan bazı kanser hücreleri, kan ve lenf dolaşımı aracılığı ile vücudun diğer kısımlarında yeni tümörler oluşturabilmektedir. Bening tümörler ise malign tümörlerin aksine dokulara yayılmamaktadır. Ancak oldukça büyük olabilmektedirler. Tedavi edilmeleri durumunda ise genellikle tekrar oluşmamaktadırlar (3).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2012 yılında 14,1 milyon yetişkin kanser tanısı almış ve bu kişilerin 8,2 milyonu kanser nedeniyle yaşamlarını yitirmiştir. Halen 32,6 milyon kişinin kanser ile yaşamlarını devam ettirdiği bilinmektedir. 2012 yılında 184 ülkenin incelendiği GLOBOCAN çalışmasına göre; akciğer, meme ve prostat kanserleri, dünya genelinde görülme sıklığı ve ölüm oranının fazla olması açısından ön plana çıkmaktadır. Çalışmanın Türkiye verilerinde; erkeklerde görülme sıklığı ve ölüm oranı en yüksek olarak akciğer, prostat, mesane ve kolorektum kanserleri ön plana çıkarken; kadınlarda meme, tiroid, kolorektum, mide ve rahim kanserleri ilk sıraları almaktadır. Her iki cinsiyet için genel dağılıma bakıldığında ise, en sık karşılaşılan kanser türleri; akciğer, meme, prostat, kolorektum ve mesane kanserleridir (4).

Kanserde doğru teşhisin koyulabilmesi için detaylı klinik sorgulama ve endoskopi, görüntüleme, histopatoloji, sitoloji, laboratuvar testleri gibi farklı tanı yöntemleri kullanılmalıdır. Tanı doğrulandıktan sonra, kanser evrelemesi yapılarak hastanın durumuna göre tedavi hedefleri ve tedavi protokolü belirlenmelidir. Kanser tedavisinde öncelik, küratif tedaviyi sağlamak, hastanın yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır (5).

Hastanın yaşam ve tedavi kalitesine katkı sağlamak amacıyla yapılan bu tez çalışmasında öncelikli amaç; kanser hastalarının tedavisinde, klinik eczacının multidisipliner bir ekip ile yürütülen tedavi sürecine aktif katılımıyla ilaç tedavisi ile ilgili gözlenebilecek sorunların saptanması ve önlenmesidir. Böylece sağlık bakım sürecine entegre olmuş klinik eczacı aracılığı ile ayaktan kemoterapi alan hastalarda protokolü yazan doktor, ilacı hazırlayan eczacı ve uygulayan hemşire arasındaki hasta bakımı ile ilgili iletişim sürecinin iyileştirilmesi ve hasta bakımında sürekliliğin sağlanması hedeflenmektedir.

Bu kapsamda bevasizumab, setuksimab, panitumumab, nivolumab, ipilimumab ve pembrolizumab tedavisi alan hastaların tedavi süreci, klinik eczacı tarafından takip edilerek ve klinik eczacının hasta izlemine aktif katılımı sağlanarak, ilaç ile ilgili problemlerin saptanması, önlenmesi ve çözümlenmesi sağlanmıştır. İlaç tedavisi ile ilgili saptanan problemler, Avrupa Farmasötik Bakım Ağı (Pharmaceutical Care Network Europe, PCNE) tarafından hazırlanan sınıflandırmaya göre değerlendirilmiştir. Bu sınıflandırma sisteminin 30 Eylül 2016 tarihinde son versiyonu (V7.0) revize edilerek araştırmacıların kullanımına sunulmuştur. Bu versiyonun kullanıldığı herhangi bir çalışma henüz literatürde yer almamakla birlikte, bu tez çalışmasında ilaçlarla ilgili problemler PCNE V7.0 kullanılarak değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kanserde Tedavi Yaklaşımları

Kanser tedavisinde amaç, öncelikli olarak kanseri yok etmektir. Eğer kanser yok edilemiyorsa, tedavide amaç palyatif tedaviye doğru yönelmektedir. Kanser tedavisinde tam iyileşme mümkün olsa da antineoplastik ilaç tedavilerinin genellikle dar terapötik aralıklı olması sebebiyle, toksisite kaçınılmaz hale gelmektedir. Buna karşılık klinik olarak amaç palyasyon olduğunda, toksisite en aza indirilmeye çalışılmaktadır (6).

Cerrahi olarak çıkarılamayan tümörü ilaç tedavisi ile ortadan kaldırmak kanser tedavisindeki temel yaklaşımdır. Ancak uygulanan tedavinin kanser hücrelerinin genel özellikleri üzerindeki etkinliğinin yetersiz kalabilmesi, tedaviye ait yan etkiler ve terapötik aralığın dar olması tedavideki hedeflere ulaşmayı zorlaştırmaktadır. Bunların yanı sıra, tümörlerin yapısı itibari ile klasik radyoterapi ve kemoterapiye yanıtızsızlık veya nüks de meydana gelebilmektedir. Yeniden ortaya çıkan veya büyüyen tümörler daha dirençli hale gelerek tedaviye yanıtızsız kalabilmektedir. Bu nedenle kanser tedavisinde strateji önem taşımaktadır (7).

Kanser tedavisi cerrahi, radyasyon, kemoterapi (hormonal ve moleküler hedefe yönelik tedaviler de dahil) ve biyolojik tedavi (immünoterapi ve gen tedavisi) olmak üzere 4 temel kategoriye ayrılmaktadır. Uygulanan tedavi seçenekleri ise, genellikle farklı etki mekanizmalarının birlikte kullanımı üzerine yoğunlaşmaktadır (6).

Tedavi seçeneklerinin üstünlükleri, birbirine göre avantaj ve dezavantajları bir çok çalışmada değerlendirilmiştir. Buunen ve arkadaşlarının yaptığı, açık cerrahi operasyon ve laparoskopik işlemlerin karşılaştırıldığı çalışmada; laparoskopik işlem, uygulama süresi ve gözlenen kan kaybı açısından üstün bulunurken; laparoskopik işlem uygulanan veya cerrahi sonrası adjuvan tedavi alan hastalar arasında ise yaşam süresi ve sağ kalım oranlarında herhangi bir farklılık görülmemiştir (8).

Nuyttens ve arkadaşlarının agresif fibromatosiste tek başına cerrahi uygulanan ve cerrahi sonrası radyoterapi alan hastaları karşılaştırarak yaptığı çalışmada, cerrahi sonrası radyoterapi uygulaması anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Tedavi seçenekleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise; radyoterapi tek başına % 78 oranında lokal kontrol sağlarken, cerrahi tek başına % 61 lokal kontrol sağlamıştır (9). Gupta ve arkadaşlarının tedavi etkinliğini değerlendirdiği meta analiz çalışmasında, lumpektomi yapılan meme kanseri hastalarında cerrahi sonrası radyoterapiye başlama zamanı ile lokal rekürrenslerin görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş; bu hastalarda mümkün olan en kısa sürede radyoterapiye geçilmesi gerektiği belirtilmiştir (10).

Yeni geliştirilen hedefe yönelik tedavilerde yaklaşımlar, tümör büyümesi ve gelişmesindeki kritik moleküler yolları inhibe etmek üzerine odaklanırken, immünoterapi uzun süreli tümör yıkımını sağlamak amacıyla konağın immün sistemini uyarmayı amaçlamaktadır. Hedefe yönelik tedaviler ve sitotoksik ajanlar tarafından da immün cevaplar düzenlenebilmektedir ancak tedavi etkisinin artırılması için hedefe yönelik ilaçların immünoterapi ile kombine kullanımına yönelik stratejiler daha umut vaadedici olmaktadır (11).

Amerikan Kanser Birliği'nin 2014 yılında yayınlanan "Kanser Tedavi ve Sağ Kalım İstatistikleri" çalışmasında tedavideki seçenekler ve sağ kalım oranları değerlendirilmiştir. Koruyucu meme ameliyatı olan erken dönem meme kanseri hastalarının % 56'sının tek başına radyoterapi alırken, % 29'unun radyoterapi ve kemoterapi (hedefe yönelik ajan içeren veya içermeyen) aldığı gösterilmiştir. Sağ kalım oranları beş yıllık süreç değerlendirildiğinde; 1975 yılında bu oran % 74,8; 2003 ve sonrasında ise % 90,3 olarak belirtilmiştir. Sağ kalım oranlarındaki bu artışın, tedavi seçeneklerindeki gelişmeler ve erken teşhisten kaynaklandığı düşünülmektedir (12).

Kolorektal kanserlerde erken dönemde cerrahi sık tercih edilen bir tedavi seçeneğidir. İleri evre dönemlerde ise cerrahiye takiben 6 ay süre ile kemoterapi uygulanarak rekürrens riski azaltılmaktadır. Kolorektal kanser tedavisinde hedefe yönelik ajanların tercih edilmesi de giderek artmaktadır (12).

Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarının büyük çoğunluğu kemoterapi ile tedavi edilmektedir. İleri evre hastaların % 18'i sadece kemoterapi (% 15'i bevasizumab), % 15'i sadece radyoterapi, % 33'ü ise kombine tedavi kullanmaktadır. İleri evre melanom hastalarında sıklıkla adjuvan immünoterapi, interferon ile birlikte tercih edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ve gelişmeler ile birlikte, immünoterapi seçeneği olan ipilimumab tedavisinin, hastaların yaşam süresini uzattığı görülmüştür (12).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanmış veya halen klinik çalışmaları devam eden hedefe yönelik tedavi ajanlarının yanı sıra, yeni ruhsat alan ajanların sayısı da gün geçtikçe artmaktadır. Etki mekanizmalarının klasik sitotoksik tedaviden farklılık göstermesi nedeni ile; meme, kolorektal, akciğer, pankreas, lenfoma, lösemi ve multiple miyelom gibi pek çok kanserin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

## **2.2. Hedefe Yönelik Tedaviler**

İnsan Genom Projesi ile birlikte DNA sekanslanması, transkripsiyonel, proteomik, genomik ve epigenetik çalışmalar hız kazanmış ve bu teknolojiler ile ilaç geliştirme sürecinde bireyselleştirilmiş tedaviler ortaya çıkmıştır. Bireyselleştirilmiş tedavide, hastalığın genetiği ve çevresel faktörlere bağlı olarak hastalığı önleme, tanı ve tedavi çalışmaları yürütülmektedir. Böylece tedavide hedefe yönelik seçenekler (spesifik enzim molekül hedeflendirmeleri, büyüme faktörü reseptörleri, sinyal transdüktörleri, onkogenik hücresel çalışmalar) ve diğer translasyonel tedavi seçenekleri hasta bakımının iyileştirilmesinde önem kazanmıştır (13).

Kanser hücrelerinin biyolojisinin daha net anlaşılmasını takiben, vücutta hücresel düzeyde kullanılan sinyallerin biyolojik ajanlar ile taklidi mümkün olmuştur. Yapılan klinik çalışmalar ile birlikte kanser tedavisinde biyolojik yanıt modifiye edici, biyolojik tedavi, biyoterapi, immünoterapi gibi seçeneklerin pek çok kanser türü için etkili olduğu kanıtlanmıştır. Biyolojik tedavi açısından en heyecan verici uygulama, tümör hedeflerinin belirlenerek bu hedeflere yönelik antikor oluşumunun uyarılması olmuştur (14).

Hedefe yönelik antikolar ilk başlarda teşhis ve sonrasında kanser hücrelerini yok etmek amacı ile kullanılsa da, 1970'li yıllarda kanser hücrelerini direkt olarak hedef alabilen monoklonal antikor üretimi başarılmıştır. Bu yöntemle, rekombinant DNA teknolojileri kullanılarak giderek geliştirilmiş ve yan etkileri azaltılmış antikolar elde edilmiş olsa da bu alandaki çalışmalar halen devam etmektedir (14).

Patent başvuruları dikkate alındığında, hedefe yönelik tedavide en çok çalışma yapılan hedeflerin EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü), HER2 (İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü-2), VEGFR (Vasküler Endotel Büyüme Faktörü Reseptörü), CTLA4 (Sitotoksik T Lenfosit Aracılı Antijen 4), PD1 (Programlanmış Hücre Ölüm Proteini 1), HER3 (İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü-3) ve CD20 olduğu görülmektedir (15).

Hedefe yönelik tedavide, genellikle hastalıkla ilişkili gene bağlanan ve hastalığın durumuna yönelik aktivasyon veya baskılama sağlayabilecek ajanlar kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan ajanlar; küçük kimyasal ajanlar, peptidler, rekombinant proteinler, antikolar, antikor fragmanları ve nükleik asit bazlı ajanlardır. Küçük kimyasal ajanlar genellikle enzim blokajı, iyon kanalları, hücre yüzeyi protein veya reseptörleri ve transmembran reseptörler üzerinden etki etmektedir. Peptidler ve rekombinant proteinler; çözünebilir proteinler, hücre yüzeyi protein ve reseptörleri, protein olmayan antijenleri hedef alabilmektedir. Antikolar ve antikor fragmanları ise, protein veya protein dışı moleküllerde epitoplara bağlanarak süreci değiştirmektedir (16).

Hedefe yönelik kanser tedavileri küçük molekülü inhibitörler ve monoklonal antikolar olmak üzere 2 başlık altında toplanmaktadır. Küçük molekülü inhibitörler, spesifik enzimleri ve büyüme faktörlerini bloke ederek etki göstermektedir. Tirozin kinazın aktif veya inaktif ATP (Adenozin trifosfat) bağlayıcı bölgesine yarışmalı olarak bağlanarak, kanser progresyonu üzerine etkili olan proteinleri [BCR-ABL, VEGF, EGFR, HER2, Mtor (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi)] hedef alır, spesifik hedeflerine bağlanmadan önce ise tirozin kinaz hedeflerini inaktive eder ve aşağı yönlü (downstream) sinyal iletimini önlerler. Günümüzde FDA tarafından onaylı VEGF, CD20, EGFR, HER2, CD33, CD52 üzerine etkili küçük molekülü inhibitör ilaçlar tedavi seçenekleri olarak bulunmaktadır (17).



Monoklonal antikorların antineoplastik etkileri birçok mekanizma ile meydana gelmektedir ancak temelde protein fonksiyonları ve olası aşağı yönlü sinyal iletiminin bozulması, antikor bağımlı sitotoksosite ve kompleman bağımlı sitotoksosite olarak 3 şekilde sınıflandırılabilir. Günümüzde FDA tarafından onaylı BCR-ABL, EGFR, VEGFR, östrojen reseptörleri, c-Kit, PDGFR (platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü), mTOR, HER2, Proteozom 26s üzerine etkili monoklonal antikorlar tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (17).

Monoklonal antikorlar çözünebilir, hücre yüzey reseptör veya proteinlerine bağlanabilir ve ayrılabilir yapılardır. Bağlanma sonucu hücre yüzeyi reseptörleri ve proteinleri ile etkileşerek biyolojik yolları aktive edebilirler. Ayrıca hastalığa ait hücre yüzey proteinlerine bağlanabilir; immün hücreleri (makrofajlar, nötrofiller veya doğal öldürücü hücreler) toplayarak kompleman bağımlı sitotoksosite veya antikor bağımlı sitotoksosite oluşturarak biyolojik yolları güçlendirebilirler. Bu etki mekanizmaları immün efektör fonksiyonu oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarla antitümör cevap ve toplam sağ kalım oranı ile tümördeki inflamatuvar hücre düzeyi arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Çok sayıda T hücresi bulunduran tümör taşıyan konaklarda uzun sağ kalım oranları ve az sayıda T hücresi bulunduran tümör taşıyan konaklara göre daha yüksek antitümör etki görülmüştür (16).

Hedefe yönelik tedavilerin pek çoğu, T hücre proliferasyonunu ve tümör antijenlerine cevap verebilirliği düzenlemektedir. Hedefe yönelik ajanlar immünoterapiye benzer şekilde; tümör antijen sunumunu destekleyerek ve T hücresi aktivitesinde ve/veya aktivasyonunda artma sağlayarak, efektör fonksiyon ve farklılaşma ile, immün efektör hücreler tarafından duyarlı tümör hücrelerinin öldürülmesi ile veya tümör aracılı immünosüpresyonu antagonize ederek farklı şekillerde immün cevabı etkileyebilmektedir (11).

Amerikan Klinik Onkoloji Birliği Kılavuzuna göre HER2 negatif veya mutasyonu belirsiz ileri evre meme kanseri hastalarında, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi arasında yaşam süresi açısından bir fark olmadığı belirtilirken hastalığın durumu göz önünde bulundurularak hızlı cevap alınması istenen durumlarda hedefe yönelik tedavinin tercih edilmesi önerilmektedir (18).

Hedefe yönelik ajanların ve immünoterapinin avantajları ve dezavantajları değerlendirildiğinde, kombine tedavinin daha yararlı olabileceği görülmektedir. Hedefe yönelik tedaviler tümör aracılı immünosüpresyonu azaltarak tümör gerilemesini hızlandırır ve böylelikle immünoterapi açısından daha güçlü sitotoksiste sağlanabilir. Ayrıca hedefe yönelik tedaviler onkogen bağımlılığını kaldırarak tümör hücre yaşlanmasını ve T hücre miktarını artırarak antitümör immün cevabı potansiyalize edebilir. İmmünoterapide tedavinin optimize edilmesi immün cevabın birçok şekilde değiştirilmesini gerektirmektedir. Bu anlamda CTLA4 ve PD1; T hücre ile ortaya çıkan antitümör immün cevabı azaltan ko-inhibitör moleküllerdir (11).

Hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi, klasik kemoterapiye göre daha iyi tolere edilebilir olsa da, ciddi yan etkilere de sahiptir. Yan etkiler ilaca, hastanın durumuna ve ilacın veriliş yoluna bağlı olarak değişebilmektedir.

Hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi ile sıklıkla ortaya çıkan yan etkiler; enjeksiyona bağlı cilt reaksiyonları (enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik, kızarma, ateş) olmakla birlikte; grip benzeri semptomlar (ateş, halsizlik, yorgunluk, sersemlik, baş ağrısı, nefes almada güçlük, kas ağrıları), bulantı-kusma, kan basıncında değişiklik, diyare, kilo kaybı, taşikardi, kardiyak disfonksiyon, tromboz, proteinüri ve serum elektrolit bozukluklarıdır. Bazı durumlarda ölümcül alerjik reaksiyonlarla da karşılaşılabilir (19).

### **2.3. Hedefe Yönelik Tedavide Kullanılan İlaçlar ve Etki Mekanizmaları**

Uluslararası Kanser Enstitüsü'ne göre hedefe yönelik tedavide kullanılan ilaçlar, küçük moleküllü ilaçlar veya monoklonal antikorlardır. Küçük moleküllü ilaçlar, hücre içerisine kolayca girebildikleri için genellikle hücre içinin hedef alındığı tedavilerde tercih edilmektedir. Monoklonal antikorlar ise hücre içerisine kolayca girememekte ve hücre yüzeyinde belirli hedeflere bağlanarak etki göstermektedir (20).

2006 verilerine göre FDA tarafından onaylanmış; hedefe yönelik 324 ilaç, insan genom hedefli 266 ilaç, hedefe yönelik küçük moleküllü 455 ilaç, hedefe yönelik oral yoldan uygulanan küçük moleküllü 413 ilaç, hedefe yönelik 15 terapötik antikör ve hedefe yönelik 76 biyolojik ajan bulunmaktadır (21).

FDA tarafından insanlarda kullanımı onaylanan ilk monoklonal antikör muromonab (OKT3), organ nakli reddi tedavisinde kullanılmak amacıyla piyasaya çıkmıştır (22). Farelerden elde edilen (mürin) antikörlerin, alerjik reaksiyonlara ve ilaca karşı antikör üretilmesine neden olması sebebiyle 1984 yılında kimerizasyon geliştirilmiştir. Kimerik fare-insan antikörleri, genetik teknikler kullanılarak, değişken kısımları farelerden, sabit kısımları insanlardan elde edilen antikörlerdir (23). Günümüzde mürin (%100 fareden üretilen), kimerik (%33 fare, sabit bölümleri insan kaynağından), insanlaştırılmış (%5-10 fare, kalan değişken ve sabit bölgeler insan kaynağından), insan kaynaklı (%100 insan proteini) olmak üzere farklı antikörler bulunmaktadır (24). İyi bir monoklonal antikör; antijene özgü, immünojenitesi düşük, uygun yarılanma ömrüne sahip, immün efektör fonksiyonu çalıştırma veya toksinler ya da radyonüklitler ile konjügasyon yapma yeteneğine sahip ve kolaylıkla üretilebilir olmalıdır (25).

Antineoplastik monoklonal antikörler; tümör hücrelerine direkt bağlanan veya tümör dokusundan gelen büyüme sinyallerini engelleyenler ve immün sistem bileşenlerini kontrol ederek immünoestimülatör etki gösterenler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (26).

Klinikte kullanılan monoklonal antikörler, genellikle direkt sitotoksik etki ile klinik etkisini göstermektedir. Bu sitotoksik etki; çoğunlukla immün sistem aracılığıyla antikör bağımlı hücrel toksisite veya kompleman bağımlı sitotoksisite şeklinde ortaya çıkmaktadır. Monoklonal antikörler; radyoizotop, ilaç veya toksin yüklü olarak hedeflendirilmiş şekilde, direkt hücre ölümünü etkileyecek şekilde veya tümör ile aktive olan öncü ilaç şeklinde kullanılabilir. Ayrıca, antitümör immün cevap üzerine tamamlayıcı sinerjistik etkileri olması ve kemoterapötiklerin T lenfositler üzerinden gerçekleşen sitotoksik yan etkilerini azaltması sebebiyle, geleneksel kemoterapi ajanları ile kombine olarak kullanılabilirler (27).

