

## **Analiza schematu DA-EPOCH stosowanego w leczeniu chłoniaków nieziarniczych w zakresie stabilności leków w różnych modelach ich podawania**

### ***Analysis of the DA-EPOCH regimen used in the treatment of non-Hodgkin lymphomas in terms of drug stability across various administration models***

**Anna Król<sup>1</sup>, Agnieszka Karbownik<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Apteka Szpitalna, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Poznaniu im. prof. Ludwika Bierkowskiego

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

### **Streszczenie**

Chemioterapia w postaci schematu DA (ang. *dose adjusted*)-EPOCH (etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid), stosowana w leczeniu agresywnych chłoniaków niehodgkinowskich zgodnie z protokołem leczenia może odbywać się w warunkach szpitalnych, bądź ambulatoryjnych. W większości przypadków podawana jest w warunkach szpitalnych. Konieczność ciągłej 4-dniowej infuzji trzech leków cytotoksycznych (doksorubicyny, winkrystyny, etopozydu) wydłuża czas hospitalizacji i generuje duże koszty leczenia. Coraz częściej podejmowane są próby zastosowania tego typu leczenia w warunkach ambulatoryjnych, bądź hybrydowych (szpitalno-ambulatoryjnych), czego wykonalność potwierdza coraz więcej badań klinicznych. Takie rozwiązanie przynosi wiele korzyści w świadczeniu opieki zdrowotnej, generuje duże oszczędności. W hematologii z powodzeniem stosuje się niektóre schematy leczenia w warunkach szpitalno-ambulatoryjnych. Przykładem jest schemat CHOP-R, stosowany w leczeniu chłoniaków B-komórkowych. Leczenie pacjentów w tym przypadku wymaga 1-dniowej hospitalizacji, podczas której pacjent otrzymuje dożylnie leki cytotoksyczne (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna) oraz doustnie prednizolon, a następnie w domu kontynuuje przyjmowanie prednizolonu jeszcze przez 4 dni. Istotnym zagadnieniem jest trwałość i stabilność leków cytotoksycznych stosowanych w omawianym schemacie oraz przenośne urządzenia infuzyjne, które umożliwiają zastosowanie leczenia w warunkach ambulatoryjnych. W pracy przeanalizowano dostępne piśmiennictwo w zakresie stabilności leków, stosowanych w schemacie DA-EPOCH (etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid) w różnych modelach podawania. (*Farm Współ* 2024; 17: 247-256) doi: 10.53139/FW.20241731

*Słowa kluczowe:* DA-EPOCH, chłoniak nie-Hodgkina, stabilność leków, przenośne urządzenia infuzyjne

### **Abstract**

Chemotherapy in the form of the DA-EPOCH regimen (etoposide, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide), used in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma, can be administered in either inpatient or outpatient settings, depending on the treatment protocol. In most cases, it is given in hospital. The need for a continuous 4-day infusion of three cytotoxic drugs (doxorubicin, vincristine, etoposide) prolongs hospitalisation and generates high treatment costs. More and more often attempts are being undertaken to provide this type of treatment on an outpatient or hybrid (inpatient/outpatient) basis, with a growing number of clinical studies confirming its feasibility. Such an approach brings numerous benefits in terms of healthcare delivery and significant cost savings. In haematology, some treatment regimens are successfully used in both inpatient and outpatient settings. One example is the CHOP-R regimen used to treat B-cell lymphomas. Treatment of such patients requires a 1-day hospital stay during which the patient receives intravenous cytotoxic drugs (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin) and oral prednisolone, and then continues to take prednisolone at home for a further

4 days. An important issue is the durability and stability of the cytotoxic drugs used in this regimen, and the availability of portable infusion devices that enable the treatment to be administered in outpatient settings. The paper analyses the available literature on the stability of drugs used in the DA-EPOCH regimen (etoposide, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide) in different models of administration. (*Farm Współ* 2024; 17: 247-256) doi: 10.53139/FW.20241731

**Keywords:** DA-EPOCH, non-Hodgkin lymphoma, drug stability, portable infusion devices

## Wstęp

Hematologia oraz hematookologia to obecnie jedne z najdynamiczniej rozwijających się dziedzin medycyny w Polsce i na całym świecie. Przyczyną tego stanu jest fakt, iż liczba pacjentów cierpiących na nowotwory krwi stale wzrasta, a w diagnostyce i leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego dokonał się ogromny postęp [1-4]. Cały obszar hematologii onkologicznej, na który składa się aspekt kliniczny, czyli diagnoza, leczenie, opieka, jak i systemowe rozwiązania, umożliwiające realizację tych świadczeń wymaga ciągłej uwagi i usprawniania [5]. Pacjenci zdiagnozowani na nowotwory krwi stanowią coraz większą populację, a ryzyko zachorowań wyraźnie wzrasta po 65 r.ż. [6]. Wielu pacjentów jest aktywnych zawodowo oraz społecznie. Dlatego wczesne rozpoznanie choroby oraz sposób, rodzaj, warunki leczenia istotnie wpływają na jakość ich życia.

Nowotwory układu krwiotwórczego to bardzo zróżnicowana grupa chorób, powstają w wyniku zmian klonalnych komórek krwiotwórczych na różnych etapach dojrzewania. Zmiany chorobowe mogą się rozwinąć w komórkach szpiku kostnego, jak również w komórkach wtórnych narządów krwiotwórczych, śledziona, grasicy i węzłów chłonnych [7]. Podział/klasyfikacja nowotworów hematologicznych jest procesem ciągłym i opiera się na współpracy wielu specjalistów z całego świata (patologów, hematologów, onkologów, genetyków i bioinformatyków). Od 2016 roku podstawą podziału nowotworów układu krwiotwórczego była klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO). W 2022 roku pojawiły się 2 nowe systemy klasyfikacji nowotworów hematologicznych: WHO 5. edycja (WHO HAEM5) oraz Międzynarodowa Klasyfikacja Konsensusowa (ICC) [8,9], powstanie których ma na celu ułatwienie diagnozy, poprawę leczenia oraz umożliwienie projektowania innowacyjnych badań klinicznych [8-10]. Zachorowalność na nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych w Polsce jest

narastającym problemem zdrowotnym, społecznym oraz ekonomicznym. Skalę problemu odzwierciedla rosnąca liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych układu limfatycznego i krwiotwórczego. W tabeli I przedstawiono liczbę nowych zachorowań w Polsce, w latach 2020-2022 [3,11,12].