Hedefe yönelik antijenlerin, kanser hücre proliferasyonunu ve sağ kalımı değiştirmesinin yanında, üzerinde çalışılan antikorların da kanser bağışıklamasında, immünolojik yolları aktive veya antagonize ederek fonksiyon gösterdiği bilinmektedir. Antijene bağımlı immün yanıt; antijen sunucu hücreler, T lenfositler ve hedef hücreler arasındaki birçok kompleks olayın sonucunda ortaya çıkmaktadır. Spesifik antijenik peptidler tanınarak, yetersiz kalan T hücre cevabının aktive edilmesi suretiyle bir seri sinyal yolları çalıştırılarak T hücre aktivasyonu gerçekleştirilmektedir. Hücreler arası depolarda bulunan CTLA4 molekülü, aktive olmuş T hücrelerin aşağı yönlü regülasyonunu (down-regulated) sağlamaktadır (28). CTLA4'ün antikorlar ile bloke edilerek hedef tümör hücre cevabının ve T hücre aktivasyonunun potansiyelize edilmesi ilk olarak 1996 yılında gerçekleştirilmiştir. Bunun sonucu olarak %100 insan kaynaklı CTLA4 blokörü monoklonal antikorlar (ipilimumab ve tremelimumab) geliştirilmiştir (29, 30).

İleri evre melanom hastaları ile yapılan Faz 3 çalışmasına göre; ipilimumab tedavisinin sağ kalım oranlarını artırdığı ortaya konulmuştur. Pek çok klinik çalışma sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, ipilimumab tedavisi sonrası 3 yıllık sürede uzun dönem sağ kalımın arttığı görülmüştür. Küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda, karboplatin+paklitaksel+ipilimumab üçlü kombinasyonu ile karboplatin+paklitaksel kombinasyonu değerlendirildiğinde ipilimumab içeren kombinasyonun progresyonsuz sağ kalımı artırdığı bulunmuştur (31).

İpilimumab ile sağlanan immün kontrol noktası blokajındaki başarı ile birlikte pek çok immünomodülatör antikor geliştirilmeye başlanmıştır. Bu antikorlar yapıca farklılıklar gösterseler de, temelde PD1'i hedef alanlar (nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab) ve PD-L1 (Programlanmış Hücre Ölüm Proteini Ligandı 1)'i hedef alanlar (atezolizumab, durvalumab, BMS-936559, avelumab) olmak üzere 2 kategoriye ayrılmaktadır. İleri evre melanom, küçük hücreli akciğer kanseri, renal kanser ve solid tümörlü hastalarda yapılan Faz 1 çalışmalarında nivolumab ve pembrolizumab ile düşük toksisite ve oldukça yüksek klinik yanıt oranları görülmüştür (31).

Yapılan çalışmalar ve klinik gelişmeler ile birlikte pek çok immünojenik ajan tedavide daha çok tercih edilmeye başlamıştır. Türkiye’de günümüz tedavi seçeneklerinde bevasizumab, setuksimab, panitumumab, nivolumab, ipilimumab ve pembrolizumab yaygın olarak tercih edilmektedir.

### 2.3.1. Bevasizumab

Bevasizumab, rekombinant hümanize (insanlaştırılmış) monoklonal IgG1 (İmmünooglobulin G1) antikordur. İnsan VEGF’e bağlanarak; VEGF ile endotelial hücrelerin yüzeyindeki reseptörlerin etkileşimini engelleyen ve FDA tarafından onaylanan ilk VEGF inhibitörüdür (32, 33). Ayrıca tümör kitlesindeki sık olan dokular arası boşluğu artırarak kemoterapinin kanserli hücrelere erişimini artırabilir. Tüm VEGF izoformlarına bağlanması sebebiyle tümör damarlanmasını azaltabilir ve yeni damar oluşumunu engellemeye yardımcı olur (33).

Bevasizumab, günümüzde FDA onayı ile;

- metastatik kolorektal kanserde birinci (Onay: Şubat 2004) ve ikinci basamak tedavide (Onay: Haziran 2006)
- küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde birinci basamak tedavide (Onay: Ekim 2006)
- glioblastomada ikinci basamak tedavide (Onay: Mayıs 2009)
- metastatik renal hücreli karsinomada (Onay: Temmuz 2009)
- metastatik HER2 negatif meme kanserinde (Onay: Kasım 2011)
- metastatik kolorektal kanserde fluropirimidin bazlı kemoterapiler ile kombine olarak (Onay: Ocak 2013)
- dirençli/tekrarlayan/metastatik servikal kanserde kemoterapi ile kombine edilerek (Onay: Ağustos 2014)
- platine dirençli tekrarlayan epitelyal over kanseri, fallopi tüpü kanseri ve birincil peritoneal kanserde (Onay: Kasım 2014)

iki haftada bir 5 mg/kg veya 10 mg/kg, üç haftada bir 15 mg/kg veya 7,5 mg/kg dozlarında olmak üzere 4 farklı şekilde kullanılmaktadır (34).

Brufsky ve arkadaşlarının metastatik kolorektal kanserli 684 hasta ile yaptığı RIBBON-2 çalışmasında; klasik kemoterapiye bevasizumab eklenmesi durumunda progresyonsuz yaşam süresinin 5,1 aydan 7,2 aya çıktığı gösterilmiştir (35). Bir başka çalışmada ise metastatik kolorektal kanserli hastalarda ilk progresyondan sonra kemoterapi+bevasizumab kombine tedavisine devam edilmesi durumunda ortalama sağ kalım 11,2 ay iken, sadece kemoterapi ile devam edilen grupta sağ kalım 9,8 ay olarak bulunmuştur (36). Metastatik kolorektal kanser hastalarında ilk basamak tedavi kombinasyonlarının incelendiği başka bir çalışmada; progresyonsuz yaşam süresi bevasizumab+oral kapesitabin+irinotekan kombinasyonunda 9 ay iken, bevasizumab+5-fluorourasil+lökoverin+irinotekan kombinasyonunda 23 ay olarak bulunmuş ve her iki tedavi kombinasyonunun hastalar için umut vaadeden sonuçları olduğu belirtilmiştir (37).

Ülkemizde bevasizumab Aralık 2005'te ruhsat almış olup, Altuzan® ürün adıyla kullanılmaktadır. Bu ürün sadece Türkiye için ruhsatlı bir üründür, FDA tarafından ruhsatı bulunmamaktadır.

Bevasizumab 2-8°C'de ışıktan korunarak saklanmalıdır. Vialler çalkalanmamalı ve dekstroz çözeltisi ile karıştırılmamalıdır. İlaç, intravenöz infüzyon yolu ile uygulanmaktadır. İnfüzyon çözeltisi aseptik koşullarda, % 0,9 NaCl (sodyum klorür) ile 100 ml'ye dilüe edilerek hazırlanır. Dilüe çözeltiler 2-8°C'de 48 saate kadar saklanabilir. Başlangıç dozu, intravenöz infüzyon halinde 90 dakikanın üzerinde verilmelidir. İlk infüzyon tolere edilirse ikinci infüzyon 60 dakikanın üzerinde bir süre boyunca uygulanabilir. 60 dakikalık infüzyonun da iyi tolere edilmesi durumunda, sonraki bütün infüzyonlar 30 dakikanın üzerinde bir süre ile verilebilmektedir (38).

Bevasizumab tedavisi alan hastalarda klasik kemoterapi istenmeyen etkilerinin (bulantı-kusma, diyare, kabızlık gibi) yanı sıra, bevasizumab tedavisine özgü gastrointestinal perforasyon, fistül, kanama riskinde artış, hipertansiyon, arteriyel ve venöz tromboembolizm, yara iyileşmesinde gecikme, nötropeni, proteinüri gibi istenmeyen durumlar görülebilmektedir (38-46).



Gastrointestinal perforasyon ve ciddi kanama durumlarında bevasizumab tedavisi kesilmelidir. Hastalar kanama riski nedeniyle profilaksi veya tedavi için antikoagülan ajanlar ile tedavi edilmelidir. Yara iyileşmesini geciktirici etkisinden dolayı, cerrahi planlanan durumlarda 28 gün önce bevasizumab tedavisi kesilmeli ve cerrahi sonrasında en az 28 günden önce (tercihen yara iyileşene kadar) tedaviye yeniden başlanmamalıdır. Hipertansiyon riskine karşı hastaların kan basıncı 2-3 haftada bir kontrol edilerek hastanın durumuna göre gerekirse antihipertansif tedavi başlanmalıdır. Yapılan çalışmalar, böyle bir durumda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokörlerinin başarılı olduğunu göstermektedir. Proteinüri durumunda tedaviye ara verilerek hastanın 24 saatlik idrar analizi yapılmalı ve nefrotik sendrom durumunda bevasizumab tedavisi sonlandırılmalıdır. Bazı durumlarda proteinüri ile birlikte hiperalbuminemi, hiperkolesterolemi ve ödem görülebilmektedir. Herhangi bir infüzyon reaksiyonu durumunda ise tedaviye ara verilerek gerekli tıbbi müdahale yapılmalıdır (38, 41, 42, 44-46).

Bevasizumab tedavisi alması planlanan veya tedavisi devam eden hastalar; yara iyileşmesinde gecikme olabileceği, beklenmeyen kanamalara karşı gelişebilecek morarma, burun ve diş eti kanamaları gibi durumlarda dikkatli olmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidirler. Ateş, bulantı-kusma veya karın bölgesinde ağrı olması durumunda doktora başvurmaları, ilaç kullanımı boyunca düzenli kan basıncı takibi yapmaları gerektiği konularında uyarılmalıdır. Ayrıca kadınlarda tedavi bitimini takiben ilk 6 aylık süre boyunca hamile kalınmaması gerektiği bilgisi hasta ile paylaşılmalıdır.

### **2.3.2. İpilimumab**

İpilimumab (Yervoy®), rekombinant hümanize (insanlaştırılmış) monoklonal IgG1 antikorudur. CTLA4'ün inhibisyon sinyalini bloke eden bir T hücresi potansiyalize edicidir. İpilimumabın etki mekanizması indirektir; T hücresi aktivasyonu, proliferasyonu ve tümörlere lenfosit infiltrasyonu ile tümör hücresinin ölümüne neden olmak suretiyle T hücresinin aracılık ettiği immün yanıtı güçlendirir (47).

İpilimumab, FDA tarafından Mart 2011'de daha önce en az bir seri sistemik tedavi kullanmış ve sonrasında progresyon gösteren, rezeke edilemeyen relaps veya metastatik erişkin malign melanom hastalarının tedavisi için onaylanmıştır (48). Tedavide, üç haftada bir 3 mg/kg veya 7 mg/kg dozda uygulanmaktadır (47).

Reck ve arkadaşlarının küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında ipilimumab+paklitaksel+karboplatin ve paklitaksel+karboplatin kombinasyonlarını karşılaştırdıkları çalışmada, ortalama sağ kalım oranı ipilimumab grubunda 3 ay daha uzun bulunmuştur (49). Başka bir çalışmada ise ileri evre melanom hastalarında ipilimumab+dakarbazin tedavisi plasebo+dakarbazin grubu ile karşılaştırılmış ve 5 yıllık sağ kalım oranı ipilimumab grubunda % 18,2 plasebo grubunda ise % 8,8 olarak bulunmuştur (50).

İpilimumab 2-8°C'de ışıktan korunarak saklanmalıdır. Vialler çalkalanmamalı ve hazırlanmadan önce 5 dakika oda sıcaklığında bekletilmelidir. İlaç, intravenöz infüzyon yolu ile uygulanmaktadır. İnfüzyon çözeltisi aseptik koşullarda, % 0,9 NaCl veya %5 Dekstroz ile 1-2 mg/ml'ye dilüe edilerek hazırlanır (47). Dilüe çözeltiler 2-8°C'de veya oda sıcaklığında 24 saate kadar saklanabilir. İnfüzyon çözeltisi, dahili filtre ile 90 dakika süresince verilmelidir (47). Momtaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 dakikalık infüzyon ve 90 dakikalık infüzyon süreleri karşılaştırılmış; 30 dakikalık infüzyon süresinin göreceli olarak daha güvenli olduğu belirtilmiştir ancak kesin bir sonuca varmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu da vurgulanmıştır (51).

İpilimumab tedavisi alan hastalarda klasik kemoterapi istenmeyen etkilerinin (bulantı-kusma, diyare, kabızlık gibi) yanı sıra, immün sistem ile ilgili istenmeyen durumlar oluşabilmektedir. Bu durumlar genellikle; enterokolit, hepatit, dermatit (toksik epidermal nekroliziz), nöropati ve endokrinopati şeklinde ortaya çıkmakta ve hastada ortaya çıkma süreleri farklılık göstermektedir. İlk dozu takiben cilt ile ilgili yan etkiler 3-4 hafta, gastrointestinal sistem ve karaciğer ile ilgili yan etkiler 6-7 hafta, endokrin sorunlar yaklaşık 9 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Bu gibi durumlarda ipilimumab tedavisi kesilmeli ve yüksek doz steroid tedavisi ile durum kontrol altına alınmalıdır (52-65). Steroid ile kontrol altına alınamayan durumlarda, infliksimab tedavisi uygulanabilmektedir (57, 62, 65-68).

Sık görülen istenmeyen durumların dışında, ipilimumab tedavisine bağlı olarak daha nadir ortaya çıkan, ancak hasta sağlığını ciddi yönde tehdit edebilecek durumlar da bulunmaktadır. Bunlar; miyokardit (69), Myastenia Gravis (70), perikardit ve perikardiyal efüzyon (71), tümör lizis sendrom (72), Graves hastalığı (73), nekrotik miyelopati (74), perikardiyal tamponad ve bilateral efüzyon (75) olarak literatürde belirtilmiştir.

İpilimumab tedavisi alması planlanan veya tedavisi devam eden hastalar; cilt döküntüleri, şiddetli diyare, göğüs ağrısı, şiddetli öksürük, el-ayak ağrıları ve hissizlik gibi yan etkiler konusunda uyarılmalıdır. Ayrıca aşırı ve kaşıntılı cilt döküntüleri, karın bölgesinde ağrı, göğüs ağrısı, herhangi bir kanama veya kanlı kusma, görmede değişiklik gibi durumlarda derhal doktora başvurmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Kadın hastalar için, tedavi bitimini takiben ilk 3 aylık sürede hamile kalınmaması gerektiği bilgisi hasta ile paylaşılmalıdır.

### 2.3.3. Nivolumab

Nivolumab (Opdivo®), rekombinant hümanize (insanlaştırılmış) monoklonal IgG4 (İmmünoglobulin G4) antikorudur. İnsan hücre yüzeyinde bulunan PD1 blokörüdür; PD-1'e bağlanarak, ligandların bağlanmasına engel olmak suretiyle immünolojik aktivasyonun inhibe olmadan devam etmesini sağlar (76).

Nivolumab, diğer ilaçlara cevap vermeyen, rezekte edilemeyen veya metastatik melanom hastalarında kullanılmak üzere Aralık 2014'te FDA tarafından onaylanmıştır (77).

Günümüzde FDA onayı ile;

- diğer ilaçlara cevap vermeyen, rezekte edilemeyen veya metastatik, melanomda (Onay: Aralık 2014)
- platin kemoterapisi almış veya progresyonu olan metastatik skuamöz küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde (Onay: Mart 2015)
- platin kemoterapisi sırasında veya sonrasında progresyonu olan metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde (Onay: Ekim 2015)

- BRAF V600 doğal tip rezekte edilemeyen veya metastatik melanom hastalarında ipilimumab ile kombine (Onay: Ekim 2015) (Bu onay FDA tarafından iki immünoonkolojik ajanın birlikte kullanımına verilen ilk onaydır.)
- Metastatik renal hücreli karsinom hastalarında (Onay: Kasım 2015)
- BRAF V600 doğal tip ve BRAF V600 mutasyon pozitif rezekte edilemeyen veya metastatik melanomda ipilimumab ile kombine (Onay: Ocak 2016)
- Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası relaps veya progresyonu olan ve transplantasyon sonrası brentuksimab vedontin kullanmış klasik Hodgkin Lenfomada (Onay: Mayıs 2016)
- Platin bazlı kemoterapi sonrasında progresyon gösteren rekürent veya metastatik sküamoz hücreli baş ve boyun kanserlerinde (Onay: Kasım 2016)

iki haftada bir 3 mg/kg dozda kullanılmaktadır (78).

İleri evre melanom teşhisi alan hastalarda nivolumab ve dakarbazin tedavileri karşılaştırıldığında, 1 yıllık sağ kalım oranı ve progresyonsuz yaşam süresi; nivolumab grubunda % 72,9 ve 5,1 ay iken, dakarbazin grubunda % 42,1 ve 2,2 ay olarak bulunmuş ve bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir (79). Küçük hücre dışı ileri evre akciğer kanseri hastalarında nivolumab ve dosetaksel kullanımının incelendiği bir çalışmada, ortalama yaşam süresi nivolumab ile 12,2 ay iken dosetaksel ile 9,4 ay olarak bulunmuştur. Ayrıca nivolumab ile tedavi edilen hastalarda ölüm oranı % 27 daha az olarak değerlendirilmiştir (80). Daha önce tedavi edilmemiş melanom hastalarında nivolumab, ipilimumab ve nivolumab+ipilimumab kombine tedavisini karşılaştıran çalışmada ise progresyonsuz yaşam süresi nivolumab grubunda 6,9 ay, ipilimumab grubunda 2,9 ay iken, nivolumab+ipilimumab grubunda 11,5 ay ile anlamlı olarak fazla bulunmuştur (81).

Nivolumab 2-8°C'de ışıktan korunarak saklanmalıdır. Vialler çalkalanmamalıdır. İlaç, intravenöz infüzyon yolu ile uygulanmaktadır. İnfüzyon çözeltisi % 0,9 NaCl veya % 5 Dekstroz ile 1-10 mg/ml'ye dilüe edilerek hazırlanır. Dilüe çözeltiler oda sıcaklığında 4 saate, 2-8°C'de 24 saate kadar saklanabilir (78).

İnfüzyon çözeltisi por çapı 0,2-1,2 mikrometre dahili filtre ile 60 dakikada verilmelidir (78).

Nivolumab tedavisi alan hastalarda klasik kemoterapi istenmeyen etkilerinin (bulantı-kusma, diyare, kabızlık gibi) yanı sıra immün sistem ile ilgili istenmeyen durumlar oluşabilmektedir. Bu durumlar genellikle pnömoni, kolit, hepatit, pankreatit, endokrinopatiler (hipofizit, tiroid bozuklukları, hiperglisemi), nefrit, renal disfonksiyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar, serum elektrolit bozuklukları, cilt döküntüsü ve ensefalittir (82-93).

Nivolumab tedavisine bağlı istenmeyen etkilerin ortaya çıkış süresi farklılık göstermektedir. Amilaz-lipaz düzeyinde yükselmeler genellikle ilk dozdan sonra; diyare ve kolit genellikle 2 ya da 3 doz sonrasında; kütanöz sorunlar ortalama 5-6 hafta içinde; hipertiroidizm, hipotiroidizm ve pnömoni 5. doz ve sonrasında; hipofizit 10 dozdan sonra gözlenmektedir (94). İstenmeyen durumlar meydana geldiğinde nivolumab tedavisine ara verilmeli veya duruma göre tedavi kesilmeli, kademeli steroid tedavisi ile durum kontrol altına alınmalıdır. Steroid ile kontrol altına alınamayan durumlarda infliksimab tedavisi uygulanabilmektedir (89, 94).

Sık görülen istenmeyen durumların dışında, nivolumab tedavisine bağlı olarak daha nadir ortaya çıkan ancak hasta sağlığını ciddi yönde tehdit edebilecek yan etkiler de bulunmaktadır. Bunlar; miyokardit (69), otoimmün artropati ve üveit (95), otoimmün diyabet (96, 97) ve Myastenia Gravis (70) olarak literatürde yer almaktadır.

Nivolumab tedavisi alması planlanan veya tedavisi devam eden hastalar cilt döküntüleri, kaşıntılı döküntüler, öksürük ve ağrı gibi konularda uyarılmalıdır. Göğüs ağrısı, kötüleşen öksürük, karın bölgesinde ağrı, idrar renginde değişme, cilt renginde sararma, aşırı idrara çıkma ve aşırı susama, baş dönmesi, uyku hali, halüsinasyon, görme problemleri gibi durumlarda derhal doktora başvurmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Kadın hastalar için, tedavi bitimini takiben ilk 5 aylık sürede hamile kalınmaması gerektiği bilgisi hasta ile paylaşılmalıdır.

### 2.3.4. Panitumumab

Panitumumab (Vectibix<sup>®</sup>), rekombinant hümanize (insanlaştırılmış) monoklonal IgG2 (İmmünglobulin G2) kappa antikorudur. EGFR'ye bağlanarak tümör hücrelerinin otokrin EGF stimülasyonunu engelleyerek tümör hücre proliferasyonunu inhibe eder. Reseptör üzerinde ligand bağlanma noktasını engeller ve reseptör internalizasyonuna neden olur (33, 98).