Tabela I. Nowe przypadki zachorowań na nowotwory hematologiczne w Polsce w latach 2020-2022

Table I. New cases of hematological cancer in Poland in 2020-2022

Rok	Liczba nowych zachorowań (mężczyźni i kobiety)
2020	8 130
2021	10 166
2022	12 580

Strukturę nowych zarejestrowanych zachorowań na nowotwory hematologiczne w Polsce i na świecie w 2022 r. obrazuje tabela II. Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów (553 389 nowych zachorowań) w skali globu umieszcza chłoniaki nie-Hodgkina (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL) na 10 miejscu wśród wszystkich nowo zdiagnozowanych nowotworów [12].

Ze względu na fakt, iż nowotwory hematologiczne stanowią bardzo heterogenną grupę chorób, leczenie również obejmuje wiele możliwości, od obserwacji, leczenia powikłań, po intensywne cykle wielolekowej chemioterapii, czy leczenie paliatywne. Tradycyjnie stosowane leki cytostatyczne są skuteczne w zmniejszeniu masy nowotworu, niestety z powodu braku specyficzności, wykazują znaczną toksyczność w stosunku do zdrowych tkanek. Obecnie w leczeniu systemowym oprócz klasycznej chemioterapii stosuje się również immunoterapię, jak np. przeciwciała monoklonalne (rytuksymab, obinutuzumab), przeciwciała bispecyficzne (epkorytamab, glofitamab), transplantację autologiczną lub allogeniczną komórek krwiotwórczych oraz genetycznie zmodyfikowane limfo-

Tabela II. Struktura nowych zachorowań na nowotwory układu chłonnego i krwiotwórczego w 2022 roku w Polsce i na świecie [13]

Table II. Structure of new cases of lymphatic and hematopoietic system cancers in 2022 in Poland and worldwide [13]

	Białaczka (leukaemia)	NHL (non-Hodgkin lymphoma)	Szpiczak mnogi (multiple myeloma)	Chłoniak Hodgkina (Hodgkin lymphoma)
Polska	5 152	4 169	2 433	826
Świat	487 294	553 389	187 952	82 469

Tabela III. Zakres świadczeń gwarantowanych w zakresie leczenia poszczególnych chłoniaków B-komórkowych [16]

Rodzaj chłoniaka	Leczenie
Chłoniak grudkowy	1) w 1. linii leczenia – obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną); 2) w 2. lub kolejnych liniach leczenia – obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną; 3) w 3. lub kolejnych liniach leczenia – mosunetuzumab w monoterapii.
Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)	1) w 1. linii leczenia: a) polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem; 2) w 2. lub kolejnych liniach leczenia: a) polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, b) tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem; 3) w 3. lub kolejnych liniach leczenia: a) epkorytamab w monoterapii, albo b) glofitamab w monoterapii
Chłoniaki z dużych komórek B – terapia CAR-T	Aksykabtagen cytroleucelu, tisagenlecleucel

cyty T (ang. *chimeric antigen receptor lymphocyte T*, CAR-T). Zastosowanie immunoterapii zmieniło obraz toksyczności i wykazuje lepszą tolerancję leczenia [14,15]. W Polsce, schematy leczenia poszczególnych nowotworów hematologicznych, tj. zakres świadczeń gwarantowanych, dawkowanie leków, kryteria kwalifikacji do leczenia danym programem, badania diagnostyczne, monitorowanie bezpieczeństwa określa Obwieszczenie Ministra Zdrowia [16]. Program lekowy to świadczenie gwarantowane. Leczenie w ramach programu odbywa się z zastosowaniem innowacyjnych, kosztownych substancji czynnych, które nie są finansowane w ramach standardowych świadczeń gwarantowanych. Tego typu leczenie prowadzone jest w wybranych jednostkach chorobowych i obejmuje ściśle zdefiniowaną grupę pacjentów. W tabeli III zestawiono zakres świadczeń gwarantowanych w zakresie leczenia poszczególnych chłoniaków B-komórkowych.

### Chłoniaki nieziarnicze

Chłoniaki nie-Hodgkina (ang. *non-Hodgkin lymphomas*, NHL, chłoniaki nieziarnicze) to grupa chorób nowotworowych, charakteryzująca się klonalnym

rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Pierwotnym umiejscowieniem NHL są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. takich jak skóra bądź żołądek. Przebieg kliniczny NHL może być powolny, agresywny oraz bardzo agresywny [17,18]. Chłoniaki indolentne (o powolnym przebiegu), w przypadku których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu lat, to większość chłoniaków B-komórkowych, w tym chłoniak grudkowy, chłoniak z komórek płaszczka, chłoniak strefy brzeżnej, chłoniak limfoplazmocytozowego/makroglobulinemia Waldenströma, przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak limfocytowy, białaczka włochatokomórkowa oraz niektóre chłoniaki linii T (ziarniniak grzybiasty). Wspólną cechą większości wymienionych chłoniaków jest możliwość histopatologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości. Są to chłoniaki agresywne, do których zaliczane są chłoniaki B-komórkowe oraz większość obwodowych chłoniaków T-komórkowych. Czas przeżycia chorych

bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Najczęściej występującym chłoniakiem agresywnym jest chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL). Do chłoniaków z komórek B wysokiego stopnia, często o bardzo szybkim przebiegu zalicza się: chłoniak B-komórkowy wysokiego stopnia (BNO), chłoniak B-komórkowy wysokiego stopnia z przegrupowaniami *MYC* i *BCL2*, chłoniak z komórek B wysokiego stopnia z rearanżacjami *MYC* i *BCL6*, chłoniak Burkitta, chłoniak z dużych komórek B z aberracją [9]. W Polsce w roku 2022 odnotowano 12580 nowych przypadków nowotworów złośliwych układu limfaticznego i krwiotwórczego, z czego 5022 przypadków to nowe zachorowania na chłoniaki [19]. Rzeczywista zapadalność w naszym kraju jest najprawdopodobniej większa, co wynika ze znacznego niedorejestrowania tych chorób. Na świecie także częstość występowania chłoniaków stale rośnie [19]. Przyczyną może być ciągle udoskonalanie technik diagnostycznych i większa wykrywalność tej choroby. Istotnym faktem jest również to, że chłoniaki mogą częściej rozwijać się u osób z zaburzoną odpornością. Szczególnie narażeni są pacjenci poddawani długotrwałej immunosupresji, np. po przebytej transplantacji, czy leczeni z powodu chorób o podłożu autoimmunologicznym [18]. Ryzyko zachorowań rośnie wraz z wiekiem, osiągając szczyt w VII dekadzie życia [6]. Celem leczenia jest zwykle całkowite wyleczenie, zawsze w przypadku chłoniaków agresywnych, jak np. DLBCL, PMBCL (pierwotny śródpiersiowy chłoniak z dużych komórek B), czy chłoniak Burkitta, gdzie zastosowanie znajduje schemat DA-EPOCH oraz zapewnienie choremu optymalnego komfortu życia poprzez zastosowanie metod pozwalających na skuteczne opanowanie dolegliwości/objawów lub zagrażających powikłań choroby przy możliwie minimalnej toksyczności. Najczęściej stosowaną metodą leczenia jest chemioterapia podawana dożylnie w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym [20].

### Schemat DA-EPOCH

Od ponad 30 lat standardem leczenia chłoniaków nie-Hodgkinowskich jest schemat: cyklofosfamid-winkrystyna-doksorubicyna-prednizon (CHOP). Na przestrzeni lat podejmowano wiele prób modyfikacji CHOP, ale nie wydłużały one czasu przeżycia chorych [21]. Przełomem w leczeniu chłoniaków, wywodzących się z limfocytów B było dodanie do schematu CHOP rytuksymabu. Znacząco poprawiło to parametry skuteczności chemioterapii bez wpływu na jej toksycz-

ność [18]. Pożądanym kierunkiem działań w leczeniu pacjentów z NHL, mającym na celu minimalizowanie działań niepożądanych oraz poprawę skuteczności chemioterapii jest dynamiczne modulowanie dawek cytostatyków, zależne od ich farmakodynamiki i indywidualnej toksyczności leczenia. Taką możliwość daje protokół DA-EPOCH/DA-EPOCH-R (etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon, rituksymab), w którym etopozyd, winkrystyna i doksorubicyna przyjmowane są w 96-godzinnym wlewie dożylnym, cyklofosfamid podawany jest dożylnie (*i.v*) w bolusie a prednizon doustnie (*p.o.*). Rytuksymab (ang. *Rituximab*, RTX), podawany jest w pierwszym dniu leczenia, w postaci infuzji dożylnej. Wytyczne leczenia schematem DA-EPOCH zalecają pominąć RTX jeżeli CD20 jest ujemny, jak również rozważenie pominięcia podania RTX w przypadku ciężkiej choroby [1]. RTX to przeciwciało monoklonalne anty-CD20. Mechanizm działania leku polega na wiązaniu się z antygenem CD20, który jest obecny na powierzchni zdrowych limfocytów B oraz nowotworowych. Dokładny mechanizm niszczenia komórek nie jest znany, za podstawowy i najważniejszy uważa się mechanizm oparty na cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), w którym komórki opłaszczone przez RTX są celem dla zaktywowanych makrofagów i komórek NK [22,23]. Zastosowanie RTX w ostatnich 20 latach w leczeniu nowotworów hematologicznych z komórek B znacząco zredukowało śmiertelność oraz poprawiło rokowania dla pacjentów [24]. Modyfikacja dawek etopozydu, doksorubicyny i cyklofosfamidu dotyczy całego cyklu leczenia, oparta jest na liczbie neutrofilów w punkcie nadiru (okres w którym dochodzi do największego uszkodzenia białych krwinek, w tym neutrocytów) oraz poziomie płytek krwi. Dawka w pierwszym cyklu może być dostosowana, natomiast od drugiego cyklu dawka leków jest określana na podstawie 4 wyników morfologii pomiędzy cyklami i dobierana jest w taki sposób, aby spowodowała nadir neutrocytozy we krwi obwodowej powyżej 0,5 G/l. Tabela IV przedstawia modyfikację dawek leków stosowanych w schemacie. Celem modyfikacji dawek w omawianym schemacie jest minimalizacja toksyczności leczenia, tj. obniżenie dawek, jeżeli są zbyt toksyczne, powodują neutropenię głęboką lub trombocytopenię, bądź intensyfikacja leczenia poprzez zwiększenie dawki, gdy poziomy neutrofilów i płytek są stabilne. Eskalacja/deeskalacja dawek leków cyto-

statycznych zmniejsza ryzyko powikłań infekcyjnych i krwotocznych u pacjentów, którzy pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia przebywają w domu, gdzie są narażeni na dodatkowe czynniki [25,26].

### Schemat DAPOCH-R

Długość cyklu trwa 21 dni. Ilość cykli leczenia: 6-8. Leki podawane są przez centralny cewnik żylny, we wlewie ciągłym przez 4 dni (96 godzin).