Panitumumab, Eylül 2006'da FDA tarafından onaylanmıştır. Kodon 12 veya 13 ekzon 2 KRAS mutasyonu olmayan (wild type KRAS) metastatik kolorektal kanser hastalarında FOLFOX rejimi ile kombine veya fluropirimidin, oksaliptatin, irinotekan içeren kemoterapi rejimlerini almış ve progresyon yaşamış kolorektal kanser hastalarında, iki haftada bir 6 mg/kg dozda uygulanmaktadır (99).

Liang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, metastatik kolorektal kanser hastalarında kemoterapiye panitumumab eklenmesi durumunda, progresyon oranının % 29 daha az olduğu gösterilmiştir (100). Peeters ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, panitumumab+FOLFIRI (irinotekan+5flurourasil/lökoverin) ve tek başına FOLFIRI kombinasyonları değerlendirilmiş ve progresyonsuz yaşam süresi panitumumab tedavisi alan grupta 5,9 ay sadece FOLFIRI alan grupta ise 3,9 ay olarak bulunmuştur (101).

Panitumumab, 2-8°C'de ışıktan korunarak saklanmalıdır. Vialler çalkalanmamalıdır. İlaç, intravenöz infüzyon yolu ile uygulanmaktadır. İnfüzyon çözeltisi, verilecek doz 1000 mg veya daha az ise % 0,9 NaCl ile 100 ml'ye dilüe edilerek 1000 mg veya daha yüksek ise % 0,9 NaCl ile 150 ml'ye dilüe edilerek hazırlanmalıdır. Son konsantrasyon 10 mg/ml'yi aşmamalıdır. Dilüe çözeltiler, oda sıcaklığında 6 saate, 2-8°C'de 24 saate kadar saklanabilir. 1000 mg veya daha az dozlardaki infüzyon çözeltisi, por çapı 0,2-2,2 mikrometre dahili filtre ile 60 dakikada verilmelidir eğer hasta infüzyonu tolere edebiliyorsa 30-60 dakika süresince de ilaç verilebilmektedir. 1000 mg veya daha yüksek dozlardaki infüzyon çözeltisi, por çapı 0,2-2,2 mikrometre dahili filtre ile 90 dakikada verilmelidir (102).

Panitumumab tedavisi alan hastalarda klasik kemoterapi istenmeyen etkilerinden (bulantı-kusma, diyare, kabızlık gibi) farklı olarak görülen en önemli istenmeyen etki cilt reaksiyonlardır (akne, dermatit, eritem, kızarıklık, soyulma, fotosensitivite). Cilt reaksiyonları genellikle hastaların % 90'ını etkilemektedir. Bunun dışında hipomagnezemi, hipokalemi, paronişi, cilt kuruluğu, karın bölgesinde ağrı, intertisyel akciğer hastalığı, oküler toksisite, infüzyon reaksiyonları da görülebilmektedir (102-127).

Panitumumab tedavisine bağlı istenmeyen etkilerin ortaya çıkış zamanı farklılık göstermektedir. Cilt reaksiyonları genellikle tedavi başlangıcını takiben bir hafta içerisinde ortaya çıkmakta, 2-3 hafta içerisinde ise maksimum seviyeye ulaşmaktadır (112, 118). Hipomagnezemi ise genellikle tedavi başlangıcını takiben ilk 6 hafta içinde veya daha sonra ortaya çıkmaktadır (108). Bu gibi durumlarda panitumumab tedavisine ara verilmeli veya duruma göre tedavi kesilmelidir. Oluşan cilt reaksiyonlarının tedavisinde; cilt nemlendiriciler, güneş koruyucular, üre içeren krem/losyonlar, topikal kortikosteroidler ve oral doksisisiklin kullanılmaktadır (115, 128). Yamada ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, kolorektal kanser hastalarında profilaktik olarak minosiklin ve nemlendirici kullanımının, tedavi sürecini ve tümör cevabını etkilemeksizin, panitumumab kaynaklı akneiform döküntülerin gelişmesini engellediği bulunmuştur (129). Hipomagnezemi ise intravenöz veya oral magnezyum replasmanı ile düzeltilebilmektedir (124). Tırnak ile ilgili yan etkilerin tedavisinde ise genellikle antiseptikler, antibiyotikler, gümüş nitrat ve hidrokolloid içerikli preparatlar kullanılmaktadır (115).

Sık görülen istenmeyen etkilerin dışında, panitumumab tedavisine bağlı olarak daha nadir ortaya çıkan, ancak hasta sağlığını ciddi yönde tehdit edebilecek durumlar da bulunmaktadır. Bunlar; trikomegali (130), derin ven trombozu (118) veya burun kanaması olarak belirtilmiştir (113).

Panitumumab tedavisi alması planlanan veya tedavisi devam eden hastalar cilt döküntüleri, kas ağrıları gibi konularda uyarılmalıdır. Hastalar tedavi süresince ve son dozu takiben 2 ay boyunca güneşten korunmalı; güneş koruyucu ve şapka kullanılmalıdır.

Öksürük, nefes darlığı, ateş, aşırı idrara çıkma ve terleme, gözde kızarıklık veya yanma, bulanık görme, aşırı kas ağrısı gibi durumlarda derhal doktora başvurmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Kadın hastalar için, tedavi bitimini takiben ilk 6 aylık sürede hamile kalınmaması gerektiği bilgisi hasta ile paylaşılmalıdır.

### **2.3.5. Pembrolizumab**

Pembrolizumab (Keytruda®), rekombinant hümanize (insanlaştırılmış) monoklonal IgG4 antikorudur. İnsan hücre yüzeyinde bulunan PD1 blokörüdür; PD1'e bağlanarak, ligandların bağlanıp aktive olmasını engeller böylece tümör hücrelerine karşı T hücre aracılı immün yanıtın oluşmasını sağlar (131).

Pembrolizumab, rezekte edilemeyen veya metastatik progresyonu bulunan melanom hastalarında kullanılmak üzere Eylül 2014'te FDA tarafından onaylanmıştır (132).

Günümüzde FDA onayı ile;

- progresyonu bulunan, rezekte edilemeyen veya metastatik, melanomda (Onay: Eylül 2014)
- diğer ilaç tedavileri sonrasında progresyon gösteren ve PD-L1 ekspresyonu olan, metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde (Onay: Ekim 2015)
- rezekte edilemeyen veya metastatik, melanomda birinci basamak tedavide (Onay: Aralık 2015)

üç haftada bir 2 mg/kg dozda kullanılmaktadır (133).

Robert ve arkadaşlarının pembrolizumab dozlama sıklığını incelediği bir çalışmada, iki haftada bir uygulama ile üç haftada bir uygulama arasında 6 aylık progresyonsuz yaşam süresi açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (134).



PDL1 pozitif küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında sadece pembrolizumab ve sadece kemoterapi alan hasta grupları (en sık kullanılan, karboplatin+pemetrekset protokolü) incelendiğinde, ortalama progresyonsuz yaşam süresi kemoterapi grubunda 6 ay, pembrolizumab grubunda ise 10,3 ay olarak anlamlı derecede uzun bulunmuştur. Tüm tedavi süresi göz önünde bulundurulduğunda, tedaviye bağımlı yan etki görülme sıklığı pembrolizumab grubunda % 73,4 iken kemoterapi grubunda % 90 olarak bulunmuştur (135).

Pembrolizumab 2-8°C'de ışıktan korunarak saklanmalıdır. Vialler çalkalanmamalıdır. İlaç, intravenöz infüzyon yolu ile uygulanmaktadır. Liyofilize toz 2,3 ml steril su ile rekonstitüe edilmeli, ardından yavaşça 25 mg/ml konsantrasyona ulaşacak şekilde tamamlanmalıdır. Hafifçe dairesel hareketler ile karışma sağlanmalı ve kabarcıkların uzaklaşması için 5 dakika beklenmelidir. İnfüzyon çözeltisi % 0,9 NaCl veya % 5 Dekstroz ile 1-10 mg/ml'ye dilüe edilerek hazırlanmalıdır. Rekonstitüe veya dilüe çözeltiler oda sıcaklığında 6 saate, 2-8°C'de 24 saate kadar saklanabilir. İnfüzyon çözeltisi, por çapı 0,2-5 mikron dahili filtre ile 30 dakikada verilmelidir (133).

Pembrolizumab tedavisi alan hastalarda klasik kemoterapi istenmeyen etkilerinin (bulantı-kusma, diyare, kabızlık gibi) yanı sıra, immün sistem ile ilgili istenmeyen durumlar da oluşabilmektedir. Genellikle yüksek ateş, pnömoni, kolit, hepatit, endokrinopatiler (hipofizit, tiroid bozuklukları, hiperglisemi), nefrit, hiponatremi, hipoalbuminemi, hemoglobin düzeyi düşüklüğü ve karaciğer enzimlerinde yükselme görüldüğü belirtilmiştir (133, 136-145).

Pembrolizumab tedavisine bağlı istenmeyen etkilerin ortaya çıkış zamanı farklılık göstermektedir. Pnömoni, genellikle tedavi başlangıcını takiben ilk 5 ay içerisinde; kolit, tedavinin 10. haftası ile ilk 6,5 ay arasında; hepatit, 22. günde; hipofizit, tedavi başlangıcından sonraki 6. haftada; nefrit ise tedavi başlangıcından 1 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (146).

Pembrolizumab tedavisine bağlı istenmeyen durumlarda pembrolizumab tedavisine ara verilmeli veya duruma göre tedavi kesilmeli, steroid tedavisi ile durum kontrol altına alınmalıdır (147).

Sık görülen istenmeyen durumların dışında, pembrolizumab tedavisine bağlı olarak daha nadir ortaya çıkan, ancak hasta sağlığını ciddi yönde tehdit edebilecek durumlar da bulunmaktadır. Bunlar; pankreatit (146), otoimmün miyokardit (148), büllöz pemfigoid (149), Tip 1 diyabet (150, 151), otoimmün iç kulak hastalığı (152), Myastenia Gravis (133, 153, 154), vaskülit ve hemolitik anemi olarak belirtilmiştir (133).

Pembrolizumab tedavisi alması planlanan veya tedavisi devam eden hastalar cilt döküntüleri, öksürük, ağrı gibi konularda uyarılmalıdır. Ayrıca göğüs ağrısı, kötüleşen öksürük, karın bölgesinde ağrı, idrar renginde değişme, aşırı idrara çıkma ve aşırı susama, baş dönmesi, uyku hali, görme problemleri gibi durumlarda derhal doktora başvurmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Kadın hastalar için, tedavi bitimini takiben ilk 4 aylık sürede hamile kalınmaması gerektiği bilgisi hasta ile paylaşılmalıdır.

### **2.3.6. Setuksimab**

Setuksimab (Erbix<sup>®</sup>), rekombinant kimerik monoklonal IgG1 antikorudur. EGFR'ye bağlanarak reseptör üzerinde ligand bağlanma noktasını engeller ve reseptör internalizasyonuna neden olur (155). Ayrıca kanser hücrelerini diğer kemoterapi ajanlarına ve radyoterapiye daha duyarlı hale getirir (33).

Günümüzde FDA onayı ile;

- irinotekan tedavisine yanıt vermeyen EGFR ekspresyonu olan metastatik kolorektal karsinomda, irinotekan ile birlikte (Onay: Şubat 2004)
- lokalize veya bölgesel metastatik sküamoz hücreli baş boyun karsinomlarının tedavisinde radyoterapi ile kombine veya daha önce platin bazlı kemoterapi almış ancak fayda görmemiş tekrarlayan veya metastatik sküamoz hücreli baş boyun karsinomda (Onay: Mart 2006)
- 5-fluorourasil + platin bazlı kemoterapi ile kombine olarak tekrarlayan kısmi lokalize veya metastatik sküamoz hücreli baş boyun karsinomlarında birinci basamak tedavide (Onay: Kasım 2011)

- KRAS negatif, EGFR eksprese eden metastatik kolorektal kanserde FOLFIRI protokolü ile kombine olarak (Onay: Temmuz 2012)

kullanılmaktadır (156, 157).

Tedavide başlangıç dozu 400 mg/m<sup>2</sup> olarak ayarlanır, sonrasında doz 250 mg/m<sup>2</sup> olacak şekilde haftada bir uygulama ile devam edilir. Radyoterapi ile birlikte kullanılacağı durumda, setuksimab tedavisine radyoterapiden 1 hafta önce başlanmalıdır (156).

Douillard ve arkadaşları; metastatik kolorektal kanserli hastalarda setuksimab+FOLFOX4 (5-fluorourasil+lökoverin+oksaliptin) ve setuksimab+UFOX (tegafur/urasil+lökoverin+oksaliptin) kombine tedavilerini karşılaştırmış; progresyonsuz yaşam süresini setuksimab+FOLFOX4 grubunda (8,2 ay, diğer grup için 6,6 ay) anlamlı olarak uzun bulmuşlardır (158).

Setuksimab 2-8°C'de ışıktan korunarak saklanmalıdır. Vialler çalkalanmamalı ve dilüe edilmemelidir. İlaç, intravenöz infüzyon yolu ile uygulanmaktadır. Solüsyonlar oda sıcaklığında 8 saate, 2-8°C'de 12 saate kadar saklanabilir. İnfüzyon çözeltisi, por çapı 0,22 mikrometre dahili filtre ile maksimum hız 10 mg/ml'yi geçmeyecek şekilde verilmelidir. Başlangıç dozu 120 dakikada, takip eden dozlar 60 dakikada verilmelidir. İnfüzyon öncesi premedikasyon olarak H1 reseptör antagonisti uygulanmalıdır (156).

Setuksimab tedavisi alan hastalarda klasik kemoterapi istenmeyen etkilerinin (bulantı-kusma, diyare, kabızlık gibi) yanı sıra, setuksimab tedavisine özgü durumlar da görülmektedir. Tedaviye bağlı kardiyopulmoner arrest, intertisyel akciğer hastalığı, yüz, göğüs ve sırtta oluşan kütanoz sorunlar (kızarıklık, soyulma, akne benzeri döküntüler, aşırı kuruluk), saç ve tırnak problemleri, dispne, serum elektrolit bozuklukları, el-ayak sendromu, konjunktivit, hipomagnezemi, immün sistem ile ilgili istenmeyen durumlar oluşabilmektedir (156, 158-170).

Setuksimab kaynaklı cilt reaksiyonlarının genel tedavi stratejisi olarak; nemlendirici, antibiyotik ve steroidli kremlerin kullanımı ve hastanın güneşten korunması prensipleri benimsenmektedir.

Uzman görüşü alınarak (11 uzman) hazırlanan kılavuza göre, setuksimab kaynaklı cilt reaksiyonlarını önlemek ve tedavi etmek için; cilt su ve sabun ile temizlenerek radyoterapi uygulanmalı, radyoterapi öncesi nemlendirici (krem/emülsiyon) uygulanmamalı, gerekiyorsa topikal steroid ve tetrasiklin tedavisi verilmelidir (171, 172).

EGFR inhibitörlerinin neden olduğu cilt döküntülerinin önlenmesi ve tedavisinde, son yıllarda K vitamini ön plana çıkmaktadır. K vitamini, cilt damar hastalıkları, kozmetik tedaviler ve lazer tedavisi sonrasında kullanılmaktadır. Topikal uygulanan K<sub>1</sub> vitamini kullanımının klinik olarak etkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte (173), yeterince etkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (174). Setuksimab kaynaklı cilt döküntülerinde K vitamini kullanımı tartışmalı olsa da, yarar görülen çalışmaların sayısının daha fazla olması sebebiyle cilt reaksiyonlarında K vitamini uygulaması kabul edilebilir görünmektedir.

Sık görülen istenmeyen etkilerin dışında, setuksimab tedavisine bağlı olarak daha nadir ortaya çıkan, ancak hasta sağlığını ciddi yönde tehdit edebilecek durumlar da bulunmaktadır. Bunlar; pulmoner toksisite (175) ve aseptik menenjittir (176, 177).

Setuksimab tedavisi alması planlanan veya tedavisi devam eden hastalar cilt döküntüleri, kas ağrıları gibi konularda uyarılmalıdır. Hastalar tedavi süresince güneşten korunmalı; güneş koruyucu ve şapka kullanılmalıdır. Ayrıca öksürük, nefes darlığı, ateş, beklenmedik kanama, aşırı kas ağrısı gibi durumlarda derhal doktora başvurmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Kadın hastalar için, tedavi bitimini takiben ilk 6 aylık sürede hamile kalınmaması gerektiği bilgisi hasta ile paylaşılmalıdır.

#### **2.4. Klinik Eczacılık ve Farmasötik Bakım**

Tedavilerin 'ilaç odaklı' yaklaşımdan 'hasta odaklı' yaklaşıma doğru yönelmesi sonucunda, hastanın ilaç tedavisinin takibi daha fazla önem kazanmış, hastaya özgü doz ve bireyselleştirilmiş bakım ön plana çıkmıştır. Hastanın yaşam ve tedavi kalitesini artırmak amacıyla; hastalığın önlenmesi, hastalık semptomlarının azaltılması veya önlenmesi, hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılması ve yakın tedavi izlemi ilkeleri temel alınmıştır (178).

Hasta bakım süreci içerisinde uygunsuz reçeteleme, hastanın ilaca ulaşamaması, hasta uyumsuzluğu, hastanın fizyolojik durumuna bağlı olan sorunlar ve tedavi izlem sorunları gözlenmiştir. Tedavi izlemi ile ilgili sorunların önlenmesi için yapılan çalışmalar doğrultusunda, farmasötik bakım kavramı tanımlanmıştır (178).

Farmasötik bakım, hastanın yaşam kalitesini artırmak amacı ile hastalığın tedavisini, semptomların giderilmesini veya azaltılmasını, hastalığın ilerleyişinin durdurulmasını veya yavaşlatılmasını, hastalıklardan veya semptomlardan korunmayı kapsamaktadır. Bu süreç, eczacının mesleki sorumluluk olarak, hastanın tedaviye yönelik ihtiyaçlarını belirlemesi, ilaç tedavisini takip ederek, gerekli durumlarda hasta ve diğer sağlık profesyonelleri ile iletişimi sağlaması ile birlikte geliştirilebilmektedir (178).

Klinik eczacılık, farmasötik bakımın sağlanmasında, eczacının farmakoloji ve farmakokinetik bilgilerini kullanarak hasta odaklı tedavide ilaçların güvenli, etkin ve ekonomik kullanımını sağlayan bir mesleki uygulamadır (179).

Amerikan Klinik Eczacılık Derneği'nin tanımına göre klinik eczacılık; eczacılar tarafından, hasta bakımını sağlamak amacıyla farmakoloji, toksikoloji, farmakokinetik ve terapötik bilimsel ilkeleri uygulamayı barındıran bir sağlık bilimleri uzmanlığıdır (180).

Avrupa Klinik Eczacılık Birliği'ne göre ise klinik eczacılık; tıbbi ürünler ve cihazların akılcı ve uygun kullanımını geliştirmek ve teşvik etmek amacıyla, hasta ve ilaç tedavisinin olduğu her alanda (klinik), eczacının hizmet ve faaliyetlerini kapsayan bir sağlık uzmanlığıdır (181).

Klinik eczacılık ve farmasötik bakım kavramları birlikte değerlendirildiğinde; ülkeler ve uygulamalar arasında farklılıklar olsa da, her iki kavram temelde hasta yaşam kalitesini ve tedavi kalitesini artırmayı hedeflemektedir (182). Hasta odaklı tedavi yaklaşımları popüler hale geldikçe farmasötik bakım ve klinik eczacılık ile birlikte ilaç yönetimi, ilaç tedavi yönetimi, hastalık yönetimi gibi pek çok kavram da ortaya atılmıştır. Bütün kavramlar temelde hasta bakımı ve farmasötik bakım felsefesine dayanmaktadır.

İlaç tedavi yönetimi, tedavi verimini hasta odaklı olarak artırmayı amaçlamaktadır. Hastanın durumuna göre ihtiyaçlarının belirlenmesi, tedavi planının oluşturulması, tedavinin seçilmesi, tedaviye başlanması, tedavinin değiştirilmesi, uygulama süreci, tedavinin izlenmesi, hasta cevabının ve yan etkilerin değerlendirilmesi, ilaçla ilgili problemlerin ve ilaç yan etkilerinin önlenmesi, tedavi ile ilgili dökümanların hazırlanması, hasta uyuncunun artırılması, sağlık profesyonelleri arasında iletişimin sağlanması gibi başlıkları temel almaktadır (183).

İlaç tedavi yönetimi, farmasötik bakımı sağlamak amacıyla oluşturulan bir yapılanma biçimidir. Hasta tedavisinde eczacı tarafından sunulan ilaç odaklı hizmettir ve farmasötik bakım felsefesi çerçevesinde eczacının hastanın ilaçla ilgili ihtiyaçlarını belirleyerek sorumluluk almasını sağlamaktadır (184). İlaçlar ile ilgili problemlerin belirlenmesi, önlenmesi ve çözümlenmesi farmasötik bakım sürecinin temelini oluşturmaktadır. Bu sorunların sınıflandırılarak belgelendirilmesi, bakım süreci için önemlidir ancak bu amaçla kullanılabilir kapsamlı ve standart bir yöntem bulunmamaktadır. Kullanılan pek çok sınıflandırma sistemi bulunmasına rağmen, bilimsel çalışmalarda çalışmanın amacına yönelik olarak modifiye edilerek kullanımı da söz konusudur.

Farmasötik bakım tanımını yapan Hepler ve Strand, ilaçla ilgili problemleri hastanın ilaç tedavisinde istenen sonucu etkileyen ya da etkileme ihtimali olan durumlar olarak tanımlamıştır (178). Hepler ve Strand tarafından yapılan tanım sonrasında pek çok tanımlama ve sınıflandırma sistemi ortaya atılmıştır.

Basger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; literatürde yer alan ilaçla ilgili problemleri içeren çalışmalar incelenmiş ve bu çalışmalarda kullanılan sınıflandırma sistemleri değerlendirilmiştir. Bu kapsamda 268 çalışma ve 20 farklı sınıflandırma sistemi gözden geçirilmiştir (185). Sınıflandırma sistemleri; incelenen çalışmaların % 24,5'inde değiştirilmeden kullanılırken, % 46'sında var olan sınıflandırma sistemleri değiştirilerek kullanılmış, % 29,5'inde ise araştırmacılar kendi sınıflandırma sistemlerini kullanmayı tercih etmişlerdir. Değiştirilmeden en çok kullanılan sınıflandırma sistemi Cipolle ve arkadaşlarının sınıflandırma sistemi (186) olarak bulunmuş, değiştirilerek en çok kullanılan sınıflandırma sistemi Hepler ve Strand sınıflandırması (187) olmuştur (185).

PCNE tarafından Ocak 1999'da yapılan konferansta, ilaçla ilgili problemler için standardize ve uluslararası çalışmalarda kullanıma uygun bir sınıflandırma şeması oluşturulmuştur. PCNE'de yer alan tanımda ilaçla ilgili problemler; istenen sağlık sonucunun elde edilmesine engel olan, gerçekleşen ya da gerçekleşebilecek olay veya durum olarak belirtilmiştir. Yıllar içerisinde yapılan çalışmalar ve toplantılar doğrultusunda sınıflandırma sistemi güncellenmiş ve son olarak 30 Eylül 2016 tarihinde V7.0 (EK-1: PCNE-DRP Classification V7.0) araştırmacıların kullanımına sunulmuştur. V7.0'da *problemler* için 3 ana başlık (7 alt başlık), *nedenler* için 8 ana başlık (35 alt başlık) ve *öneriler* için 5 ana başlık (16 alt başlık) bulunmaktadır. Versiyon 7'ye, daha önceki versiyonlarda yer almayan 'öneri kabul' başlığı da eklenmiş, bu eklenen kısım için de 3 ana başlık (10 alt başlık) tanımlanmıştır (188).

#### **2.4.1. Onkolojide Klinik Eczacılık Uygulamaları**

Son yıllarda onkoloji eczacılığı kavramı gelişme göstermiş, eczacılar kanser tedavisinde daha fazla bilgi birikimi ve tecrübe kazanmaya başlamıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, eczacının tedaviye olan katkısının genellikle hematoloji/onkoloji ve pediatrik onkoloji servislerinde olduğu gözlenmektedir. Ancak kanser tedavisini ayakta/poliklinikte alan hastalar ile yapılan detaylı bir çalışma bulunmamasıyla birlikte, poliklinikte sağlanan klinik eczacılık hizmetlerinin detaylandırılması da hala yeterli seviyeye ulaşmamıştır.

Kanser tedavisinde hasta gereksinimlerinin belirlenmesi, protokol kontrolü ve doğrulanması, ilaçların uygun şekilde hazırlanması, uygulanması, doz ayarlaması, yan etkilerin kontrolü ve/veya önlenmesi, ilaç etkileşimleri ve toksisitenin saptanması ve/veya önlenmesi öne çıkan tedavi unsurları olmaktadır. Klinik eczacı, hastanelerde vizitlere katılarak ve hastanın tedavi profilini inceleyerek, hastanın tedavi ihtiyaçlarını belirleyip buna yönelik farmasötik bakım planı geliştirebilmekte; ilaçlar hakkında dozlama, uygulama, etkileşim, farmakokinetik, toksisite bilgisi ve hasta eğitimi konusunda diğer sağlık çalışanlarına gerekli desteği sağlayabilmektedir (189).

Onkoloji alanında görev alan eczacılar, genellikle protokol kontrolü ve doğrulanması, ilaç hazırlanması ve dağıtımını konusunda destek sağlamaktadır ancak gelişen tedavi rejimlerini de desteklemek amacıyla, bireyselleşen tedavilerin optimize edilmesinde de rol alınması gerekmektedir. Kemoterapi dışında, hastada var olan diğer durumların değerlendirilmesi ve gerekli bakımın sağlanması da hastanın yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir (189).

Onkoloji alanında yapılan çalışmalar genellikle hemotoloji/onkoloji veya pediatrik onkoloji kliniklerinde olmakla birlikte, temelde ilaç tedavisi ile ilgili karşılaşılan sorunlar benzerlik göstermektedir. Sıklıkla karşılaşılan sorunlar; ilaç güvenliği, hasta eğitimi, destekleyici tedaviler ve ilaç etkileşimleri başlıkları altında toplanmaktadır (190-195).

Yetersiz veya eksik ilaç kullanımı; tedavi başarısızlığına, istenmeyen etkilere neden olmakla birlikte, hastanede kalış süresini ve sağlık harcamalarını da arttırmaktadır. Özellikle çoklu ilaç kullanımı, ilaçla ilgili problemlerin gözlenmesinde önemli risk faktörlerinden biridir. İlaçla ilgili problemlerin saptanması ve çözümünde klinik eczacı; hastalık ve/veya hasta odaklı sonuçların iyileştirilmesi, tedaviye uyuncun artırılması, hastanın yaşam kalitesinin artırılması, hastanede yatış süresi ve sağlık sistemine olan maliyetin değerlendirilmesinde; mesleki tecrübe ve bilgileri ile aktif rol alarak katkı sağlamaktadır (196).

Liekweg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, onkoloji polikliniğindeki hastaların, aldıkları farmasötik bakım hizmetleri konusunda memnuniyetleri ölçülmüş ve 5'li Likert ölçeğine göre, eczacı tarafından tedaviye yönelik öneri yapılan grupta memnuniyet puan ortalaması 4,6 kontrol grubunda ise 3,9 olarak bulunmuştur (197).

Delpeuch ve arkadaşlarının hemotoloji/onkoloji polikliniğinde 1 yıl süresince 489 kanser hastası ile yaptığı diğer bir çalışmada, 4393 kemoterapi ve destekleyici tedavi reçetesi incelenmiştir. Eczacı tarafından reçetelerin % 12,6'sında ilaçla ilgili problem saptanmıştır. Karşılaşılan problemler genellikle (% 59,5) enfeksiyon ilaçlarına yönelik olmuştur (198).



Chew ve arkadaşlarının 1 ay süre ile onkoloji polikliniğinde yaptıkları çalışmada, 331 ilaçla ilgili öneri gerektiren problem ile karşılaşılmıştır. Bu önerilerin % 76'sı kemoterapi ile ilgili, % 12'si ise premedikasyon ile ilgili bulunmuş; kemoterapi önerilerinin genellikle platinler (% 30), monoklonal antikolar (% 16) ve antimetabolitler (% 16) ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Eczacı tarafından yapılan önerilerin % 93'ü kabul edilmiştir (199). Wong ve arkadaşlarının ilaç tedavi yönetimi hizmetleri ile ilgili yaptıkları çalışmada, 30 hastada 116 ilaçla ilgili öneri gerektiren problem bulunmuştur. Saptanan 116 problemin 74'üne öneride bulunulmuş ve bu önerilerin değerlendirilmesi sonucunda; 1 hastanın 1 yıllık tedavi masrafında yaklaşık 1000 dolarlık tasarruf sağlanmıştır (200). Randolph ve arkadaşlarının onkoloji polikliniğinde yaptıkları maliyet analiz çalışmasında, eczacı tarafından yapılan önerilerin genellikle kemoterapi rejimi ile ilgili (% 69) ve hasta bilgilendirilmesine yönelik (% 24) konularda olduğu belirtilmiştir. Yapılan önerilerin sonucu finansal olarak değerlendirildiğinde, eczacının tedavi sürecine olan katkısı, yıllık 138.441 dolar tasarruf edilmesi şeklinde değerlendirilmiştir (201).

Özellikle komplike tedavi rejimlerini alan onkoloji hastalarının takibinde klinik eczacılara büyük görev düşmektedir. Klinik eczacıların güvenli ilaç kullanımına katkıda bulunduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Onkoloji hastalarının tedavi sürecindeki katkıları üzerine yapılmış çalışmalar gün geçtikçe artmakla birlikte; özellikle hedefe yönelik tedavileri ayaktan alan hastalar ile yapılmış çalışmalar ne yazık ki henüz kısıtlıdır. Bu yeni tedavilerin çeşitli kanserlerde etkinlik ve güvenliklerinin değerlendirilmesi ile birlikte, tedavi sürecinin iyileştirilmesine yönelik eczacının katkısını gösteren bilimsel çalışmaların artması; eczacıların onkolojide multidisipliner ekip içerisindeki rolünü ve katkısını somutlaştıracak, ilgili mesleki yasa ve yönetmeliklerin geliştirilmesi açısından yeni girişimlere yol açacaktır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, prospektif ve kesitsel bir çalışmadır. Çalışma kapsamında, Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji Polikliniği (Gündüz Tedavi Ünitesi)'nde Ekim 2015 - Mart 2016 tarihleri arasında kemoterapi tedavisini alan ve takibi yapılan hastalar değerlendirilmiştir.

Hedefe yönelik tedavilerden bevasizumab, setuksimab, panitumumab, nivolumab, ipilimumab ve pembrolizumab alan hastalar klinik eczacı tarafından izlenmiş ve ilaç tedavisi ile ilgili sorunlar tespit edilmiştir.

İlaçla ilgili problemlerin saptanması ve yönetilmesi ile ilgili konularda UptoDate®, Micromedex®, RxMediaPharma 2016® ve Medscape® gibi bilgi kaynakları ve veri tabanlarından yararlanılmıştır. İlaçla ilgili problemlerin belirlenmesi ve değerlendirilmesinde PCNE V7.0 sınıflandırması kullanılmıştır.

Çalışmada ayrıca hedefe yönelik ilaç tedavisinde (monoterapi veya kombine tedavide) infüzyona bağlı gelişebilecek sorunlar ile birlikte; bevasizumab, setuksimab, panitumumab, nivolumab, ipilimumab ve pembrolizumab tedavisine özgü, daha seyrek olarak gözlenebilecek sorunlar da klinik eczacı tarafından izlenmiştir.

Hedefe yönelik ilaçlar ile ilgili karşılaşılan problemler kapsamında daha önce yapılmış bir çalışma olmaması nedeniyle, tedavi sonuçlarında klinik eczacının katkısını gösteren, çalışma sonuçları ile karşılaştırma ve analiz yapılabilecek bildirilmiş bir veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu çalışma için güç analizi yapılamamış ve örneklem büyüklüğü hesaplanmamıştır. Ancak Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Gündüz Tedavi Ünitesi'ne ait geçmiş verilere göre bir çıkarımda bulunulduğunda, öngörülen çalışma süresi içerisinde, çalışmaya 100 hastanın dahil edilmesi hedeflenmiştir.

Çalışma başlamadan önce, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (EK-2: Etik Kurul Onayı).

### 3.1. Çalışmanın Yürütüldüğü Ortam ve Hasta Seçimi

Çalışma, Ekim 2015 – Mart 2016 (6 ay süre ile) tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji Polikliniği (Gündüz Tedavi Ünitesi)'nde gerçekleştirilmiştir. Ünite hafta içi 08:30-17:30 saatleri arasında hizmet vermekte olup günlük yaklaşık 80-100 hastayı parenteral yol ile kemoterapi uygulanması amacıyla kabul etmektedir. Çalışmanın yürütüldüğü Gündüz Tedavi Ünitesi'nde onkoloji hemşireleri hizmet vermekte olup hastanın kemoterapi uygulama süresi boyunca doktorlar hasta başı takip yapmamakta ancak herhangi bir durumda telefon ile iletişimde olacak şekilde hizmet vermektedir. Hasta kliniğe ilk kez geldiğinde hemşireler tarafından ön değerlendirme yapılarak hastanın kullandığı ilaçlar ve geçirdiği operasyonlar kayıt edilmekte, hastaya hastalığı hakkında hemşireler tarafından eğitim verilmektedir. Rutin sağlık hizmetleri kapsamında, poliklinikte izlemi yapılacak olan hastanın, doktor konsültasyonu ve laboratuvar bulguları değerlendirildikten sonra tedavi protokolü oluşturulup ilaçları hazırlanmak üzere eczaneye gönderilmektedir. Eczaneye gönderilen protokoller, hastane eczacıları tarafından teşhis, endikasyon, doz, imza, uygulama yolu gibi temel parametreler kontrol edilerek uygun olması durumunda onaylanmaktadır. Onaylanan protokole göre hazırlanan ilaçlar, hasta tedavisini almak için polikliniğe geldiğinde uygulanmaktadır.

Çalışma süresi içerisinde, poliklinik doktorlarının tedavisini planladığı, izlemekte olduğu ve çalışmaya dahil olmasının uygun olacağını bildirdiği;

- 18 yaş ve üzeri,
- bevasizumab, setuksimab, panitumumab, nivolumab, ipilimumab ve pembrolizumab ilaçlarını kullanan,
- tedavisine yeni başlanan veya bu tedaviyi almakta olan,
- mental problemleri olmayan, iletişim kurmaya müsait olan,
- çalışmaya katılmak için yazılı onam (EK-3: Hasta Onam Formu) veren hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılmak için onam vermeyen veya konsültan doktorun uygun bulmadığı hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilip, onamı alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiş, herhangi bir durumda araştırmacıyı bilgilendirerek çalışmadan çıkma hakkına sahip oldukları bilgisi hastalara verilmiştir. Çalışmaya dahil olan hastalardan bu çalışma için herhangi bir kan veya doku örneği alınmamış, gerektiğinde hastanın önceden yapılmış olan test sonuçlarından yararlanılmıştır.

Takip süresi içerisinde, doktorun bilgisi dışında hastaya herhangi bir öneri yapılmamış veya hastanın tedavisine herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır. Çalışmadaki tedavi izlemi süresince; klinik eczacının saptamış olduğu ilaçla ilgili problemler ve çözüm önerileri hastanın doktoruna bildirilmiştir.

### **3.2. Hasta İzlem Süreci**

Çalışma öncesinde, çalışmanın yürütülmesinde destek olan Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji Polikliniği (Gündüz Tedavi Ünitesi) doktorları ve Gündüz Tedavi Ünitesi hemşireleri ile görüşmeler yapılarak, çalışmanın detayları ve işleyişi hakkında bilgi verilmiştir. Klinik eczacı tarafından ilaç ile ilgili saptanan problemler hasta polikliniğe geldikten sonraki 72 saat içerisinde, acil veya gerekli durumlarda ise 24 saat içerisinde hastanın doktoru ile iletişime geçilerek önlenmeye çalışılmıştır.

Her bir hastanın çalışmaya dahil olmasından itibaren 3 ay süresince kullandığı hedefe yönelik tedavi protokolünün uygulama sıklığına bağlı olarak her kürde, gerekli olan durumlarda ise telefon yolu ile iletişim sağlanıp izlenerek, ilaç tedavisi ile ilgili problemler saptanarak doktora önerilerde bulunulmuştur. Eczacı ilaç kaynaklı problemlerin çözümünde sorumluluk alarak; gerek sağlık personeline gerek hastaya ilaçla ilgili bilgi ve danışmanlık hizmeti sunarak farmasötik bakım hizmeti ile tedavinin devamlılığını sağlamaya çalışmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi'nde hastane eczacıları tarafından yapılan kemoterapi protokol kontrolü, çalışmaya dahil olan hastalar için hastane eczacıları ve araştırmacı klinik eczacı tarafından yapılmıştır.

Hastaların konsültan doktor ziyaret sıklığına bağlı olarak, kemoterapi öncesi gerekli testlerin tamamlanması sonucu kemoterapi alması uygun bulunduğu, infüzyon süreci boyunca klinik eczacı tarafından oluşturulan ‘Hasta Ön Değerlendirme ve İzlem Formu (EK-4)’ kullanılarak hasta takibi yapılmıştır. Hastaya ait verilerin toplanmasında Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde kullanılmakta olan Nucleus® yazılımından ve hasta dosyalarından da yararlanılmıştır.

Kemoterapi uygulama süresi boyunca ilaçla ilgili karşılaşılan herhangi bir sorun olduğunda; klinik eczacı, hastanın doktoru ile iletişime geçmiştir. Durum, hasta polikliniğe geldikten sonraki 72 saat içerisinde, acil veya gerekli durumlarda 24 saat içerisinde yazılı veya sözlü olarak doktora iletilmiştir.

### **3.3. İlaçla İlgili Problemlerin Belirlenmesi**

Bu çalışmada, ilaçla ilgili problemlerin belirlenmesi ve değerlendirilmesinde PCNE V7.0 sınıflandırması kullanılmıştır. Bu sınıflandırma, literatürde yer alan diğer sınıflandırma sistemlerine kıyasla, hedefe yönelik tedavi alan hastaların ilaç kaynaklı problemlerinin detaylı ve net bir şekilde, belirlenen alt başlıklar çerçevesinde gruplandırılmasına olanak sağlamaktadır. İlaç ile ilgili problemlerin sınıflandırılmasında kullanılan ana başlıklar ve ilgili alt başlıklar Tablo 3.3.1’de belirtilmiştir.

### **3.4. Analiz**

Çalışmada veri analizi için Statistical Package for Social Science (SPSS) v22.0 istatistik programı kullanılmıştır. Hastalara ait veriler anonimize edilmek suretiyle, normalite testi uygulandıktan sonra, uygun istatistiksel testler kullanılarak değerlendirilmiş; p değerinin 0,05’ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma verilerinin analizinde, demografik veriler frekans ve yüzde değerleri ile sürekli ve kesikli değişkenler tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler arası dağılım, mod) ile; ilaçla ilgili problemler sayı ve yüzde değerleri ile ifade edilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Çalışma kapsamında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji Polikliniği (Gündüz Tedavi Ünitesi)'nde Ekim 2015 - Mart 2016 tarihleri arasında hedefe yönelik tedavi alan ve dahil edilme kriterlerini sağlayan 56 hasta takip edilmiştir. Ancak 1 hastanın ilaç tedavisinin cerrahi planlanması sebebiyle sonlandırılması, 1 hastanın ise tedavisine şehir dışında devam edecek olması sebebiyle, çalışma süresince eczacı tarafından takibi yapılamayacağı için bu hastaların verileri analizlere dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen 4 hasta ise takip süreci içinde farklı zamanlarda, 1 hasta ise çalışma bitiminden sonra ex-olmuştur.

Çalışmaya dahil edilip takibi yapılan 54 hasta ile toplam 274 görüşme yapılmıştır (5,07 görüşme/hasta). Çalışmaya dahil edilen hastalarda, takibe başlanan tedavi kür sayısı sıklıkla 1. kürdür (mod=1). Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması (standart sapma) 57,39 ( $\pm 11,98$ )'dur. Hastalara ait demografik veriler Tablo 4.1'de, hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar ve bitkisel ürünler Tablo 4.2'de detaylı olarak verilmiştir.

Hastaların 7 (% 12,96)'si tedavi süresince sigara içmeye devam ederken, 8 (% 14,81)'i sosyal içici olarak alkol kullandığını belirtmiştir. Hastaların 8 (% 14,81)'inde besin veya ilaç alerjisi [sarımsak ve pantoprazol (1), penisilin (1), banya (1), amoksisilin (1), irinotekan (1), oksaliplatin (1), kontrast madde (1), moksifloksasin ve fındık (1)] bulunmaktadır.

Çalışma kapsamında takip edilen hedefe yönelik ilaçlar ve immünoterapi ilaçları, monoterapi veya kombine olarak kullanılmıştır. Kombine kullanımlarda hedefe yönelik ve immünoterapi ajanları; FOLFİRİ (irinotekan, 5-fluorourasil, lökovorin), FOLFOX (5-fluorourasil devamlı infüzyon, lökovorin, oksaliplatin), mFOLFOX6 (5-fluorourasil devamlı infüzyon, lökovorin, oksaliplatin), Kapeoks (kapesitabin, oksaliplatin) protokolleri ile birlikte kullanılmıştır.

Tablo 4.1. Hastalara ait demografik bilgiler (n=54)

	Hasta sayısı (%)
Cinsiyet:	
Kadın	15 (27,78)
Erkek	39 (72,22)
Eğitim durumu:	
Okur yazar değil	3 (5,56)
İlkokul	11 (20,37)
Ortaokul	8 (14,81)
Lise	17 (31,48)
Yüksekokul	2 (3,71)
Üniversite	8 (14,81)
Lisansüstü	5 (9,26)
Eş zamanlı kronik hastalıklar*:	
Yok	27 (50,00)
Diyabetes Mellitus	11 (20,37)
Hipertansiyon	11 (20,37)
Hipotiroidizm	3 (5,56)
Lumbal Disk Hernisi	1 (1,85)
Çölyak Hastalığı	1 (1,85)
Derin Ven Trombozu	1 (1,85)
Hiperlipidemi	1 (1,85)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	1 (1,85)
Sistemik Lupus Eritematozus	1 (1,85)
Bening Prostat Hipertrofisi	1 (1,85)

\*4 hastada eş zamanlı olarak diyabet ve hipertansiyon bulunurken, 1 hastada eş zamanlı olarak diyabet ve benin prostat hipertrofisi bulunmaktadır.