Leki podawane są w pompach infuzyjnych (winkrystyna, doksorubicyna) i pompach kroplowych (rytuksymab, etopozyd, cyklofosfamid). Nie miesza się cytostatyków w jednym pojemniku ze względu na przeszkody formalne w postaci zapisów w charakterystykach produktów leczniczych. Wlew rytuksymabu powinien być poprzedzony premedykacją złożoną z preparatu glikokortykosteroidu, leku przeciwhistaminowego oraz przeciwgorączkowego, podaną 30 minut przed wlewem [27]. Przed włączeniem leczenia należy ocenić obecność przeciwciał HBV, CMV, HIV, EBV, HCV, aby zapobiec reaktywacji wirusów po podaniu rytuksymabu [19]. Toksyczność schematu jest akceptowalna. Najczęstsze działania niepożądane obejmują: nudności, wymioty, bóle kostne, uszkodzenie naczyń w miejscu infuzji, objawy grypopodobne, zmiana zabarwienia moczu, zaburzenia smaku i węchu, neutropenia, trombocytopenia, brak apetytu, zaparcia, biegunka, zmęczenie, podrażnienie pęcherza moczowego, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej,

łyśnienie, niedokrwistość, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, kardi toksyczność i zwykle występują w łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia, tj.1 i 2 w skali CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [19].

### Przenośne urządzenia infuzyjne

Przenośne urządzenia infuzyjne są przeznaczone do precyzyjnego, kontrolowanego podawania roztworu leku do organizmu przez dłuższy czas. Istnieje wiele różnych rodzajów pomp, dla rozmaitych zastosowań i warunków pracy. Pompy infuzyjne klasyfikuje się na podstawie mechanizmu działania (mechaniczny, elektroniczny), konstrukcji mechanizmu pompującego (elastomerowy, sprężynowy, próżniowy), rodzaju dostarczanego leku (chemioterapia, insulina, środki przeciwbólowe), środowiska, w którym są używane (szpital/ przy łóżku pacjenta, ambulatoryjnie) oraz funkcji bezpieczeństwa (alarm, oprogramowanie) [28]. Przenośne pompy infuzyjne cieszą się coraz większym zainteresowaniem, ze względu na możliwość leczenia pacjenta w warunkach ambulatoryjnych, bądź hybrydowych (szpitalno/ambulatoryjnych). Takie postępowanie przynosi wiele korzyści dla pacjenta i systemu opieki zdrowotnej, np. zmniejsza ryzyko zakażeń szpitalnych i pogorszenia stanu pacjentów oraz generuje duże oszczędności i poprawia komfort życia pacjentów [4]. Istnieją dwa rodzaje przenośnych urządzeń infuzyjnych: elektroniczne i jednorazowe,

Tabela IV. Modyfikacja dawek w schemacie DA-EPOCH-R [26,27]

Table IV. Dose modifications in DA-EPOCH-R regimen [26,27]

	Poziom dawki -2	Poziom dawki -1	Poziom dawki 1	Poziom dawki 2	Poziom dawki 3
Dzień 1 Rytuksymab	375 mg/m <sup>2</sup> / 24h i.v.	375 mg/m <sup>2</sup> / 24h i.v.	375 mg/m <sup>2</sup> / 24h i.v.	375 mg/m <sup>2</sup> / 24h i.v.	375 mg/m <sup>2</sup> / 24h i.v.
Dni 1-4 Etopozyd	50 mg/m <sup>2</sup> / 24h i.v.	50 mg/m <sup>2</sup> /24h i.v.	50 mg/m <sup>2</sup> /24h i.v.	60 mg/m <sup>2</sup> / 24h i.v.	72 mg/m <sup>2</sup> /24h i.v.
Dni 1-4 Doksorubicyna	10 mg/m <sup>2</sup> / 24h i.v.	10 mg/m <sup>2</sup> /24h i.v.	10 mg/m <sup>2</sup> /24h i.v.	12 mg/m <sup>2</sup> / 24h i.v.	14,4 mg/m <sup>2</sup> / 24h i.v.
Dni 1-4 Winkrystyna	0,4 mg/m <sup>2</sup> / 24h i.v.	0,4 mg/m <sup>2</sup> /24h i.v.	0,4 mg/m <sup>2</sup> /24h i.v.	0,4 mg/m <sup>2</sup> / 24h i.v.	0,4 mg/m <sup>2</sup> / 24h i.v.
Dni 1-5 Prednizolon	60 mg/m <sup>2</sup> dwa razy dziennie p.o.	60 mg/m <sup>2</sup> dwa razy dziennie p.o.	60 mg/m <sup>2</sup> dwa razy dziennie p.o.	60 mg/m <sup>2</sup> d wa razy dziennie p.o.	60 mg/m <sup>2</sup> dwa razy dziennie p.o.
Dzień 5 Cyklofosfamid	480 mg/m <sup>2</sup> / 24h i.v.	600 mg/m <sup>2</sup> /24h i.v.	750 mg/m <sup>2</sup> /24h i.v.	900 mg/m <sup>2</sup> / 24h i.v.	1080 mg/m <sup>2</sup> / 24h i.v.
Dzień 6 GCSF (filgastrim)	Wg krajowych zaleceń	Wg krajowych zaleceń	Wg krajowych zaleceń	Wg krajowych zaleceń	Wg krajowych zaleceń