Tablo 4.2. Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar ve bitkisel ürünler (n=54)

	Hasta sayısı (%)
Eş zamanlı kullanılan diğ er ilaç sayısı:	
0	10 (18,52)
1	15 (27,78)
2	11 (20,37)
3	8 (14,81)
>3	10 (18,52)
Bitkisel ürün kullanımı:	
Yok	34 (62,96)
Var;	20 (37,04)
Arı sütü/propolis/polen	5
Çörek otu	4
Zencefil	3
Buğ day suyu	2
Ihlamur	2
Yeş il ç ay	2
Pancar suyu	2
Biberiye	1
Papatya	1
Bal	1
Bal kabağı suyu	1
Kenevir	1
Karahindiba	1
Zeytinyağı	1
Bilinmeyen bir karış im	2

Çalışmaya dahil edilen hastaların kemoterapi dışında eş zamanlı kullandıkları diğ er ilaçlar incelendiğ inde, 44 hastada toplam 106 adet kemoterapi dışındaki diğ er ilaç kullanımı ile karşılaşılmış tır. İlaç kullanımında eş zamanlı kronik hastalıklara paralel olarak sıklıkla karşılaşılan farmakolojik gruplar (kullanan hasta sayısı) antihipertansifler (22), antidiyabetikler (16), proton pompa inhibitörleri (9) ve anti epileptikler (6) olmuştur.

Hastalara ait kanser tanıları ve uygulanan tedavi protokolü bilgileri Tablo 4.3'te detaylı olarak belirtilmiştir.

Tablo 4.3. Hastalara ait kanser tanıları ve uygulanan tedavi protokolleri (n=54)

	Hasta sayısı (%)
<b>Kanser tanısı:</b>	
Kolorektal	22 (40,74)
Akciğer	10 (18,52)
Melanom	10 (18,52)
Renal	6 (11,11)
Glioblastoma	2 (3,70)
Nüks Refrakter Hodgkin's Lenfoma	2 (3,70)
Malign Soliter Fibröz Tümör	1 (1,85)
Nüks Anaplastik Astrositoz	1 (1,85)
<b>Kullanılan hedefe yönelik tedavi protokolleri*:</b>	
Nivolumab Monoterapi	15 (27,78)
Pembrolizumab Monoterapi	7 (12,96)
Bevasizumab + FOLFİRİ	7 (12,96)
Panitumumab + FOLFİRİ	4 (7,41)
İpilimumab Monoterapi	3 (5,56)
Bevasizumab + FOLFOX	3 (5,56)
Bevasizumab + İrinotekan	3 (5,56)
Panitumumab + mFOLFOX6	3 (5,56)
Bevasizumab + Temozolomid	2 (3,70)
Setuksimab + FOLFİRİ	2 (3,70)
Bevasizumab Monoterapi	1 (1,85)
Bevasizumab + Kapeoks	1 (1,85)
Bevasizumab + Paklitaksel + Karboplatin	1 (1,85)
Bevasizumab + Kapesitabin	1 (1,85)
Nivolumab + İpilimumab	1 (1,85)

\* Çalışma sürecinde, 1 hasta setuksimab + FOLFİRİ protokolünden bevasizumab + mFOLFOX6 protokolüne, 1 hasta panitumumab + FOLFİRİ protokolünden FOLFİRİ + AS (kalsiyum folinat + 5-Fluorourasil + irinotekan) protokolüne, 1 hasta panitumumab + mFOLFOX6 protokolünden bevasizumab + FOLFİRİ protokolüne geçmiştir.

Çalışma dahilinde takibi tamamlanan 54 hastada, PCNE sınıflandırma sistemine göre ilaçla ilgili toplam 105 problem (Tablo 4.4) ve 159 neden (Tablo 4.5) tespit edilmiştir. Tespit edilen problemlere yönelik 149 öneri planlanmış, teklif edilen 92 önerinin % 95,65'i kabul edilmiştir. Tespit edilen 105 problemin 68 (% 64,76)'i tamamen çözümlenmiş, 9 (% 8,57)'u kısmen çözümlenmiştir. Hasta başına tespit edilen problem sayısı 1,94; görüşme başına tespit edilen problem sayısı 0,38 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.4. Eczacı izlemi sonucunda ilaçla ilgili problemlerin sınıflandırılması (n=54 hasta)

	Sayı (%)
P1 Tedavinin etkililiği	
P1.1 Tedavi etkisiz veya hatalı	1 (0,95)
P1.2 Tedavi etkisi istenen düzeyde değil	23 (21,90)
P1.3 Gereksiz ilaç tedavisi	6 (5,72)
P1.4 Tedavi edilmeyen endikasyon	6 (5,72)
P2 Advers olay	
P2.1 Advers ilaç olayı	38 (36,19)
P3 Diğer	
P3.1 Optimum klinik ve ekonomik tedavi sonuçlarına rağmen hasta tedaviden memnun değil	2 (1,90)
P3.2 Net olmayan sorun/şikayet	29 (27,62)
Toplam	105 (%100)

PCNE V7.0 sınıflandırması içerisinde P3.2 olarak belirtilen 29 problem 'net olmayan sorun/şikayet' olarak değerlendirilmiştir. Bu sorunlar (n=29; % 100); hasta tarafından ilaç hakkında bilgi edinme isteği (20; % 68,97), hemşire tarafından ilaç hakkında bilgi edinme isteği (5; % 17,24), hasta izlem formunda dokümantasyon hatası (4; % 13,79) olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.5. Eczacı izlemi sonucunda ilaçla ilgili problemlerin (n=105) nedenlerinin (n=159) sınıflandırılması (n=54 hasta)

	Sayı (%)
<b>C1 İlaç Seçimi</b>	
C1.1 Kılavuz/Formülere göre uygun olmayan ilaç	3 (1,89)
C1.2 Uygun olmayan ilaç (Rehberlere uygun, ama bunun haricinde kontrendike)	0 (0,00)
C1.3 İlaç için endikasyon yok	4 (2,51)
C1.4 Uygun olmayan ilaçların veya ilaçlar ve besin kombinasyonu	2 (1,26)
C1.5 Terapötik grup veya etken maddenin uygun olmayan tekrarı	0 (0,00)
C1.6 İlaç tedavisi için fark edilmeyen endikasyon olması	0 (0,00)
C1.7 Endikasyon için çok sayıda ilaç reçete edilmiş	0 (0,00)
C1.8 Sinerjik veya koruyucu ilaç gerekli ve verilmemiş	6 (3,77)
C1.9 İlaç tedavisi için yeni endikasyonun ortaya çıkması	21 (13,21)
<b>C2. Dozaj Formu</b>	
C2.1 Uygun olmayan dozaj formu	0 (0,00)
<b>C3 Doz Seçimi</b>	
C3.1 Doz çok düşük	2 (1,26)
C3.2 Doz çok yüksek	16 (10,06)
C3.3 Doz rejimi yeterli sıklıkta değil	0 (0,00)
C3.4 Doz rejimi çok sık	1 (0,63)
<b>C4 Tedavi süresi</b>	
C4.1 Tedavi süresi çok kısa	1 (0,63)
C4.2 Tedavi süresi çok uzun	0 (0,00)
<b>C5 Hazırlama</b>	
C5.1 Reçetelenen ilaç yok	3 (1,89)
C5.2 Reçeteleme hatası (Gerekli bilginin eksikliği)	0 (0,00)
C5.3 Reçeteleme hatası (Yazılımsal)	0 (0,00)
C5.4 Hazırlama hatası (Yanlış ilaç/doz hazırlanması)	0 (0,00)
<b>C6 İlaç kullanım süreci</b>	
C6.1 Uygun olmayan uygulama zamanı ve/veya doz aralığı	21 (13,21)
C6.2 İlaç gerekenden az uygulanıyor	0 (0,00)
C6.3 İlaç gerekenden fazla uygulanıyor	0 (0,00)
C6.4 İlaç gerektiği kadar uygulanmıyor	1 (0,63)
C6.5 Yanlış ilaç uygulanıyor	0 (0,00)
<b>C7 Hasta Kaynaklı</b>	
C7.1 Hasta ilacı kullanmayı/almayı unutuyor	4 (2,51)
C7.2 Hasta gereksiz ilaç kullanıyor	1 (0,63)
C7.3 Hasta ilaçla etkileşen besin alıyor	1 (0,63)
C7.4 Hasta ilacı uygun olmayan koşullarda saklıyor	0 (0,00)
C7.5 Hasta ilacı yanlış şekilde uyguluyor/kullanıyor	2 (1,26)
C7.6 Hasta ilacı maddi olarak karşılayamıyor	0 (0,00)
C7.7 İlaç suiistimali (Bir düzenleme olmaksızın aşırı kullanım)	2 (1,26)
C7.8 Hasta ilacı/dozaj formunu gerektiği gibi kullanma becerisine sahip değil	0 (0,00)
<b>C8 Diğer</b>	
C8.1 Sonuçsuz veya uygun olmayan takip (Terapötik ilaç izlemi dahil)	2 (1,26)
C8.2 Diğer nedenler	34 (21,38)
C8.3 Belli bir neden yok	32 (20,12)
<b>Toplam</b>	<b>159 (100)</b>

PCNE V7.0 sınıflandırması kapsamında C8.2 alt başlığında ‘diğer nedenler’ olarak sınıflandırılan 34 sebebin tamamı (n=34; % 100) advers olaylardır. C8.3 alt başlığında ‘belli bir neden yok’ olarak sınıflandırılan durumlar ise hasta ve hemşirenin tedaviye yönelik bilgi edinme isteğidir.

Klinik eczacı tarafından tespit edilen problemlere yönelik planlanan 149 önerinin; 8 (% 5,37)’i hekim düzeyinde, 92 (% 61,74)’si hasta ve hasta yakını düzeyinde, 23 (% 15,44)’ü ilaç düzeyinde, 14 (% 9,40)’ü diğer kategori olarak sınıflandırılmış; 12 (% 8,05) problemde ise herhangi bir öneride bulunulması planlanmamıştır. Hasta ve hasta yakını düzeyinde yapılan önerilerin (n=92; % 100); 49 (% 53,26)’u hasta bilgilendirmesi, 29 (% 31,52)’u hastanın konsültasyon için hekime yönlendirilmesi, 14 (% 15,22)’ü hasta yakını veya hasta bakımı ile ilgilenen kişi ile görüşmenin sağlanması şeklindedir.

Saptanan 105 ilaçla ilgili problem için, klinik eczacı önerilerinin 88’i (% 83,81) kabul edilmiş, 13(% 12,38)’ü teklif edilmemiştir. Teklif edilen 92 önerinin kabul edilme oranı % 95,65’tir.

Çalışmaya dahil edilen 54 hastada saptanan 105 ilaçla ilgili problemin, 42 (% 40,00)’si hedefe yönelik ve immünoterapi ilaçları dışında kullanılan ilaçlara özgü problemler olarak değerlendirilmiştir. Bu problemlere yönelik klinik eczacı ilaç uygulamasının doğru şekilde gerçekleştirilmesi, ilaç kullanım saatlerinin düzenlenmesi, ilaç kullanım şeklinin hastaya tam olarak aktarılması gibi konularda hastaya danışmanlık yaparak ilaçla ilgili problemlerin önlenmesini sağlamıştır. Hedefe yönelik tedavi ve immünoterapiye özgü 63 (% 60,00) problem belirlenmiştir. Hedefe yönelik tedaviler ile ilgili karşılaşılan problemler (n=63) genellikle advers olay kaynaklıdır (n=34) ve Tablo 4.6’da gösterilmiştir. Gözlenen advers olaylar (n);

- bevasizumab tedavisi ile; hematolojik bozukluklar (4), ağızda yara (1), bulantı (1), akut kolesistit (1), elde yara (1), pulmoner tromboemboli (1), kan basıncında yükselme (1), yüksek ateş (1), el-tırnak hiperpigmentasyonu (1),
- nivolumab tedavisi ile; tiroid fonksiyon bozukluğu (4), portal ven trombozu (1);

- panitumumab tedavisi ile; hematolojik bozukluklar (3), cilt döküntüsü (4), ciltte kuruluk (2), larenks ödemi (1), elde yara (1),
- pembrolizumab tedavisi ile tiroid fonksiyon bozukluğu (2), göz toksisitesi (1) ve,
- setuksimab tedavisi ile hematolojik bozukluklar (2), döküntü (1) olarak belirtilmiştir.

Tablo 4.6. Hedefe yönelik tedaviler ile ilgili problemlerin sınıflandırılması (n=63)

İlaç	Saptanan Problemler (n)	Sorun saptanan hasta sayısı	Hasta başına problem sayısı
Bevasizumab	P1.2 Tedavi etkisi istenen düzeyde değil (4) P2.1 Advers ilaç olayı (12) P3.2 Net olmayan sorun/şikayet (2)	12	1,5
Nivolumab	P1.2 Tedavi etkisi istenen düzeyde değil (4) P1.3 Gereksiz ilaç tedavisi (1) P1.4 Tedavi edilmeyen endikasyon (2) P2.1 Advers ilaç olayı (5) P3.2 Net olmayan sorun/şikayet (4)	11	1,45
Panitumumab	P1.2 Tedavi etkisi istenen düzeyde değil (1) P2.1 Advers ilaç olayı (11) P3.2 Net olmayan sorun/şikayet (4)	7	2,28
Pembrolizumab	P1.3 Gereksiz ilaç tedavisi (2) P1.4 Tedavi edilmeyen endikasyon (1) P2.1 Advers ilaç olayı (3) P3.2 Net olmayan sorun/şikayet (3)	6	1,5
Setuksimab	P1.2 Tedavi etkisi istenen düzeyde değil (1) P2.1 Advers ilaç olayı (3)	2	2

Hedefe yönelik tedavilerle ilgili tespit edilen 63 probleme yönelik 80 öneri yapılması planlanmış; bunlardan 8'i teklif edilmemiş, 2 ayrı durumda da öneri yapılmasına gerek duyulmamıştır. Tespit edilen bu 63 (% 100) problemin 42 (% 66,67)'si tamamen çözümlenmiş, 5 (% 7,94)'i kısmen çözümlenmiş, 14 (% 22,22)'ü çözümlenememiş; 2 (% 3,17) problemin sonucu ise takip edilememiştir.

## 5. TARTIŞMA

Çalışma kapsamında, Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji Polikliniği (Gündüz Tedavi Ünitesi)'nde Ekim 2015 - Mart 2016 tarihleri arasında hedefe yönelik tedavi alan 54 hasta ile klinik eczacı tarafından toplam 274 görüşme (5,07 görüşme/hasta) yapılmıştır.

Shah ve arkadaşlarının hemotoloji onkoloji polikliniğinde yaptıkları çalışmada, yaklaşık 1 yıl boyunca haftanın 2 günü (yarım gün olacak şekilde) eczacı katılımı ile 228 hastada 423 ziyaret gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun % 23'ü kolorektal kanser, % 13'ü akciğer kanseri tanısına sahip olup çalışma kapsamında hasta başı görüşme sıklığı 1,86 olarak bulunmuştur (192). Shah ve arkadaşlarının çalışmasında bulunan oran, bu çalışmada elde edilen sonuca göre oldukça düşüktür.

Hastalar genellikle sadece kemoterapi almakla kalmayıp destekleyici tedaviler ya da eşlik eden hastalıklarına yönelik tedaviler de almaktadır. Bu karmaşık tedavi rejimleri ve kullanılan ilaç sayısındaki artış, ilaçla ilgili problemlerin görülme sıklığını artırmaktadır. İlaçların toksisite ve yan etki potansiyellerinin yüksek olması, protokollere uyumun az olması veya destekleyici tedavilerin yetersiz kalması sonucu ilaçla ilgili problemler artabilmektedir (189). Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımı göz önünde bulundurulduğunda, komorbidite olarak diyabet ve hipertansiyonla sıklıkla karşılaşılmıştır.

Hastaların çoğunluğunun (3 hasta dışında) eğitim almış olması sebebiyle iletişimde herhangi bir problem yaşanmamıştır. PCNE V7.0 sınıflandırması içerisinde P3.2 olarak belirtilen 29 'net olmayan sorun/şikayet' sınıfında yer alan hasta tarafından ilaç hakkında bilgi edinme isteği (n=20; % 68,97)'nin de yüksek olması hastaların iletişim konusunda klinik eczacı ile işbirliği içerisinde olduğunu göstermektedir. Çalışmada, hastaların 20 (% 37,04)'sinin bitkisel ürün kullandığı gözlenmiştir. Bitkisel ürün kullanan hastalardan sadece 1'i, ürün kullanımını hekim bilgisi dahilinde gerçekleştirdiğini belirtmiştir. Bitkisel ürün kullanan hastaların % 95'i ise klinik eczacının sorgulaması sonucu tedavi izlem sürecindeki görüşmelerinde bu bilgiyi eczacı ile paylaşmıştır.

Çalışma dahilinde takip edilen 54 hastada ilaçla ilgili toplam 105 problem tespit edilmiştir. Hasta başına tespit edilen problem sayısı 1,94; görüşme başına tespit edilen problem sayısı 0,38 olarak saptanmıştır. Literatürde yer alan benzer çalışmalardan birinde (Portekiz'deki onkoloji kliniğinde 56 hasta ile yapılan bir çalışma) ilaçla ilgili 43 problem saptanmıştır (hasta başı problem sayısı 0.76) (202).

Sisay ve arkadaşlarının 2 eczacı ve 1 hemşire ile hasta dosyalarından elde edilen bilgiler doğrultusunda 274 hasta katılımı ile yapılan çalışmasında, ilaçla ilgili 474 problem saptanmıştır. İlaçla ilgili problemlerin sınıflandırılmasında literatürde yer alan sınıflandırma sistemlerinin değiştirilmiş hali kullanılmıştır. En çok karşılaşılan problemler advers ilaç olayları (% 45,5) ve dozlama problemleri (% 37,9) olmuştur (203). Bulsink ve arkadaşlarının Hollanda'da 1 yıl süre ile bir onkoloji kliniğinde yürüttükleri çalışmada; 546 hastada ilaçla ilgili 952 olası problem saptanmıştır. İlaçla ilgili olası problemlerin değerlendirilmesi konusunda sınıflandırma sistemi olarak Shumock-algoritması kullanılmıştır. Bu doğrultuda 546 hastanın 474'ünde onkolojide kullanılan ilaçlar ile ilgili problemlerle karşılaşılmıştır (204).

Çalışmanın sonuçları literatür ile karşılaştırıldığında, hasta sayısı benzer olan Portekiz'de yapılan çalışmaya göre daha yüksek sayıda problem saptanırken; hasta sayısının arttığı çalışmalara göre saptanan problem sayısı daha düşük gözlenmiştir. Ancak hasta başına tespit edilen problem sayısı değerlendirildiğinde, literatürde yer alan çalışmalara göre yüksek bir sonuç elde edilmiştir. Rutin bakım hizmetindeki sistem kaynaklı problemler nedeniyle (hasta sayısının fazlalığı, hemşire sayısının göreceli azlığı, hekim iş yükü) tedavi sürecinde meydana gelen veya meydana gelebilecek boşluklar, hasta tedavi kalitesini olumsuz yönde etkileyerek ilaçla ilgili ortaya çıkan problemleri artırmaktadır.

Çalışma kapsamında problemlerin çözümüne yönelik öneri yapılan 105 durumda, teklif edilen 92 önerinin kabul edilme oranı % 95,65'tir. Chew ve arkadaşlarının Singapur'da 2 ay süreyle Ulusal Kanser Merkezinde yaptıkları çalışmada Amerikan Sağlık Sistemi Eczacıları Birliğinin sınıflandırma sistemi doğrultusunda ilaçla ilgili problemler değerlendirilmiştir (199).



Saptanan 184 ilaçla ilgili problemin % 76'sı kemoterapi, % 12'si premedikasyon ile ilgili olmuştur. Öneri gerektiren durumlar farmakolojik gruplara göre değerlendirildiğinde; platinlerle ilgili % 30, monoklonal antikolarla ilgili % 16, anti metabolitlerle ilgili % 16 oranında öneri yapılmıştır. Önerilerin kabul oranı % 93 olarak belirtilmiştir (199). Kore'de 3. basamak bir hastanede 13 ay süre ile yürütülen çalışma kapsamında, 435 hasta için 631 öneri yapılmıştır. Önerilerin kabul oranı % 72,1 olarak belirtilmiştir. Kabul edilmeyen öneriler çoğunlukla doz ayarlaması ile ilgili olmuştur (205).

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında önerilerin kabul edilme oranları yürütülen çalışmanın kapsamı ve hekim-eczacı iş birliği durumlarına göre farklılık gösterse de, bu çalışmanın sonuçları literatür ile benzerlik göstermektedir. Yapılan 149 önerinin; 8 (% 5,37)'i hekim düzeyinde, 92 (% 61,74)'si hasta ve hasta yakını düzeyindedir. Türkiye'de sağlık sistemi içerisindeki eczacının rolü de göz önünde bulundurulduğunda problem saptanması durumunda yapılan önerilerin (n=149); % 42,28'inde hasta ve hasta yakını bilgilendirilirken, % 19,46'sında tedavinin veya problemin gözden geçirilmesi gerekliliği nedeniyle tedaviyi sürdüren hekime yönlendirilme yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen ve değerlendirmeye alınan hasta sayısının az olması, farklı kombine tedavi protokollerinin uygulanması sebebiyle, hastalar veya tedavi protokolleri arasında, ilaçla ilgili problemler açısından herhangi bir gruplandırma, gruplar arası karşılaştırma ya da istatistiksel analiz yapılmamıştır. Hedefe yönelik ilaçlar ile ilgili karşılaşılan problemler kapsamında daha önce yapılmış bir çalışma olmaması (hem Türkiye'de hem dünyada) nedeniyle, tedavi sonuçlarında klinik eczacının katkısını gösteren, çalışma sonuçları ile karşılaştırma ve analiz yapılabilecek bildirilmiş bir veri bulunmamaktadır.

Çalışılan ilaçların Türkiye'de kullanımlarının yeni olması, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen ilaca erken erişim programı kapsamında belirlenen hasta grupları sayısının çalışma süreci içerisinde azaltılmış olması, tedavi endikasyonlarının pek çok kriter içermesi, çalışma süresinin kısıtlı olması ve çalışılan hekim sayısının sınırlı olması sebebiyle de klinik eczacı tarafından tedavisi izlenen hasta sayısı 54 ile sınırlı kalmıştır.

Hasta sayısının artırılması düşünüldüğünde ise Gündüz Tedavi Ünitesinin hasta yoğunluğu ve aynı saatte (eş zamanlı) pek çok hastanın kemoterapi randevusunun bulunması sebebiyle, tek bir klinik eczacı ile takibin gerektiği gibi yapılabilmesinin mümkün olamayacağı gözlenmiştir.

Yapılacak olan uzun dönem çalışmalarda klinik eczacı sayısı artırılamasa bile, daha esnek şekilde yönetilebilecek randevu sistemi ile takip edilen hasta sayısı artırılabilir ve daha fazla hastanın ilaç ile ilgili tedavi sürecinin klinik eczacı tarafından izlenmesi sağlanabilecektir.

İlaçla ilgili problemlerin sınıflandırması için 30 Eylül 2016 tarihi itibarıyla PCNE tarafından hazırlanan V7.0 araştırmacıların kullanımına sunulmuştur. Bu versiyonun kullanıldığı herhangi bir yayın henüz literatürde yer almamaktadır. Literatürde yer alan çalışmalarda ise PCNE sınıflandırması onkoloji alanındaki hasta grupları için kullanılmış olsa da hedefe yönelik ilaçlar ve immünoterapi ilaçları kullanan hastalar ile yapılan herhangi bir çalışma Türkiye’de de bulunmamaktadır.

Hastanın yaşam ve tedavi kalitesine katkı sağlamak amacıyla yapılan bu tez çalışmasıyla, ilaç tedavisi ile ilgili gözlenebilecek problemlerin saptanması, önlenmesi ve çözümlenmesi hedeflenmiştir. Bevasizumab, setuksimab, panitumumab, nivolumab, ipilimumab ve pembrolizumab tedavisi alan hastaların tedavi süreci, klinik eczacı tarafından takip edilerek PCNE V7.0 kullanılmak suretiyle ilaçla ilgili problemler sınıflandırılmıştır.

Hasta bakım sürecine entegre olmuş bir klinik eczacı aracılığı ile, ayaktan kemoterapi alan hastalarda protokolü yazan doktor, ilacı hazırlayan eczacı ve uygulayan hemşire arasındaki hasta bakım süreci ve iletişim sürecinin iyileştirilmesi ve hasta bakımında sürekliliğin sağlanmasıyla; tedavi sürecinde meydana gelen veya gelebilecek problemlerin önüne geçilebilmesi mümkün olacaktır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Onkolojide tedavi sürecinde; tedavinin seçilmesi, tedavi planının oluşturulması, tedaviye başlanması-sürdürülmesi ve gerektiğinde tedavinin değiştirilmesi, uygulama süreci, tedavinin ve hasta cevabının izlenmesi, yan etkilerin değerlendirilmesi, ilaçla ilgili problemlerin ve ilaç yan etkilerinin öngörülmesi ve önlenmesi, tedavi ile ilgili dökümanların hazırlanması, hasta uyuncunun artırılması, tedavinin optimize edilmesi ve hastanın yaşam kalitesinin artırılması oldukça önemlidir.

Tedavi sürecinde sağlık profesyonellerinin iş yükünün fazlalığı ve hasta yoğunluğu da göz önünde bulundurulduğunda; tedavi izlemi sırasında gözden kaçan hususlar olmakta ve bu da ilaç veya tedavi ile ilgili problemleri ortaya çıkarmaktadır. Rutin sağlık hizmetlerinde ve onkoloji alanında ayaktan tedavi süreçlerinde, ilaçlar konusunda güncel ve kapsamlı bir bilgi birikimi olan eczacılar tarafından hastaların değerlendirilmesi tedavi sonuçlarının optimize edilmesine yardımcı olacaktır.

Türkiye'deki sağlık sistemi içerisinde hastanede çalışan eczacılar, ne yazık ki ilaç tedariki, faturalandırma, depolama, tıbbi sarf ve atık yönetimi gibi diğer faaliyetler ile daha fazla zaman geçirmektedir. Ancak hekimin reçete ettiği kemoterapi protokollerinin kontrolü ve ilaçlarının hazırlanması halen onkoloji alanında hizmet veren eczacıların sorumluluğunda devam ettirilmektedir.

Tüm bu yoğun çalışma koşulları içerisinde onkoloji alanında deneyimli ve hasta tedavisine daha fazla katkı koymayı isteyen eczacıların poliklinik ve yatan hastaların tedavisine aktif katılımları ne yazık ki mümkün olamamaktadır. Bu kapsamda yatan hasta servislerinde ve polikliniklerde klinik eczacı istihdamının artması ile, hasta sağlık bakım süreci geliştirilebilecek ve hizmet kalitesi artırılacaktır.

İlaçlar konusunda eğitimli ve donanımlı olan klinik eczacılar tarafından özel hasta gruplarının tedavi izlemi sağlandığında, ilaç kaynaklı problemler net olarak tespit edilip, hastanın tedavisi optimize edilebilecektir.

Yapılacak yeni çalışmalarda tedavi sürecinde veya sağlık sisteminde var olan eksikliklerin giderilmesine yönelik araştırmalar yapılarak klinik eczacının da sürece dahil olduğu yeni bir farmasötik bakım modeli geliştirilebilir. Bu model ile sağlık çalışanları ve hastalar arasındaki iletişim güçlendirilip hedefe yönelik ilaç tedavilerinde hasta yaşam kalitesinde iyileştirmeler sağlanabilir.

Eczacının bu hastaların tedavi izlem sürecinde yer alması ile saptadığı ve önlediği ilaçla ilgili sorunlara yönelik maliyet-etkinlik analizleri yapılarak, ilerleyen dönemlerde geliştirilen yeni modelin sağlık sistemi içerisinde finansmanı da sağlanabilecektir.

## 7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Cancer [İnternet]. 2016 [Erişim Tarihi 27 Mayıs 2016]. Erişim adresi: <http://www.who.int/topics/cancer/en/>.
2. Sudhakar A. History of cancer, ancient and modern treatment methods. *Journal of cancer science & therapy*. 2009;1(2):1-4.
3. National Cancer Institute. What is Cancer [İnternet]. 2016 [Erişim Tarihi 27 Mayıs 2016]. Erişim adresi: <http://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015;136(5):E359-E86.
5. National cancer control programmes: Policies and managerial guidelines. Second ed. Geneva: World Health Organization; 2002.
6. Sausville EA, Longo DL. Principles of Cancer Treatment. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18 ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
7. Prendergast GC, Jaffee EM. Chapter 1 - Introduction. *Cancer Immunotherapy (Second Edition)*. San Diego: Academic Press; 2013. p. 1-8.
8. Buunen M, Veldkamp R, Hop W, Kuhry E, Jeekel J, Haglind E, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *The lancet oncology*. 2009;10(1):44-52.
9. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR, Turrisi AT. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors. *Cancer*. 2000;88(7):1517-23.
10. Gupta S, King WD, Korzeniowski M, Wallace DL, Mackillop WJ. The Effect of Waiting Times for Postoperative Radiotherapy on Outcomes for Women Receiving Partial Mastectomy for Breast Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Oncology*. 2016;28(12):739-49.
11. Vanneman M, Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(4):237-51.
12. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2014;64(4):252-71.
13. Tsimberidou A-M. Targeted therapy in cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2015;76(6):1113-32.
14. American Cancer Society. The History of Cancer [İnternet]. 2016 [Erişim Tarihi 1 Haziran 2016]. Erişim adresi: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002048-pdf.pdf>.

15. L von Ranke N, M Fierro I, MS Antunes A. Trends in biotechnological drugs for cancer treatment. Recent patents on anti-cancer drug discovery. 2016;11(1):112-20.
16. Nicolaides NC, Sass PM, Grasso L. Advances in targeted therapeutic agents. Expert Opinion on Drug Discovery. 2010;5(11):1123-40.
17. Baudino TA. Targeted cancer therapy: The next generation of cancer treatment. Current Drug Discovery Technologies. 2015;12(1):3-20.
18. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2–negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(29):3307-29.
19. National Cancer Institute. Precision Medicine and Targeted Therapy [Internet]. 2014 [Erişim Tarihi 6 Temmuz 2015]. Erişim adresi: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>.
20. National Cancer Institute. Targeted Therapy [Internet]. 2014 [Erişim Tarihi 17 Haziran 2016]. Erişim adresi: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>.
21. Overington JP, Al-Lazikani B, Hopkins AL. How many drug targets are there? Nature Reviews Drug Discovery. 2006;5(12):993-6.
22. Kung P, Goldstein G, Reinherz EL, Schlossman SF. Monoclonal antibodies defining distinctive human T cell surface antigens. Science. 1979;206(4416):347-9.
23. Morrison SL, Johnson MJ, Herzenberg LA, Oi VT. Chimeric human antibody molecules: mouse antigen-binding domains with human constant region domains. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1984;81(21):6851-5.
24. Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. Nature Reviews Cancer. 2006;6(9):714-27.
25. Abou-Jawde R, Choueiri T, Alemany C, Mekhail T. An overview of targeted treatments in cancer. Clinical Therapeutics. 2003;25(8):2121-37.
26. Aranda F, Vacchelli E, Eggermont A, Galon J, Fridman WH, Zitvogel L, et al. Trial Watch: Immunostimulatory monoclonal antibodies in cancer therapy. Oncoimmunology. 2014;3:e27297-1 - e-11.
27. Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. Nature Biotechnology. 2005;23(9):1147-57.
28. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. Nature Reviews Cancer. 2012;12(4):278-87.
29. Charlton P, Spicer J. Targeted therapy in cancer. Medicine. 2016;44(1):34-8.
30. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science. 1996;271(5256):1734-6.

31. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(17):1974-82.
32. Food and Drug Administration. Bevacizumab [Internet]. 2015 [Erişim Tarihi 17 Haziran 2016]. Erişim adresi: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm336763.htm>.
33. Riley LB, Desai DC. The Molecular Basis of Cancer and the Development of Targeted Therapy. *Surgical Clinics of North America*. 2009;89(1):1-15.
34. National Cancer Institute. FDA Approval for Bevacizumab [Internet]. 2014 [Erişim Tarihi 4 Temmuz 2016]. Erişim adresi: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-bevacizumab>.
35. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V, et al. RIBBON-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2–negative metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(32):4286-93.
36. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013;14(1):29-37.
37. Ducreux M, Adenis A, Pignon JP, François E, Chauffert B, Ichanté JL, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination regimens in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: Final results from a randomised phase ii study of bevacizumab plus 5-fluorouracil, leucovorin plus irinotecan versus bevacizumab plus capecitabine plus irinotecan (FNCLCC ACCORD 13/0503 study). *European Journal of Cancer*. 2013;49(6):1236-45.
38. Genentech, Inc. Avastin Prescribing Information [Internet]. 2014 [Erişim Tarihi 4 Temmuz 2016]. Erişim adresi: [http://www.gene.com/download/pdf/avastin\\_prescribing.pdf](http://www.gene.com/download/pdf/avastin_prescribing.pdf).
39. Bonifazi M, Rossi M, Moja L, Scigliano VD, Franchi M, La Vecchia C, et al. Bevacizumab in clinical practice: prescribing appropriateness relative to national indications and safety. *The Oncologist*. 2012;17(1):117-24.
40. de Gramont A, Van Cutsem E. Investigating the potential of bevacizumab in other indications: metastatic renal cell, non-small cell lung, pancreatic and breast cancer. *Oncology*. 2005;69(Suppl. 3):46-56.
41. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology*. 2005;69 Suppl 3:25-33.
42. Hurwitz H, Saini S. Bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer: safety profile and management of adverse events. *Seminars in Oncology*. 2006;33(5 Suppl 10):S26-34.

43. Jenab-Wolcott J, Giantonio BJ. Bevacizumab: current indications and future development for management of solid tumors. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2009;9(4):507-17.
44. Taugourdeau-Raymond S, Rouby F, Default A, Jean-Pastor MJ. Bevacizumab-induced serious side-effects: a review of the French pharmacovigilance database. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;68(7):1103-7.
45. von Minckwitz G, Puglisi F, Cortes J, Vrdoljak E, Marschner N, Zielinski C, et al. Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as second-line treatment for patients with HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer after first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy (TANIA): an open-label, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2014;15(11):1269-78.
46. Hapani S, Sher A, Chu D, Wu S. Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Oncology*. 2010;79(1-2):27-38.
47. Bristol-Myers Squibb Company. Yervoy Prescribing Information [Internet]. 2011 [Erişim Tarihi 5 Temmuz 2016]. Erişim adresi: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_yervoy.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_yervoy.pdf).
48. Food and Drug Administration. İpilimumab [Internet]. 2015 [Erişim Tarihi 4 temmuz 2016]. Erişim adresi: <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm470061.htm>.
49. Reck M, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Annals of Oncology*. 2013;24(1):75-83.
50. Maio M, Grob J-J, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(10):1191-6.
51. Momtaz P, Park V, Panageas KS, Postow MA, Callahan M, Wolchok JD, et al. Safety of infusing ipilimumab over 30 minutes. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(30):3454-8.
52. Wiater K, Świtaj T, Mackiewicz J, Kalinka-Warzocho E, Wojtukiewicz M, Szambora P, et al. Efficacy and safety of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma: a retrospective multicenter analysis. *Contemporary Oncology*. 2013;17(3):257-62.
53. Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab. *Cancer*. 2013;119(9):1675-82.



54. Weber JS, Amin A, Minor D, Siegel J, Berman D, O'Day SJ. Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial. *Melanoma Research*. 2011;21(6):530-4.
55. Thompson JA, Hamid O, Minor D, Amin A, Ron IG, Ridolfi R, et al. Ipilimumab in treatment-naïve and previously treated patients with metastatic melanoma: retrospective analysis of efficacy and safety data from a phase II trial. *Journal of Immunotherapy*. 2012;35(1):73-7.
56. Robert C, Schadendorf D, Messina M, Hodi FS, O'Day S. Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(8):2232-9.
57. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, Pehamberger H, Bondarenko IN, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Annals of Oncology*. 2010;21(8):1712-7.
58. McDermott D, Haanen J, Chen TT, Lorigan P, O'Day S. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). *Annals of Oncology*. 2013;24(10):2694-8.
59. Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, Pigozzo J, Parmiani G, Ridolfi R, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pre-treated, uveal melanoma. *Annals of Oncology*. 2013;24(11):2911-5.
60. Del Vecchio M, Di Guardo L, Ascierto PA, Grimaldi AM, Sileni VC, Pigozzo J, et al. Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. *European Journal of Cancer*. 2014;50(1):121-7.
61. Danielli R, Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Queirolo P, Testori A, Plummer R, et al. Ipilimumab in pretreated patients with metastatic uveal melanoma: safety and clinical efficacy. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*. 2012;61(1):41-8.
62. Sileni VC, Pigozzo J, Ascierto PA, Grimaldi AM, Maio M, Di Guardo L, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in elderly patients with pretreated advanced melanoma treated at Italian centres through the expanded access programme. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2014;33(1):30.
63. Camacho LH. CTLA-4 blockade with ipilimumab: biology, safety, efficacy, and future considerations. *Cancer Medicine*. 2015;4(5):661-72.
64. Bakacs T, Mehrishi JN, Szabó M, Moss RW. Interesting possibilities to improve the safety and efficacy of ipilimumab (Yervoy). *Pharmacological Research*. 2012;66(2):192-7.
65. Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, Pigozzo J, Maio M, Altomonte M, et al. Clinical experience with ipilimumab 3 mg/kg: real-world efficacy and safety

- data from an expanded access programme cohort. *Journal of Translational Medicine*. 2014;12(1):116.
66. Klair JS, Girotra M, Hutchins LF, Caradine KD, Aduli F, Garcia-Saenz-de-Sicilia M. Ipilimumab-Induced gastrointestinal toxicities: A management algorithm. *Digestive Diseases and Sciences*. 2016;61(7):2132–9.
  67. Merrill SP, Reynolds P, Kalra A, Biehl J, Vandivier RW, Mueller SW. Early administration of infliximab for severe ipilimumab-related diarrhea in a critically ill patient. *Annals of Pharmacotherapy*. 2014;48(6):806-10.
  68. Minor DR, Chin K, Kashani-Sabet M. Infliximab in the treatment of anti-CTLA4 antibody (ipilimumab) induced immune-related colitis. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2009;24(3):321-5.
  69. Mehta A, Gupta A, Hannallah F, Koshy T, Reimold S. Myocarditis as an immune-related adverse event with ipilimumab/nivolumab combination therapy for metastatic melanoma. *Melanoma Research*. 2016;26(3):319-20.
  70. Loochtan AI, Nickolich MS, Hobson-Webb LD. Myasthenia gravis associated with ipilimumab and nivolumab in the treatment of small cell lung cancer. *Muscle & nerve*. 2015;52(2):307-8.
  71. Yun S, Vincelette ND, Mansour I, Hariri D, Motamed S. Late onset ipilimumab-induced pericarditis and pericardial effusion: a rare but life threatening complication. *Case reports in oncological medicine*. 2015;2015:794842.
  72. Masson Regnault M, Ofaiche J, Boulinguez S, Tournier E, Rochaix P, Paul C, et al. Tumour lysis syndrome: an unexpected adverse event associated with ipilimumab. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016.
  73. Azmat U, Liebner D, Joehlin-Price A, Agrawal A, Nabhan F. Treatment of Ipilimumab Induced Graves' Disease in a Patient with Metastatic Melanoma. *Case Reports in Endocrinology*. 2016;2016.
  74. Abdallah A-O, Herlopian A, Ravilla R, Bansal M, Chandra-Reddy S, Mahmoud F, et al. Ipilimumab-induced necrotic myelopathy in a patient with metastatic melanoma: A case report and review of literature. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2016;22(3):537-42.
  75. Dasanu CA, Jen T, Skulski R. Late-onset pericardial tamponade, bilateral pleural effusions and recurrent immune monoarthritis induced by ipilimumab use for metastatic melanoma. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2016;0(0):1-4.
  76. National Cancer Institute. FDA Approval for Nivolumab [Internet]. 2015 [Erişim Tarihi 5 Temmuz 2016]. Erişim adresi: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/nivolumab>.
  77. Food and Drug Administration. Nivolumab [Internet]. 2015 [Erişim Tarihi 4 temmuz 2016]. Erişim adresi: <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm436566.htm>.

78. Bristol-Myers Squibb Company. Opdivo Prescribing Information [Internet]. 2011 [Erişim Tarihi 5 Temmuz 2016]. Erişim adresi: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_opdivo.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf).
79. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(4):320-30.
80. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(17):1627-39.
81. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(1):23-34.
82. George S, Motzer RJ, Hammers HJ, Redman BG, Kuzel TM, Tykodi SS, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated Beyond Progression: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2016:E1-E8.
83. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(18):2004-12.
84. Gibney GT, Kudchadkar RR, DeConti RC, Thebeau MS, Czupryn MP, Tetteh L, et al. Safety, correlative markers, and clinical results of adjuvant nivolumab in combination with vaccine in resected high-risk metastatic melanoma. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(4):712-20.
85. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T, et al. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33:4015-22.
86. Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, Mushti S, He K, Libeg M, et al. FDA Approval Summary: Nivolumab for the treatment of metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with progression on or after platinum-based chemotherapy. *The Oncologist*. 2016;21(5):634-42.
87. Larkin J, Lao CD, Urba WJ, McDermott DF, Horak C, Jiang J, et al. Efficacy and safety of nivolumab in patients with BRAF V600 mutant and BRAF wild-type advanced melanoma: a pooled analysis of 4 clinical trials. *JAMA Oncology*. 2015;1(4):433-40.
88. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, durable response, and long-term safety in patients with previously treated advanced renal cell carcinoma receiving nivolumab. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(18):2013-20.
89. Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2015:76-83.