Maksymalna dawka winkrystyny: 2 mg

mechaniczne. Pompy elektroniczne są zasilane bateryjnie, bezpieczne i proste w użyciu, zapewniają także wysoką dokładność przepływu (+/-2,5-6%) i nie mają ograniczeń dotyczących objętości i szybkości infuzji. Dodatkowo mogą być wyposażone w alarmy, powiadamiające o takich błędach, jak: niski poziom naładowania baterii, okluzja, powietrze w linii [29-32]. Drugi rodzaj pomp przenośnych to jednorazowe pompy mechaniczne, które w sposób nieelektryczny wywierają ciśnienie na płyn zawarty w zbiorniku, powodując jego podaż przez wąską rurkę do ciała pacjenta. Istnieją trzy rodzaje jednorazowych pomp mechanicznych: dodatnie ciśnienie, ujemne ciśnienie i elastomerowe [28]. Elastomerowa pompa infuzyjna jest lekkim, jednorazowym wyrobem medycznym wykorzystującym zbiornik wykonany z elastomerów dla zapewnienia ciągłego wlewu leku. Ma postać bidonu z umieszczoną wewnątrz rurką z elastomeru. Podczas napełniania infuzora rurka rozciąga się i wypełnia roztworem leku. Po napełnieniu, infuzor działa ze stałym ciśnieniem wewnętrznym. Dozowanie roztworu za jego pomocą jest precyzyjne ze względu na powolne kurczenie się elastomeru z szybkością niezmienną w czasie. Zawartość jest podawana przez filtr cząstek stałych oraz ogranicznik przepływu. Infuzor jest przeznaczony do zapewnienia ciągłego przepływu leku przez określony czas, przy nominalnej prędkości przepływu wskazanej na wyrobie medycznym. W zależności od typu infuzora możliwe jest dozowanie roztworu z szybkością 0,5–10 ml/godz. do 7 dni. Zastosowanie infuzora zapewnia dostarczanie żądanej nominalnej objętości w zakresie  $\pm 10\%$  nominalnego czasu wlewu. Na prędkość przepływu wpływa temperatura i lepkość roztworu leku oraz położenie infuzora względem ogranicznika przepływu [28,32]. Zaletami tego typu urządzeń są: niewielkie rozmiary, lekkość, niezależność od zewnętrznego źródła zasilania, prostota użytkowania, jednorazowość oraz niski koszt [28]. Analizując obecną sytuację w Polsce pod kątem zastosowania infuzorów do podawania cytostatyków, należy stwierdzić, że takie rozwiązanie jest już od dawna z sukcesem stosowane w wielu ośrodkach, np. Warszawskie Centrum Onkologii, w którym od blisko 15 lat z chemioterapii w warunkach domowych mogą skorzystać pacjenci z nowotworami układu pokarmowego. Na podstawie własnego doświadczenia zaobserwowali, że podawanie cytostatyku za pomocą infuzorów jest bezpieczne, wygodne (umiejscowienie portu w centralnej części ciała) oraz zwiększa komfort życia pacjenta i jego

rodziny [33]. Podobne obserwacje opisane są w pracy „Bezpieczeństwo stosowania długich wlewów 5-fluorouracylu (5-FU) w warunkach domowych przy użyciu portów naczyniowych oraz infuzorów do podawania chemioterapii”. W przeprowadzonym badaniu od marca 2014 r. do czerwca 2016 r. na Oddziale Dziennym Chemioterapii w Zespole Opieki Zdrowotnej w Suchej Beskidzkiej stosowano infuzory do podawania długich wlewów 5-FU. Wykonano 770 podań leku, z zastosowaniem infuzorów do wlewów 22-godzinnych, 48-godzinnych oraz 120-godzinnych. Nie zaobserwowano powikłań związanych z działaniem infuzorów ani z powodu podawania chemioterapii dożylną (5-FU) w warunkach domowych. W jednym przypadku odnotowano zbyt długi wlew chemioterapeutyku (wlew trwał 25 godzin zamiast 22), spowodowany prawdopodobnie wadliwym działaniem infuzora lub zaciśnięciem wlewu przez chorego. W dwóch przypadkach doszło do niedrożności portu do podawania chemioterapii i musiano zmienić drogę podania leku. Dzięki zastosowaniu infuzorów można było uniknąć 1068 niepotrzebnych dób hospitalizacji u 58 chorych (w ośrodkach, w których praktykowane jest podawanie chemioterapii w następnym dniu po przyjęciu chorego do szpitala, może to być nawet o 770 dób hospitalizacyjnych więcej, czyli szacunkowo w takich ośrodkach można uniknąć nawet do 1838 niepotrzebnych dni hospitalizacji) [34]. Obecnie w polskich szpitalach powszechnie jest stosowanie 5-FU i połączenia 5-FU z L-folinianem sodu w infuzorze. 5-fluorouracyl należy do najczęściej wykorzystywanych leków cytotoksycznych. Znajduje on zastosowanie w leczeniu nowotworów jelita grubego, głowy i szyi oraz piersi [35]. W przypadku schematu DA-EPOCH jest niewiele badań oceniających podanie ambulatoryjne w pompach infuzyjnych, a wyniki przedkliniczne nie pozwalają na określenie bezpieczeństwa i efektywności tego modelu podawania w różnych warunkach klinicznych. Istnieje wiele potencjalnych zagrożeń, na które należy zwrócić szczególną uwagę, jak np. toksyczność miejscowa (uszkodzenie naczyń w miejscu infuzji) podczas zastosowania leków o nieprawidłowym stężeniu, brak kontroli nad procesem podania leków (czas, przepływ, przygotowanie sprzętu) i możliwości zareagowania, np. podczas samodzielnego podania leku przez pacjenta. W całym procesie konieczna jest dobra współpraca, zaangażowanie i edukacja pacjenta (w zakresie higieny miejsca podania, konserwacji sprzętu, przechowywania leków). Pomimo wszystkich

ograniczeń, ambulatoryjne podanie leków cytostatycznych daje wiele korzyści, zmniejsza liczbę pobytów pacjentów w szpitalu, umożliwiając im utrzymanie roli w społeczeństwie i aktywności rodzinnych. Wydaje się być również nieuniknione, z powodu rosnącej ilości zachorowań na nowotwory i przeciążenia oddziałów szpitalnych [28,36].