90. Raedler LA. Opdivo (Nivolumab): Second PD-1 Inhibitor Receives FDA Approval for Unresectable or Metastatic Melanoma. *American Health & Drug Benefits*. 2015;8(Spec Feature):180-3.
91. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(10):1020-30.
92. Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, Gallenstein D, Horak CE, Inzunza HD, et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naive melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(34):4311-8.
93. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *The lancet oncology*. 2015;16(3):257-65.
94. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(4):886-94.
95. de Velasco G, Bermas B, Choueiri TK. Autoimmune arthropathy and uveitis as complications of programmed death 1 inhibitor treatment. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(2):556-7.
96. Martin-Liberal J, Furness AJ, Joshi K, Peggs KS, Quezada SA, Larkin J. Anti-programmed cell death-1 therapy and insulin-dependent diabetes: a case report. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*. 2015;64(6):765-7.
97. Hughes J, Vudattu N, Sznol M, Gettinger S, Kluger H, Lupsa B, et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabetes Care*. 2015;38(4):e55-7.
98. National Cancer Institute. FDA Approval for Panitumumab [Internet]. 2013 [Erişim Tarihi 6 Temmuz 2016]. Erişim adresi: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-panitumumab>.
99. Food and Drug Administration. Panitumumab [Internet]. 2014 [Erişim Tarihi 4 temmuz 2016]. Erişim adresi: <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm279177.htm>.
100. Liang R-f, Zheng L-l. The efficacy and safety of panitumumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis from five randomized controlled trials. *Drug design, development and therapy*. 2015;9:4471.
101. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line

treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(31):4706-13.

102. Amgen. Vectibix Prescribing Information [Internet]. 2015 [Erişim Tarihi 6 Temmuz 2016]. Erişim adresi: [http://pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/vectibix/vectibix\\_pi.ashx](http://pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/vectibix/vectibix_pi.ashx).
103. Carteni G, Fiorentino R, Vecchione L, Chiurazzi B, Battista C. Panitumumab a novel drug in cancer treatment. *Annals of Oncology*. 2007;18(Suppl 6):vi16–vi21.
104. Daoud MA, Aboelnaga EM, Mohamed WM. Second-line panitumumab as a triweekly dose for patients with wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer: a single-institution experience. *Cancer Biology & Medicine*. 2016;13(1):136-41.
105. Doi T, Tahara M, Yoshino T, Yamazaki K, Tamura T, Yamada Y, et al. Tumor KRAS status predicts responsiveness to panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2011;41(2):210-6.
106. Foote MC, McGrath M, Guminski A, Hughes BG, Meakin J, Thomson D, et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Annals of Oncology*. 2014;25(10):2047-52.
107. Giusti RM, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. FDA review of a panitumumab (Vectibix™) clinical trial for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *The Oncologist*. 2009;14(3):284-90.
108. Giusti RM, Shastri KA, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: Panitumumab (Vectibix™). *The Oncologist*. 2007;12(5):577-83.
109. Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, Venook A, Malik I, Tchekmedyian S, et al. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2007;110(5):980-8.
110. Ibrahim EM, Abouelkhair KM. Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Medical Oncology*. 2011;28:S310-7.
111. Jensen LH, Lindebjerg J, Ploen J, Hansen TF, Jakobsen A. Phase II marker-driven trial of panitumumab and chemotherapy in KRAS wild-type biliary tract cancer. *Annals of Oncology*. 2012;23(9):2341-6.
112. Keating GM. Spotlight on panitumumab in metastatic colorectal cancer. *BioDrugs*. 2010;24(4):275-8.
113. Kornreich DA, Saif MW. Epistaxis secondary to panitumumab in a patient with colon cancer. *Anticancer research*. 2012;32(11):4983-5.
114. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin

treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(8):1351-7.

115. Lakomy R, Rogowski W, Piko B, Mihaylova Z, Pritzova E, Kvocekova L. Prospective noninterventional study on the use of panitumumab monotherapy in patients with recurrent or progressive colorectal cancer: the VECTIS study. *Cancer Management and Research*. 2015;7:311-8.
116. Mamo A, Nogueira MC, Batist G, Palumbo M, Panasci L, Ferrario C, et al. A real-life experience using panitumumab in chemo-refractory metastatic colorectal cancer patients: a retrospective analysis at the Jewish General Hospital, 2009-2012. *Current Oncology*. 2013;20(2):e107-12.
117. Martinelli E, Morgillo F, Troiani T, Tortora G, Ciardiello F. Panitumumab: the evidence of its therapeutic potential in metastatic colorectal cancer care. *Core Evidence*. 2007;2(2):81-8.
118. Muro K, Yoshino T, Doi T, Shirao K, Takiuchi H, Hamamoto Y, et al. A phase 2 clinical trial of panitumumab monotherapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2009;39(5):321-6.
119. Osawa M, Kudoh S, Sakai F, Endo M, Hamaguchi T, Ogino Y, et al. Clinical features and risk factors of panitumumab-induced interstitial lung disease: a postmarketing all-case surveillance study. *International Journal of Clinical Oncology*. 2015;20(6):1063-71.
120. Pietrantonio F, Cremolini C, Aprile G, Lonardi S, Orlandi A, Mennitto A, et al. Single-agent panitumumab in frail elderly patients with advanced RAS and BRAF wild-type colorectal cancer: challenging drug label to light up new hope. *The Oncologist*. 2015;20(11):1261-5.
121. Rischin D, Spigel DR, Adkins D, Wein R, Arnold S, Singhal N, et al. PRISM: Phase 2 trial with panitumumab monotherapy as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head & Neck*. 2016;38(S1):E1756–E61.
122. Tzovaras AA, Karagiannis A, Margari C, Barla G, Ardavanis A. Effective panitumumab treatment in patients with heavily pre-treated metastatic colorectal cancer: a case series. *Anticancer research*. 2011;31(3):1033-7.
123. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, Canon JL, Maurel J, Bajetta E, et al. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2008;19(1):92-8.
124. Weiner LM, Belldegrun AS, Crawford J, Tolcher AW, Lockbaum P, Arends RH, et al. Dose and schedule study of panitumumab monotherapy in patients with advanced solid malignancies. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(2):502-8.

125. Yamada T, Moriwaki T, Matsuda K, Yamamoto Y, Sugaya A, Akutsu D, et al. Panitumumab-induced interstitial lung disease in a case of metastatic colorectal cancer. *Oncology Research and Treatment*. 2013;36(4):209-12.
126. Stephenson JJ, Gregory C, Burris H, Larson T, Verma U, Cohn A, et al. An open-label clinical trial evaluating safety and pharmacokinetics of two dosing schedules of panitumumab in patients with solid tumors. *Clin Colorectal Cancer*. 2009;8(1):29-37.
127. Stremitzer S, Sebio A, Stintzing S, Lenz H-J. Panitumumab safety for treating colorectal cancer. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014;13(6):843-51.
128. Hocking CM, Price TJ. Panitumumab in the management of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2014;7(1):20-37.
129. Yamada M, Iihara H, Fujii H, Ishihara M, Matsuhashi N, Takahashi T, et al. Prophylactic effect of oral minocycline in combination with topical steroid and skin care against panitumumab-induced acneiform rash in metastatic colorectal cancer patients. *Anticancer research*. 2015;35(11):6175-81.
130. Morris LG, Hochster HS, Delacure MD. Eyelash trichomegaly secondary to panitumumab therapy. *Current Oncology*. 2011;18(3):145-6.
131. National Cancer Institute. FDA Approval for Pembrolizumab [Internet]. 2014 [Erişim Tarihi 10 Temmuz 2016]. Erişim adresi: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-pembrolizumab>.
132. Food and Drug Administration. Pembrolizumab [Internet]. 2015 [Erişim Tarihi 4 temmuz 2016]. Erişim adresi: <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm412861.htm>.
133. Merck Sharp & Dohme Corp. Keytruda Prescribing Information [Internet]. 2016 [Erişim Tarihi 10 Temmuz 2016]. Erişim adresi: [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/k/keytruda/keytruda\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf).
134. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2521-32.
135. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1823-33.
136. Shimizu T, Seto T, Hirai F, Takenoyama M, Nosaki K, Tsurutani J, et al. Phase 1 study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs*. 2016;34(3):347-54.
137. Poole RM. Pembrolizumab: first global approval. *Drugs*. 2014;74(16):1973-81.
138. Patnaik A, Kang SP, Rasco D, Papadopoulos KP, Elassaiss-Schaap J, Beeram M, et al. Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1

- monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(19):4286-93.
139. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(21):2018-28.
  140. Deeks ED. Pembrolizumab: A Review in Advanced Melanoma. *Drugs*. 2016;76(3):375-86.
  141. Daud A, Nandoskar P. Pembrolizumab for melanoma- safety profile and future trends. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15(6):727-9.
  142. Chatterjee M, Turner DC, Felip E, Lena H, Cappuzzo F, Horn L, et al. Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2016;27(7):1291–8.
  143. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot J-M, Zinzani PL, Kuruvilla J, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(31):3733-9.
  144. Pembrolizumab for metastatic melanoma. *Australian Prescriber*. 2015;38(5):180-2.
  145. Martin-Liberal J, Kordbacheh T, Larkin J. Safety of pembrolizumab for the treatment of melanoma. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2015;14(6):957-64.
  146. Barnhart C. Pembrolizumab: First in Class for Treatment of Metastatic Melanoma. *Journal of The Advanced Practitioner in Oncology*. 2015;6(3):234-8.
  147. Merck Sharp & Dohme Corp. A Guide to Monitoring Patients During Treatment with Keytruda [Internet]. 2015 [Erişim Tarihi 10 Temmuz 2016]. Erişim adresi: <https://www.keytruda.com/static/pdf/adverse-reaction-management-tool.pdf>.
  148. Läubli H, Balmelli C, Bossard M, Pfister O, Glatz K, Zippelius A. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2015;3(11).
  149. Parakh S, Nguyen R, Opie JM, Andrews MC. Late presentation of generalised bullous pemphigoid-like reaction in a patient treated with pembrolizumab for metastatic melanoma. *Australasian Journal of Dermatology*. 2016.
  150. Hansen E, Sahasrabudhe D, Sievert L. A case report of insulin-dependent diabetes as immune-related toxicity of pembrolizumab: presentation, management and outcome. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*. 2016;65(6):765-7.
  151. Spain L, Larkin J, Martin-Liberal J. Determining predictive factors for immune checkpoint inhibitor toxicity: Response to Letter to the Editors "A case report of insulin-dependent diabetes as immune-related toxicity of pembrolizumab: presentation, management and outcome". *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*. 2016;65(6):769-70.



152. Zibelman M, Pollak N, Olszanski AJ. Autoimmune inner ear disease in a melanoma patient treated with pembrolizumab. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2016;4(1):8.
153. Lau KH, Kumar A, Yang IH, Nowak RJ. Exacerbation of myasthenia gravis in a patient with melanoma treated with pembrolizumab. *Muscle & nerve*. 2016;54(1):157–61.
154. Zhu J, Li Y. Myasthenia gravis exacerbation associated with pembrolizumab. *Muscle & nerve*. 2016.
155. National Cancer Institute. FDA Approval for Cetuximab [İnternet]. 2013 [Erişim Tarihi 10 Temmuz 2016]. Erişim adresi: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-cetuximab>.
156. Eli Lilly and Company. Erbitux Prescribing Information [İnternet]. 2016 [Erişim Tarihi 10 Temmuz 2016]. Erişim adresi: <http://uspl.lilly.com/erbitux/erbitux.html>.
157. Food and Drug Administration. Cetuximab [İnternet]. 2013 [Erişim Tarihi 4 Temmuz 2016]. Erişim adresi: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2004/ucm108244.htm>.
158. Douillard J-Y, Zemelka T, Fountzilias G, Barone C, Schlichting M, Heighway J, et al. FOLFOX4 with cetuximab vs. UFOX with cetuximab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: The randomized phase II FUTURE study. *Clinical Colorectal Cancer*. 2014;13(1):14-26.
159. Bölke E, Gerber PA, Lammering G, Peiper M, Müller-Homey A, Pape H, et al. Development and management of severe cutaneous side effects in head-and-neck cancer patients during concurrent radiotherapy and cetuximab. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2008;184(2):105-10.
160. Busam K, Capodiecici P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern A. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *British Journal of Dermatology*. 2001;144(6):1169-76.
161. Chen P, Wang L, Li H, Liu B, Zou Z. Incidence and risk of hypomagnesemia in advanced cancer patients treated with cetuximab: A meta-analysis. *Oncology Letters*. 2013;5(6):1915-20.
162. Hoag JB, Azizi A, Doherty TJ, Lu J, Willis RE, Lund ME. Association of cetuximab with adverse pulmonary events in cancer patients: a comprehensive review. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2009;28(1):113.
163. Kang HJ, Park JS, Kim D-W, Lee J, Jeong YJ, Choi SM, et al. Adverse pulmonary reactions associated with the use of monoclonal antibodies in cancer patients. *Respiratory Medicine*. 2012;106(3):443-50.
164. Liu L, Cao Y, Tan A, Liao C, Gao F. Cetuximab-based therapy versus non-cetuximab therapy for advanced cancer: a meta-analysis of 17 randomized

- controlled trials. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2010;65(5):849-61.
- 165.** Mas-Vidal A, Coto-Segura P, Galache-Osuna C, Santos-Juanes J. Psoriasis induced by cetuximab: A paradoxical adverse effect. *Australasian Journal of Dermatology*. 2011;52(1):56-8.
- 166.** Ocvirk J, Cencelj S. Management of cutaneous side-effects of cetuximab therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(4):453-9.
- 167.** Pinto C, Barone CA, Girolomoni G, Russi EG, Merlano MC, Ferrari D, et al. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *The Oncologist*. 2011;16(2):228-38.
- 168.** Thomas M. Cetuximab: adverse event profile and recommendations for toxicity management. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2005;9(3):332-8.
- 169.** Wong S-F. Cetuximab: an epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for the treatment of colorectal cancer. *Clinical Therapeutics*. 2005;27(6):684-94.
- 170.** Zhang D, Ye J, Xu T, Xiong B. Treatment related severe and fatal adverse events with cetuximab in colorectal cancer patients: a meta-analysis. *Journal of Chemotherapy*. 2013;25(3):170-5.
- 171.** Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, Bensadoun R-J, Dummer R, Giralt J, et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Annals of Oncology*. 2008;19(1):142-9.
- 172.** Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun R-J, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care in Cancer*. 2011;19(8):1079-95.
- 173.** Ocvirk J, Heeger S, McCloud P, Hofheinz R-D. A review of the treatment options for skin rash induced by EGFR-targeted therapies: Evidence from randomized clinical trials and a meta-analysis. *Radiology and oncology*. 2013;47(2):166-75.
- 174.** Jo J-C, Hong YS, Kim K-p, Lee J-L, Kim HJ, Lee M-W, et al. Topical vitamin K1 may not be effective in preventing acneiform rash during cetuximab treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *European Journal of Dermatology*. 2013;23(1):77-82.
- 175.** Achermann Y, Frauenfelder T, Obrist S, Zaugg K, Corti N, Günthard HF. A rare but severe pulmonary side effect of cetuximab in two patients. *BMJ Case Reports*. 2012;2012.

176. Emani MK, Zaiden RA, Jr. Aseptic meningitis: a rare side effect of cetuximab therapy. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2013;19(2):178-80.
177. Maritaz C, Metz C, Baba-Hamed N, Jardin-Szucs M, Deplanque G. Cetuximab-induced aseptic meningitis: case report and review of a rare adverse event. *BMC Cancer*. 2016;16(1):384.
178. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 1990;47:533-43.
179. Walker R. *Clinical pharmacy and therapeutics*: Elsevier Health Sciences; 2011.
180. Pharmacy ACoC. The definition of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(6):816-7.
181. Carollo A, Rieutord A, Launay-Vacher V. European society of clinical pharmacy (ESCP) glossary of scientific terms: a tool for standardizing scientific jargon. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2012;34(2):263-8.
182. Hepler CD. Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2004;24(11):1491-8.
183. Bluml BM. Definition of medication therapy management: development of professionwide consensus. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA*. 2005;45(5):566-72.
184. McGivney MS, Meyer SM, Duncan-Hewitt W, Hall DL, Goode J-VR, Smith RB. Medication therapy management: its relationship to patient counseling, disease management, and pharmaceutical care. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA*. 2007;47(5):620-8.
185. Basger BJ, Moles RJ, Chen TF. Application of drug-related problem (DRP) classification systems: a review of the literature. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;70(7):799-815.
186. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice*: McGraw-Hill; 1998.
187. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *The annals of Pharmacotherapy*. 1990;24(11):1093-7.
188. Pharmaceutical Care Network Europe. Classification for Drug Related Problems V7.0 [Internet]. 2016 [Erişim Tarihi 5 Kasım 2016]. Erişim adresi: [http://www.pcne.org/upload/files/152\\_PCNE\\_classification\\_V7-0.pdf](http://www.pcne.org/upload/files/152_PCNE_classification_V7-0.pdf).
189. Liekweg A, Westfeld M, Jaehde U. From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to multidisciplinary cancer care. *Support Care in Cancer*. 2004;12(2):73-9.
190. Ekincioglu AB, Demirkan K, Keskin B, Aslantas O, Ozdemir E. Potential drug interactions and side effects in an outpatient oncology clinic: a

retrospective descriptive study. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2014;21(4):216-21.

191. Delpeuch A, Leveque D, Gourieux B, Herbrecht R. Impact of clinical pharmacy services in a hematology/oncology inpatient setting. *Anticancer Res*. 2015;35(1):457-60.
192. Shah S, Dowell J, Greene S. Evaluation of clinical pharmacy services in a hematology/oncology outpatient setting. *Annals of Pharmacotherapy*. 2006;40(9):1527-33.
193. Tuffaha HW, Abdelhadi O, Al Omar S. Clinical pharmacy services in the outpatient pediatric oncology clinics at a comprehensive cancer center. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2012;34(1):27-31.
194. Tuffaha HW, Koopmans SM. Development and implementation of a method for characterizing clinical pharmacy interventions and medication use in a cancer center. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2012;18(2):180-5.
195. Yeoh TT, Tay XY, Si P, Chew L. Drug-related problems in elderly cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(4):280-7.
196. Ibrahim N, Wong IC, Patey S, Tomlin S, Sinha MD, Jani Y. Drug-related problem in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2013;28(1):25-31.
197. Liekweg A, Westfeld M, Braun M, Zivanovic O, Schink T, Kuhn W, et al. Pharmaceutical care for patients with breast and ovarian cancer. *Support Care in Cancer*. 2012;20(11):2669-77.
198. Delpeuch A, Leveque D, Gourieux B, Herbrecht R. Impact of clinical pharmacy services in a hematology/oncology inpatient setting. *Anticancer research*. 2015;35(1):457-60.
199. Chew C, Chiang J, Yeoh T. Impact of outpatient interventions made at an ambulatory cancer centre oncology pharmacy in Singapore. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2015;21(2):93-101.
200. Wong S-F, Bounthavong M, Nguyen C, Bechtoldt K, Hernandez E. Implementation and preliminary outcomes of a comprehensive oral chemotherapy management clinic. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2014;71(11).
201. Randolph LA, Walker CK, Nguyen AT, Zachariah SR. Impact of pharmacist interventions on cost avoidance in an ambulatory cancer center. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2016:1078155216671189.
202. Cavaco P, Dias S, Ornelas S, Ribeiro N, Falcão F. Pharmacotherapeutic follow-up in oncology. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*. 2012;19(2):225-.
203. Sisay EA, Engidawork E, Yesuf TA, Ketema EB. Drug related problems in chemotherapy of cancer patients. *Journal of cancer science & therapy*. 2015;7(2):55-9.

- 204.** Bulsink A, Imholz AL, Brouwers JR, Jansman FG. Characteristics of potential drug-related problems among oncology patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2013;35(3):401-7.
- 205.** Han J-M, Ah Y-M, Suh SY, Jung S-H, Hahn HJ, Im S-A, et al. Clinical and economic impact of pharmacists' intervention in a large volume chemotherapy preparation unit. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2016;38(5):1124-32.

## 8. EKLER

**EK-1:** PCNE-DRP Classification V7.0

# Classification for Drug related problems

## V7.0

© 2003-2016 Pharmaceutical Care Network Europe Foundation

This classification can freely be used in Pharmaceutical Care Research and practice, as long as the PCNE association is informed of its use and results of validations. The classification is available both as a Word document and a PDF document.

Contact: [info@pcne.org](mailto:info@pcne.org)

This classification should be referred to as 'The PCNE Classification V 7.0'

*This version is not directly backwards compatible with older versions.*

## Introduction

During the working conference of the Pharmaceutical Care Network Europe in January 1999, a classification scheme was constructed for drug related problems (DRPs). The classification is part of a total set of instruments. The set consists of the classification scheme, reporting forms and cases for training or validation. The classification system is validated and adapted regularly. The current version is V7, which has been developed during an expert workshop in February 2016. It is no longer compatible with previous versions because almost all sections have been revised. The classification is for use in research into the nature, prevalence, and incidence of DRPs and also as a process indicator in experimental studies of Pharmaceutical Care outcomes. It is also meant to help health care professionals to document DRP-information in the pharmaceutical care process. Throughout the classification the word 'drug' is used, where others might use the term 'medicine'.

The hierarchical classification is based upon similar work in the field, but it differs from existing systems because it separates the problems from the causes. Quality experts will recognise that the causes are often named 'Medication Errors' by others.

The following official PCNE-DRP definition is the basis for the classification:

*A Drug-Related Problem is an event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes.*

The basic classification now has 3 primary domains for problems, 8 primary domains for causes and 5 primary domains for Interventions. In V7 new section, called 'Acceptance of the Intervention Proposals' was added, including 3 domains.