### **Przegląd piśmiennictwa w zakresie zgodności i stabilności preparatów: siarczanu winkrystyny, chlorowodoru doksorubicyny i etopozydu**

Leczenie pacjentów schematem DA-EPOCH wiąże się najczęściej z 5-dniową hospitalizacją. Rozwój przenośnych urządzeń infuzyjnych umożliwia ciągłe podawanie chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych lub domowych i wykazuje duży potencjał w zakresie poprawy świadczeń opieki zdrowotnej. Zgodność i stabilność preparatów: siarczanu winkrystyny, chlorowodoru doksorubicyny i etopozydu w 0,9% roztworze chlorku sodu badali Wolfe i wsp. [37]. Celem omawianego badania było określenie fizycznej zgodności i chemicznej stabilności siarczanu winkrystyny, chlorowodoru doksorubicyny i etopozydu w stężeniach symulujących te stosowane w praktyce klinicznej. Badaniu poddano 5 zestawów połączeń winkrystyny, doksorubicyny i etopozydu w 4 powtórzeniach w dawkach odpowiednich do powierzchni ciała: 1,25, 1,75, 2,5 m<sup>2</sup>, długości podawania 24 i 48 h, w objętości rozcieńczalnika – 250 ml 0,9% NaCl oraz w dawkach odpowiednich do powierzchni ciała 2 m<sup>2</sup>, długości podawania 24 h i objętości rozcieńczalnika – 500 ml 0,9% NaCl. Łączone zestawy leków przygotowano w warunkach aseptycznych. Preparaty przechowywano w temperaturze 23-25°C przez okres do 96 h (worki 250 ml) i w temperaturze 31-33°C przez 72 h chronione przed światłem (worki 500 ml). Tak przygotowane i przechowywane preparaty poddawano ocenie wizualnej i pomiarom pH po 0, 4, 8, 12, 24, 28, 38, 48, 72, 96 godzinach. Preparaty, w których stwierdzono zmianę koloru lub wytrącenie osadu nie poddawano dalszym badaniom. Metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) badano zawartość substancji leczniczych w badanych mieszaninach. Mieszaniny uznawano za zgodne i stabilne, jeżeli nie wystąpiła zmiana koloru i zmętnienie, a stężenie substancji czynnej było na poziomie >90% wartości początkowej. Wyniki były następujące: w temperaturze 23-25°C nie nastąpiła zmiana barwy ani wytrącenie osadu pod

warunkiem, że stężenie etopozydu wynosiło <250 µg/ml. Przy stężeniach etopozydu >250 µg/ml wytrącał się osad niezależnie od warunków oświetlenia. W mieszaninach przechowywanych w temperaturze 31-33°C bez dostępu światła przez 72 h nie obserwowano wytrącania osadu (stężenie etopozydu wynosiło 200 µg/ml). Mieszaniny przechowywane w temperaturze 23-25°C zachowały >92% swoich początkowych stężeń bez wytrąceń. Badane mieszaniny przechowywane w podwyższonej temperaturze 31-33°C zachowały >94% początkowego stężenia do 72 h po przygotowaniu. W końcowych wnioskach przeprowadzonego badania stwierdzono, że połączone siarczan winkrystyny, chlorowodorek doksorubicyny i etopozyd w różnych stężeniach w jednym worku infuzyjnym, wykonanym z poliolefiny były kompatybilne i stabilne przez maksymalnie 72 h, pod warunkiem, że stężenie etopozydu było <250 µg/ml [37].

Badanie stabilności mieszaniny siarczanu winkrystyny, chlorowodoru doksorubicyny i fosforanu etopozydu przeprowadzili również Svirskis i wsp. [38], w celu przeniesienia schematu DA-EPOCH do opieki ambulatoryjnej. W omawianym badaniu mieszanina leków sporządzana była w elastomerowej pompie infuzyjnej, której element elastomerowy wykonany był z poliizopropenu. Celem badania było określenie fizycznej i chemicznej stabilności mieszaniny trzech w/w leków w różnych warunkach przechowywania, symulujące warunki obserwowane w praktyce klinicznej. Mieszaniny leków do badania w pompach infuzyjnych przygotowywane były w warunkach aseptycznych. Tak przygotowane preparaty były przechowywane w temperaturze 2-6°C przez 14 dni, potem w temperaturze 35°C chronione od światła do 7 dni lub w warunkach standaryzowanej ekspozycji na światło fluorescencyjne w temperaturze 25°C. Otrzymano wyniki: wszystkie badane mieszaniny były kompatybilne a stężenia leków utrzymywały się w infuzorach aż do 14 dni w temperaturze 2-6°C, a następnie przez 7 dni w temperaturze 35°C chronione przed światłem, przy stratach nominalnych <5%. Nie stwierdzono rozkładu substancji czynnych podczas działania standaryzowanej dawki światła fluorescencyjnego przez 10 h. Głównym czynnikiem rozkładu fosforanu etopozydu była jego aktywna postać. W ogólnym podsumowaniu badania wyciągnięto wnioski, iż wykazana przedłużona stabilność badanej mieszaniny w elastomerowych pompach infuzyjnych umożliwia wcześniejsze przygotowanie i przechowywanie tych

leków oraz zastosowanie leczenia ambulatoryjnego.

Badanie zgodności mieszaniny leków (windezyne, etopozyd i epirubicyny), stosowanych w schemacie DA-EPOCH przeprowadził także zespół badaczy z Chin [39]. Celem badania było określenie trwałości mieszanin leków przygotowanych w objętości 500 ml 0,9% NaCl i 500 ml 5% glukozy. Rozważono podania w różnych nośnikach, ze względu na możliwość współistnienia u pacjentów innych chorób, tj. cukrzycy, czy dysfunkcji nerek. Protokół DA-EPOCH stosowany na oddziale szpitala, tradycyjnie obejmował wstrzyknięcie etopozydu 50 mg/m<sup>2</sup>, dokсорubicyny 10 mg/m<sup>2</sup>, winkrystyny 0,4 mg/m<sup>2</sup>, zmieszanych z 500 ml 0,9% chlorku sodu, powoli wkraplanych przez 24 godziny do żyły centralnej. W omawianym badaniu zamiast winkrystyny użyto windezyne, ze względu na mniejszą częstość występowania neurologicznych działań niepożądanych [40]. Natomiast zamiast dokсорubicyny użyto epirubicynę, ze względu na mniejszą kardiotoxycywność i działania niepożądane [41]. W opisie badania powołano się na chińskie publikacje, które sugerują, że epirubicyna i windezyne nie powinny być stosowane łącznie. Badacze przygotowali 4 roztwory kontrolne. W badaniu użyto różne preparaty epirubicyny: krajowy i importowany, różniące się procesem produkcyjnym oraz użytymi substancjami pomocniczymi. Badane roztwory przechowywane były w temperaturze pokojowej, zawartość substancji leczniczych określono za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). W mieszaninach zbadano również pH, osmolarność i zawartość nierozpuszczalnych cząstek. W badaniu wykazano, że w ciągu 48 h w przygotowanych mieszaninach leków nie zaobserwowano zmiany koloru ani wytrącania osadu. Zmiany zawartości substancji leczniczych mieściły się w zakresie +/- 5 % lub mniej. Nie zaobserwowano również zmian pH i osmolarności w ciągu 48 h. Badane mieszaniny zachowały trwałość i stabilność w obu rozpuszczalnikach przez 48 h.

Stabilność leków i ich mieszanin jest szeroko badana na całym świecie. Zespół Lund – University Hospital of Lund, Hospital Pharmacy – udokumentował stabilność chemiczną, fizyczną wynoszącą 4 dni (temperatura przechowywania 35°C) i 7 dni (temperatura przechowywania 4°C). Połączenia w/w leków, sporządzono w worku z 0,9% NaCl (PVC), w stężeniach odpowiednio: 1,67 mg/ml (chlorowodorek dokсорubicyny) i 0,036 mg/ml (siarczan winkrystyny) i przechowywano bez dostępu światła. Dotychczasowe wyniki

dotyczące stabilności i kompatybilności różnych leków są dostępne na stronie [www.stabilis.org](http://www.stabilis.org). Jest to baza danych, która spełnia wyłącznie funkcje informacyjne i poglądowe, i została stworzona w celu optymalizacji procesu sporządzania leków cytostatycznych w aptece szpitalnej [42].

## Podsumowanie

Powyżej przedstawiono badania stabilności mieszanin leków stosowanych w schemacie DA-EPOCH, przygotowanych w stężeniach symulujących te stosowane w praktyce klinicznej, w różnych nośnikach (0,9% roztwór chlorku sodu, 5% roztwór glukozy) oraz w różnych objętościach (250 ml, 500 ml). Wyniki analiz potwierdzają stabilność i zgodność mieszanin i wskazują na możliwość zastosowania schematu DA-EPOCH u pacjentów z NHL w trybie ambulatoryjnym. Dla leków wytwarzanych przemysłowo, Międzynarodowa Rada Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Produktów Farmaceutycznych Stosowanych u Ludzi (ICH) wraz ze Światową Organizacją Zdrowia (WHO) opracowała zestaw wytycznych (ICH Q1A-E, Q3A-B, Q5C, Q6A-B). Mają one na celu ujednoczenie standardów dla Unii Europejskiej, Japonii i Stanów Zjednoczonych, aby ułatwić wydawanie zezwoleń na dopuszczenie do obrotu [43]. W przypadku leków sporządzanych w aptece szpitalnej, stabilność i trwałość definiuje się na podstawie zapisów w charakterystykach produktów leczniczych. Określają one warunki przygotowania leku oraz przechowywania leków, które pozwalają na zachowanie ich trwałości. W celu optymalizacji kosztów leczenia przy jednoczesnym zapewnieniu bezpieczeństwa, konieczne są dalsze analizy dotyczące rzeczywistego czasu trwałości i stabilności sporządzonych preparatów w różnych sytuacjach klinicznych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Anna Król

Apteka Szpitalna, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Poznaniu im. prof. Ludwika Bierkowskiego

ul. Dojazd 34, 60-101 Poznań

☎ (+48 61) 846 46 43

✉ [annakrol90@wp.pl](mailto:annakrol90@wp.pl)