However, on a more detailed level there are 7 grouped sub domains for problems, 35 grouped sub domains for causes and 16 grouped sub domains for interventions, and 10 subdomains for intervention acceptance. Those sub-domains can be seen as explanatory for the principal domains.

In 2003 a scale has been added to indicate if or to what extend the problem has been solved, containing 4 primary domains and 7 sub domains.

*J.W.Foppe van Mil/ Nejc Horvat / Tommy Westerlund*

*Zuidlaren, November 2009, January 2010 and March-May 2016*

## PCNE Classification scheme for Drug-Related Problems V7.0 - Page 1

## The basic classification

	<b>Code V7.0</b>	<b>Primary domains</b>
<b>Problems</b>	<b>P1</b> <b>P2</b> <b>P3</b>	<b>Treatment effectiveness</b> There is a (potential) problem with the (lack of) effect of the pharmacotherapy <b>Adverse event</b> Patient suffers, or will possibly suffer, from an adverse drug event <b>Others</b>
<b>Causes</b>	<b>C1</b> <b>C2</b> <b>C3</b> <b>C4</b> <b>C5</b> <b>C6</b> <b>C7</b> <b>C8</b>	<b>Drug selection</b> The cause of the DRP can be related to the selection of the drug <b>Drug form</b> The cause of the DRP is related to the selection of the drug form <b>Dose selection</b> The cause of the DRP can be related to the selection of the dosage schedule <b>Treatment duration</b> The cause of the DRP is related to the duration of therapy <b>Dispensing</b> The cause of the DRP can be related to the logistics of the prescribing and dispensing process <b>Drug use/ process</b> The cause of the DRP is related to the way the patient gets the drug from a health professional or carer, in spite of proper dosage instructions (on the label) <b>Patient related</b> The cause of the DRP can be related to the personality or behaviour of the patient. <b>Other</b>
<b>Planned Interventions</b>	<b>I0</b> <b>I1</b> <b>I2</b> <b>I3</b> <b>I4</b>	<b>No intervention</b> <b>At prescriber level</b> <b>At patient level</b> <b>At drug level</b> <b>Other</b>
<b>Intervention Acceptance</b>	<b>A1</b> <b>A2</b> <b>A3</b>	<b>Intervention accepted</b> <b>Intervention not accepted</b> <b>Other</b>
<b>Status of the DRP (Outcome)</b>	<b>O0</b> <b>O1</b> <b>O2</b> <b>O3</b>	<b>Problem status unknown</b> <b>Problem solved</b> <b>Problem partially solved</b> <b>Problem not solved</b>



## PCNE Classification scheme for Drug-Related Problems V7.0 - Page 2

## The Problems

Primary Domain	Code V7.0	Problem
<b>1. Treatment effectiveness</b> There is a (potential) problem with the (lack of) effect of the pharmacotherapy	<b>P1.1</b>	No effect of drug treatment/ therapy failure
	<b>P1.2</b>	Effect of drug treatment not optimal
	<b>P1.3</b>	Unnecessary drug-treatment
	<b>P1.4</b>	Untreated indication
<b>2. Adverse event</b> Patient suffers, or will possibly suffer, from an adverse drug event	<b>P2.1</b>	Adverse drug event occurring
<b>3. Others</b>	<b>P3.1</b>	Patient dissatisfied with therapy despite optimal clinical and economic treatment outcomes
	<b>P3.2</b>	<i>Unclear problem/complaint. Further clarification necessary (please use as escape only)</i>
<input type="checkbox"/>	Potential Problem	
<input type="checkbox"/>	Manifest Problem	

## PCNE Classification scheme for Drug-Related Problems V7.0 -Page 3

**The Causes**

N.B. One problem can have more causes:

	<b>Primary Domain</b>	<b>Code V7.0</b>	<b>Cause</b>
Prescribing	<b>1. Drug selection</b> The cause of the DRP is related to the selection of the drug	<b>C1.1</b>	Inappropriate drug according to guidelines/formulary
		<b>C1.2</b>	Inappropriate drug (within guidelines but otherwise contra-indicated)
		<b>C1.3</b>	No indication for drug
		<b>C1.4</b>	Inappropriate combination of drugs, or drugs and food
		<b>C1.5</b>	Inappropriate duplication of therapeutic group or active ingredient
		<b>C1.6</b>	Indication for drug-treatment not noticed
		<b>C1.7</b>	Too many drugs prescribed for indication
		<b>C1.8</b>	Synergistic/preventive drug required and not given
		<b>C1.9</b>	New indication for drug treatment presented
		<b>2. Drug form</b> The cause of the DRP is related to the selection of the drug form	<b>C2.1</b>
	<b>3. Dose selection</b> The cause of the DRP is related to the selection of the dose or dosage	<b>C3.1</b>	Drug dose too low
		<b>C3.2</b>	Drug dose too high
		<b>C3.3</b>	Dosage regimen not frequent enough
		<b>C3.4</b>	Dosage regimen too frequent
	<b>4. Treatment duration</b> The cause of the DRP is related to the duration of therapy	<b>C4.1</b>	Duration of treatment too short
		<b>C4.2</b>	Duration of treatment too long
Disp	<b>5. Dispensing</b> The cause of the DRP is related to the logistics of the prescribing and dispensing process	<b>C5.1</b>	Prescribed drug not available
		<b>C5.2</b>	Prescribing error (necessary information missing)
		<b>C5.3</b>	Prescribing error (prescribing software related)
		<b>C5.4</b>	Dispensing error (wrong drug or dose dispensed)
Use	<b>6. Drug use process</b> The cause of the DRP is related to the way the patient gets the drug from a health professional or carer, in spite of proper dosage instructions (on the label)	<b>C6.1</b>	Inappropriate timing of administration and/or dosing intervals
		<b>C6.2</b>	Drug under-administered
		<b>C6.3</b>	Drug over-administered
		<b>C6.4</b>	Drug not administered at all
		<b>C6.5</b>	Wrong drug administered
	<b>7. Patient related</b> The cause of the DRP is related to the personality or behaviour of the patient.	<b>C7.1</b>	Patient forgets to use/take drug
		<b>C7.2</b>	Patient uses unnecessary drug
		<b>C7.3</b>	Patient takes food that interacts
		<b>C7.4</b>	Patient stored drug inappropriately
		<b>C7.5</b>	Patient administers/uses the drug in a wrong way
		<b>C7.6</b>	Patient cannot afford drug
<b>C7.7</b>		Drug abused (unregulated overuse)	
<b>C7.8</b>		Patient unable to use drug/form as directed	
<b>8. Other</b>	<b>C8.1</b>	No or inappropriate outcome monitoring (incl. TDM)	
	<b>C8.2</b>	Other cause; specify	
	<b>C8.3</b>	No obvious cause	

## PCNE Classification scheme for Drug-Related Problems V6.2 -Page 4

**The Planned Interventions**

N.B. One problem can lead to more interventions

<b>Primary Domain</b>	<b>Code V7.0</b>	<b>Intervention</b>
<b>No intervention</b>	<b>I0.0</b>	No Intervention
<b>1. At prescriber level</b>	<b>I1.1</b>	Prescriber informed only
	<b>I1.2</b>	Prescriber asked for information
	<b>I1.3</b>	Intervention proposed to prescriber
<b>2. At patient level</b>	<b>I2.1</b>	Patient (drug) counselling
	<b>I2.2</b>	Written information provided (only)
	<b>I2.3</b>	Patient referred to prescriber
	<b>I2.4</b>	Spoken to family member/caregiver
<b>3. At drug level</b>	<b>I3.1</b>	Drug changed to ....
	<b>I3.2</b>	Dosage changed to ....
	<b>I3.3</b>	Formulation changed to ....
	<b>I3.4</b>	Instructions for use changed to .....
	<b>I3.5</b>	Drug stopped
	<b>I3.6</b>	New drug started
<b>4. Other intervention or activity</b>	<b>I4.1</b>	Other intervention (specify)
	<b>I4.2</b>	Side effect reported to authorities

**Acceptance of the Intervention proposals**

N.B. One level of acceptance per intervention proposal

<b>Primary domain</b>	<b>Code V7.0</b>	<b>Implementation</b>
<b>1. Intervention accepted</b> (by prescriber or patient)	<b>A1.1</b>	Intervention accepted and fully implemented
	<b>A1.2</b>	Intervention accepted, partially implemented
	<b>A1.3</b>	Intervention accepted but not implemented
	<b>A1.4</b>	Intervention accepted, implementation unknown
<b>2. Intervention not accepted</b> (by prescriber or patient)	<b>A2.1</b>	Intervention not accepted: not feasible
	<b>A2.2</b>	Intervention not accepted: no agreement
	<b>A2.3</b>	Intervention not accepted: other reason (specify)
	<b>A2.4</b>	Intervention not accepted: unknown reason
<b>3. Other</b> (no information on intervention or acceptance)	<b>A3.1</b>	Intervention proposed, acceptance unknown
	<b>A3.2</b>	Intervention not proposed

### Status of the DRP (Outcome)

N.B. This domain depicts the short term outcome of the intervention. One problem (or the combination of interventions) can only lead to one level of solving the problem

<b>Primary Domain</b>	<b>Code V7.0</b>	<b>Outcome of intervention</b>
<b>0. Not known</b>	<b>O0.0</b>	Problem status unknown
<b>1. Solved</b>	<b>O1.0</b>	Problem totally solved
<b>2. Partially solved</b>	<b>O2.0</b>	Problem partially solved
<b>3. Not solved</b>	<b>O3.1</b>	Problem not solved, lack of cooperation of patient
	<b>O3.2</b>	Problem not solved, lack of cooperation of prescriber
	<b>O3.3</b>	Problem not solved, intervention not effective
	<b>O3.4</b>	No need or possibility to solve problem

## EK-2: Etik Kurul Onayı



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 1095

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 21.10.2015 ÇARŞAMBA  
Toplantı No : 2015/21  
Proje No : GO 15/584 (Değerlendirme Tarihi: 16.09.2015)  
Karar No : GO 15/584 - 13

Universitemiz Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd Doç Dr Aygün EKİNCİOĞLU'nun sorumlu araştırmacı olduğu Doç Dr. Saadettin KILIÇKAP ve Doç Dr. Salih Kutay DEMIRKAN ile birlikte çalışacakları Ecz. Esra KUÇUK'un tezi olan GO 15/584 kayıt numaralı ve "Medikal Onkoloji Polikliniğinde Tedavi Alan Hastalarda Hedefe Yönelik Tedavi ile İlgili Sorunların Belirlenmesi ve Önlenmesinde Klinik Eczacının Rolü" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |  |   |
|--|---|
| 1 Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan)     | 9 Prof. Dr. Rahime Nohutçu (Üye)          |
| 2 Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye)    | 10 Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye)        |
| 3 Prof. Dr. M. Yılmaz Sara (Üye)       | 11 Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye)        |
| 4 Prof. Dr. Sevda F. Muftuoğlu (Üye)   | 12 Prof. Dr. Leyla Dinç (Üye)             |
| 5 Prof. Dr. Cenk Sokmensüer (Üye)      | 13 Prof. Dr. Hatice Doğan Buzoğlu (Üye)   |
| 6 Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye) | KATILMADI                                 |
| 7 Prof. Dr. Ali Düzova (Üye)           | 14 Doç Dr. S. Kutay Demirkan (Üye)        |
| 8 Prof. Dr. Levent Akın (Üye)          | 15 Yrd. Doç. Dr. H. Husrev Turnagöl (Üye) |
|  | 16 Av. Meltem Onurlu (Üye)                |

### EK-3: Hasta Onam Formu

#### ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

*Değerli Katılımcı,*

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Gündüz Tedavi Polikliniğinde size verilen sağlık bakım hizmetini daha iyi hale getirmek amacıyla “**Medikal Onkoloji Polikliniğinde Tedavi Alan Hastalarda Hedefe Yönelik Tedavi ile İlgili Sorunların Belirlenmesi ve Önlenmesinde Klinik Eczacının Rolü**” isimli Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı ve Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dallarının ortak katılımı ile bir çalışma düzenlemekteyiz.

Bu çalışmaya katılım tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Kararınızdan önce araştırma hakkında bilgi almak isterseniz yardımcı araştırmacı olarak görev alan Ecz. Esra KÜÇÜK’e sorularınızı iletebilirsiniz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmayı tercih ederseniz formu imzalamamız gerekmektedir.

Bu çalışmada, kemoterapi aldığımız süre içerisinde, doktorunuzun sizin için uygun gördüğü ilaçları, kullanmakta olduğunuz diğer ilaçları ve olumlu/olumsuz etkilerini klinik eczacı olan ve çalışma kapsamında yardımcı araştırmacı olarak görev alan Ecz. Esra KÜÇÜK gözden geçirecek ve gerekli durumlarda doktorunuz ile iletişime geçecektir. Size ait bilgiler ile kullanmakta olduğunuz ilaçlar, hastanedeki kayıtlardan edinilecek ve eczacı tarafından incelenecektir. Sizden çalışma için herhangi bir kan ve doku örneği alınmayacak, herhangi bir laboratuvar testi istenmeyecektir. Rutin tedaviniz içerisinde yapılan tetkiklerin sonucu kullanılacaktır. Size ait olan bu bilgiler hiçbir şekilde başka biri ile paylaşılmayacak, sadece bilimsel amaçla kullanılacaktır.

Eczacının ilaçlarınız hakkında yapacağı bu inceleme ile tedavinizde doktorunuzun bilgisi dışında herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Ayrıca doktorunuzun bilgisi dahilinde gerek duyulduğunda size ilaçlarınız ile ilgili bilgiler de verilecektir. Katılımınız çalışmanın başarısı için önemlidir ancak istediğiniz zaman çalışmadan ayrılma hakkına sahipsiniz. İsteddiğiniz takdirde araştırmacıya bilgi vermek suretiyle çalışmadan ayrılabilirsiniz. Çalışma süresince, çalışma ile ilgili bir sorunuz olursa, Ecz. Esra KÜÇÜK ile irtibata geçebilirsiniz.

#### ***(Katılımcının/Hastanın Beyanı)***

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen eczacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

#### **Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Telefon:

İmza:

#### **Görüşme tanısı**

Adı, soyadı:

Adres:

Telefon:

İmza:

#### **Katılımcı ile görüşen eczacı**

Adı soyadı: Esra KÜÇÜK

Adres: Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Telefon: 0537 380 44 34

İmza:





<b>6.Mür.</b> Verilen İncele		Diğer İncele		Tarih:
Düğü:	Serim:	Öneri:	<input type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Red	
<b>7.Mür.</b> Verilen İncele		Diğer İncele		Tarih:
Düğü:	Serim:	Öneri:	<input type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Red	
<b>8.Mür.</b> Verilen İncele		Diğer İncele		Tarih:
Düğü:	Serim:	Öneri:	<input type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Red	
<b>9.Mür.</b> Verilen İncele		Diğer İncele		Tarih:
Düğü:	Serim:	Öneri:	<input type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Red	
<b>10.Mür.</b> Verilen İncele		Diğer İncele		Tarih:
Düğü:	Serim:	Öneri:	<input type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Red	

<b>1.Mür.</b> Verilen İncele		Diğer İncele		Tarih:
Düğü:	Serim:	Öneri:	<input type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Red	
<b>2.Mür.</b> Verilen İncele		Diğer İncele		Tarih:
Düğü:	Serim:	Öneri:	<input type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Red	
<b>3.Mür.</b> Verilen İncele		Diğer İncele		Tarih:
Düğü:	Serim:	Öneri:	<input type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Red	
<b>4.Mür.</b> Verilen İncele		Diğer İncele		Tarih:
Düğü:	Serim:	Öneri:	<input type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Red	
<b>5.Mür.</b> Verilen İncele		Diğer İncele		Tarih:
Düğü:	Serim:	Öneri:	<input type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Red	



## 9. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Esra KÜÇÜK  
 Doğum yeri ve tarihi : Malatya – 19.04.1991  
 Uyruğu : T.C.  
 İletişim adresi : Kavaklıdere Mah. Tunalı Hilmi Cad. Boğaziçi Apt. 32/8  
 Çankaya/Ankara  
 Telefon : 05373804434

### II- Eğitimi

Lisansüstü Hacettepe Üniversitesi – Ankara  
 Sağlık Bilimleri Enstitüsü – Klinik Eczacılık – 09.2014 – Halen  
 Tezli Yüksek Lisans Programı  
 Lisans Anadolu Üniversitesi – Eskişehir  
 İşletme 09.2010 – 09.2016  
 Hacettepe Üniversitesi – Ankara  
 Eczacılık Fakültesi 09.2009 – 06.2014  
 Lise Sinop Fen Lisesi – Sinop  
 Fen Bilimleri 09.2006 – 06.2009  
 Adana Fen Lisesi – Adana  
 Fen Bilimleri 09.2005 – 06.2006

### III- Mesleki Deneyim

#### İş Deneyimi

Temmuz 2016 – Halen : Tunalı Yaşam Eczanesi Ankara – Yardımcı Eczacı

Ocak – Temmuz 2016 : Klinik Araştırma Saha Koordinatörü (Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri: BMS CA209214, Abbvie M1255) - Medismart Tıbbi Araştırma Ltd. Şti. – İstanbul

#### IV- Bilimsel Faaliyetler

##### Yayınlar:

Ekim 2016: European Society of Clinical Pharmacy 45<sup>th</sup> Symposium 2016 – Oslo; “Side effects’ assessments of new targeted therapies by a clinical pharmacist in oncology outpatient clinic” Konulu Poster

Eylül 2015: FIP World Congress 2015 – Düsseldorf; “Clinical Implications Of Nivolumab In Cancer Immunotherapy” Konulu Poster

Aralık 2012: 1.Ulusal Kamu Eczacıları Kongresi; “Eczacılık Fakültesi Öğrencilerinin Hastane Eczacılığı Stajına İlişkin Deneyimleri ve Beklentileri” Konulu Poster

##### Aldığı burslar/ödülleri:

Ekim 2016: European Society of Clinical Pharmacy 45<sup>th</sup> Symposium 2016 – Oslo; “Side effects’ assessments of new targeted therapies by a clinical pharmacist in oncology outpatient clinic” En iyi poster ödülü

Katıldığı kongreler, sempozyum vb.

Kasım 2016: TÜKED 2016 Onkoloji Eğitimi ve Çalıştayı

Ekim 2016: “45th European Symposium on Clinical Pharmacy: Clinical pharmacy tackling inequalities and access to health care”

Mart 2016: “3.Ulusal Hastane ve Kamu Eczacıları Kongresi”

Mart 2016: “Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları XXI. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu”

Şubat 2016: “ICH Good Clinical Practice Training” Certificate - AbbVie Tıbbi İlaçlar San. Tic. Ltd. Şti, İstanbul

Mayıs 2015: “II.Farmasötik Gelişim Günleri” – Moderatör

Mart 2015: “TÜKED 2015 Hastane Eczacılığı Çalıştayı”

Aralık 2014: “Onkoloji Eczacılığı Eğitimi” – TİTCK Akılcı İlaç Daire Başkanlığı ve Tüm Kamu Eczacıları Derneği

Kasım 2014: “İVEK Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi” - Organizasyon ve Moderatör

Haziran 2014: Kozmetik Ürünlerde Teknik Dosya Hazırlanması, Testler ve Değerlendirmeler

Mayıs 2014: H.Ü. Farmasötik Gelişim Topluluğu Farmasötik Gelişim Günleri – Organizatör ve Moderatör

Aralık 2013: Hacettepe Teknoloji Transfer Merkezi Patent Ofisi Patent Farkındalık Seminerleri - 1

Eylül 2013: “Kişisel Hijyen ve GMP Eğitimi” Abdi İbrahim İlaç Sanayii A.Ş.

Temmuz 2013: “GMP Eğitimi” Ali Raif İlaç Sanayii A.Ş.

Mayıs 2013: “Eczacılık Eğitiminde Yeni Hedef: Akreditasyon” Toplantısı Panelist

Mayıs 2013: Novartis “Pharma MANAGEMENT – Eczacılıkta Yeni Ufuklar” Seminerleri

Nisan 2013: 36th European Pharmaceutical Students’ Association (EPSA) Annual Congress (AC) "Specialisation and educational opportunities for pharmacists - Make the difference that matters!"

Mart 2013: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Zirvesi Organizasyon

Mart 2013: “18th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists: Improving patient outcomes: a shared responsibility”

Kasım 2012 : “Klinik Araştırmalara Giriş Eğitimi”

Ekim 2012: Hacettepe Üniversitesi’nin İlaç Endüstrisi Odaklı 2023 AR-GE Öngörülerinin Belirlenmesi – ARAMA KONFERANSI

Ekim 2012 : “Antibiotics Are Not Candies” konulu AB Projesi Youthpass Sertifikası

Eylül 2012 : “1st International Certificate Program on Predictive and Personalized Medicine/Healthcare in Daily Modern Medicine and Pharmacy”

Kasım 2011: 4.Avrupa Antibiyotik Farkındalık Günü Çalıştayı

Ekim 2011 : “Early Diagnosis Saves Lives!” konulu AB Projesi Youthpass Sertifikası

Mayıs 2011: International Symposium on Drug Research & Development “From Chemistry to Medicine”

Nisan 2011: 34th European Pharmaceutical Students’ Association (EPSA) Annual Congress (AC) “ Pharmacovigilance – Keeping our eyes open and our medicines safe ”