**Piśmiennictwo/References**

1. <https://nssg.oxford-haematology.org.uk/lymphoma/documents/lymphoma-chemo-protocols/L-66-da-epoch-r-etoposide.pdf> (dostęp 20.07.2024).
2. <https://nssg.oxford-haematology.org.uk/lymphoma/documents/lymphoma-chemo-protocols/L-80-r-chop-21.pdf> (dostęp 18.09.2024).
3. Didkowska J, Wojciechowska U, Barańska K. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 r. Krajowy Rejestr Nowotworów. Ministerstwo Zdrowia 2023. [https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-01/0\\_krn-2023-book-2024-01\\_22.pdf](https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-01/0_krn-2023-book-2024-01_22.pdf). (dostęp 25.01.2024).
4. Czyż A. Postępy w leczeniu wspomagającym u chorych na nowotwory układów chłonnego i krwiotwórczego. *Hematologia*. 2015;6(1):77-84.
5. Przysaś B, Sander-Grabowska M, Chwiałkowska M. Aspekty promocji zdrowia i badań profilaktycznych w kontekście zachorowań i zgonów z powodu nowotworów w Polsce. *Innow Pielęgniarstwie Nauk Zdr*. 2019;4(2):116-30.
6. Gierczyński J, Lech-Marańda E, Gałązka-Sobotka M. Wyzwania systemowe stojące przed hematologią onkologiczną w aspekcie starzejącego się społeczeństwa w Polsce. *Hematologia*. 2015;6,3:293-300. doi: 10.5603/Hem.2015.0040.
7. Wątek M, Durnaś B, Tomasz Wollny T. et al. Rola i potencjał terapeutyczny sfgolipidowego szlaku sygnalizacyjnego w nowotworach hematologicznych. *Hematologia*. 2018;9(4):318-29. doi: 10.5603/Hem.2018.0038.
8. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms [published correction appears in *Leukemia*. 2023;37(9):1944-51. doi: 10.1038/s41375-023-01962-5].
9. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-53.
10. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28.
11. Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 r. Krajowy Rejestr Nowotworów. Ministerstwo Zdrowia 2022. [https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nnowotwory\\_2020.pdf](https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nnowotwory_2020.pdf). (dostęp 09.01.2024).
12. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
13. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/616-poland-fact-sheet.pdf> (dostęp 08.11.2024).
14. <https://zdrowie.pap.pl/byc-zdrowym/postepy-w-hematologii-generuja-nowe-potrzeby>. (dostęp 26.06.2024).
15. Zulu S, Kenyon M. Principles of Conditioning Therapy and Cell Infusion. The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Under the Auspices of EBMT [Internet]. Cham (CH): Springer; 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543663/> doi: 10.1007/978-3-319-50026-3\_6. (dostęp 06.10.2024).
16. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r> (dostęp 19.09.2024).
17. <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/research>. (dostęp 12.07.2024).
18. Warzocha K, Puła B. Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. *Hematologia*. 2017;8(2):113-31. DOI: 10.5603/Hem.2017.0015.
19. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistic 2022:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-63. doi: 10.3322/caac.21834.
20. Corsi MP, Shea K, W Knoebel R. Impact of transitioning inpatient chemotherapy regimens to the outpatient setting. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(6):1324-30. doi: 10.1177/1078155219891566.
21. Lai C, Roschewski M, Melani C, et al. MYC gene rearrangement in diffuse large B-cell lymphoma does not confer a worse prognosis following dose-adjusted EPOCH-R. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(2):505-8. doi: 10.1080/10428194.2017.1339882.
22. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170516137895/anx\\_137895\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170516137895/anx_137895_pl.pdf) (dostęp 24.11.2024)
23. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol*. 2010;47(2):115-23. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.011.
24. Salles G, Barrett M, Foà R, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther*. 2017;34(10):2232-73. doi: 10.1007/s12325-017-0612-x.
25. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1411>. (dostęp 13.09.2024).
26. Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: A pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood*. 2002;99:2685-93. doi:10.1182/blood.V99.8.2685.
27. [https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2023/20230816159978/anx\\_159978\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2023/20230816159978/anx_159978_pl.pdf). (dostęp 18.07.2024).
28. Sabbagh Dit Hawasli R, Barton S, et al. Ambulatory chemotherapy: Past, present, and future. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;27(4):962-73. doi: 10.1177/1078155220985916.
29. Medical S. CADD<sup>®</sup>-Solis Ambulatory Infusion Pump. Tom 2018, <https://www.smiths-medical.com/products/infusion/ambulatory-infusion/ambulatory-infusion-pumps/caddsolis-ambulatory-infusion-pump> (dostęp 21.08.2024).
30. Baxter Healthcare Corporation. Instrukcja obsługi POMPY INFUZYJNEJ SIGMA SPECTRUM Z GŁÓWNA BIBLIOTEKĄ LEKÓW 35700BAX2 Oprogramowanie operacyjne pompy Wersja 8.00 Do użytku z główną biblioteką leków Wersja 8 ii Instrukcja 41018v0800 System infuzyjny SIGMA Spectrum Wersja M Instrukcja obsługi iii SIGMA Sp, [www.sigmapumps.com](http://www.sigmapumps.com) (21.10.2024).

31. MAK SSS, Hui PE, Wan WMR et al. At-home chemotherapy infusion for patients with advanced cancer in Hong Kong. *Hong Kong J Radiol.* 2020;23(2):122-9. <https://doi.org/10.12809/hkjr2017181>.
32. [https://www.baxterprofessional.com.au/system/files/201803/ElastomericProducts\\_ProfessionalGuide.pdf](https://www.baxterprofessional.com.au/system/files/201803/ElastomericProducts_ProfessionalGuide.pdf) (dostęp 27.08.2024).
33. <https://pulsmedycyny.pl/chemioterapia-w-domu-to-korzysc-dla-pacjenta-i-systemu-982732>. (dostęp 24.08.2024).
34. Cybulska-Stopa B, Dyląg-Trojanowska K, et al. The safety of long infusions of 5-fluorouracil at home using venous ports and infusers. *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne.* 2018;12(2):51-5.
35. Wigle TJ, Tsvetkova EV, Welch SA, et al. DPYD and Fluorouracil-Based Chemotherapy: Mini Review and Case Report. *Pharmaceutics.* 2019;11(5):199. doi: 10.3390/pharmaceutics11050199.
36. <https://www.magonlinelibrary.com/doi/full/10.12968/bjon.2018.27.4.S12>. (dostęp 12.09.2014).
37. Wolfe JL, Thoma LA, Du C, et al. Compatibility and stability of vincristine sulfate, doxorubicin hydrochloride, and etoposide in 0.9% sodium chloride injection. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56(10):985-9. doi: 10.1093/ajhp/56.10.985.
38. Svirskis D, Behera S, Naidoo N, et al. Stability of vincristine sulfate, doxorubicin hydrochloride and etoposide phosphate admixtures in polyisoprene elastomeric pump supporting transition of the EPOCH regimen to outpatient care. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(4):831-40. doi: 10.1177/1078155218764285.
39. Bi P, Xu W, Li L, et al. Stability study of the compatibility of three chemotherapeutic agents in a mixture solution of different kinds of vehicles in the EPOCH chemotherapy scheme. *Transl Cancer Res.* 2021;10(11):4829-37. doi: 10.21037/tcr-21-1819.
40. Bayssas M, Gouveia J, de Vassal F, et al. Vindesine: a new vinca alkaloid. *Recent Results Cancer Res.* 1980;74:91-7. doi: 10.1007/978-3-642-81488-4\_13.
41. <https://www.termia.pl/Cardiotoxicity-of-anthracyclines-and-cardioprotection-Facts-and-myths,3,2077,1,1.html>. (dostęp 15.08.2024).
42. <https://www.stabilis.org/> (dostęp 13.07.2024).
43. González-González O, Ramirez IO, Ramirez BI, et al. Drug Stability: ICH versus Accelerated Predictive Stability Studies. *Pharmaceutics.* 2022;14(11):2324. doi: 10.3390/pharmaceutics14112324.