

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MATEJA SOMRAK

DIPLOMSKA NALOGA
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2011

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MATEJA SOMRAK

**FARMACEVTSKI IN FARMAKOEKONOMSKI VIDIKI
ZDRAVLJENJA Z BORTEZOMIBOM**

**PHARMACEUTICAL AND PHARMACOECONOMIC
ASPECTS OF TREATMENT WITH BORTEZOMIB**

Ljubljana, 2011

Diplomsko delo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof.dr. Petra Černelča, dr. med., in somentorstvom asist.mag. Andreje Čufar, mag. farm., spec. Eksperimentalno delo sem opravljala v bolnišnični lekarni UKC Ljubljana in na Oddelku za hematologijo na Polikliniki.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju prof. dr. Petru Černelču in somentorici asist. mag. Andreji Čufar za priložnost izdelave diplomske naloge in vse strokovne nasvete.

Za trud, potrpežljivost, pomoč in strokovne nasvete se zahvaljujem gospe Dragici Plevčak, mag. farm. in prof. dr. Alešu Mrharju.

Posebno zahvalo namenjam staršema, ki sta mi študij omogočila, me vzpodbujala in stala ob strani. Posebna zahvala tudi Vanji in Janu, za vso potrpežljivost, nasvete in zaupanje vame.

Izjava:

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof.dr. Petra Černelča, dr. med., in somentorstvom asist.mag. Andreje Čufar, mag. farm., spec.

Mateja Somrak

KAZALO VSEBINE

POVZETEK	VII
ABSTRACT	VIII
SEZNAM OKRAJŠAV	IX
1 UVOD.....	1
1.1 Diseminirani plazmocitom.....	1
1.1.1 Definicija bolezni	1
1.1.2 Prevalenca.....	1
1.1.3 Etiologija bolezni.....	1
1.1.4 Zdravljenje.....	2
1.2 Biološka zdravila	3
1.2.1 Sintezne peptidne učinkovine.....	5
1.3 Proteasom in rakava obolenja	5
1.4 Bortezomib.....	6
1.5 Onkološka farmacevtska dejavnost.....	8
1.5.1 Predpisi in smernice v onkološki farmacevtski dejavnosti.....	9
1.6 Parenteralne farmacevtske oblike	10
1.6.1 Lastnosti pripravkov za parenteralno aplikacijo.....	10
1.6.2 Rokovanje in izdelava pripravkov s protitumornimi in drugimi nevarnimi učinkovinami	11
1.7 Pogoji dela	12
1.7.1 Delovni prostori.....	12
1.7.2 Prezračevanje.....	14
1.7.3 Oprema	14
1.7.3.1 Brezprašna biološko varna komora z laminarnim pretokom absolutno prečiščenega zraka.....	14
1.7.3.2 Osebna zaščitna oprema.....	15

1.7.4	Delovno osebje	15
1.7.5	Ravnanje v primeru nenamernega razlitja protitumornih zdravil:.....	16
1.7.6	Odstranjevanje odpadkov	17
1.7.7	Transport pripravkov s protitumornimi učinkovinami:	18
1.8	Aseptični postopek priprave zdravil v lekarni	18
1.8.1	Nadzor delovnega postopka.....	20
1.8.1.1	Preverjanje mikrobiološke ustreznosti delovnega postopka	21
1.9	Farmakoekonomske vidiki v postopku zdravljenja diseminiranega plazmocitoma z bortezomibom	22
1.9.1	Storitveni sistem vrednotenja lekarniške dejavnosti	23
2	NAMEN DELA	24
3	METODE, MATERIALI	25
3.1	Metode	25
3.1.1	Pregled smernic in nacionalne zakonodaje.....	25
3.1.2	Opis delovnega postopka.....	25
3.1.3	Preverjanje mikrobiološke ustreznosti delovnega postopka.....	26
3.1.4	Vrednotenje in obračun stroškov	26
3.2	Materiali.....	26
3.2.1	Smernice, priporočila in nacionalna zakonodaja.....	26
3.2.2	Pribor za izdelavo in aplikacijo parenteralnih pripravkov.....	26
3.2.3	Vhodne sestavine za izdelavo parenteralnih pripravkov	27
3.2.4	Pomožne sestavine parenteralnega pripravka.....	27
3.2.5	Osebna zaščitna oprema	28
3.2.6	Računalniški program.....	28
4	REZULTATI	29
	Kraj dela	29

4.1	postopek predpisovanja in zagotavljanja preskrbe z zdravilom s protitumorno učinkovino v lekarni ukc ljubljana	29
4.2	Opis delovnega postopka centralizirane izdelave pripravka.....	31
4.2.1	Aplikacija zdravila bolniku	33
4.3	Rezultati preverjanja mikrobiološke čistote.....	35
4.4	Izračun neposrednih medicinskih stroškov izdelave in aplikacije zdravila	37
5	RAZPRAVA.....	47
5.1	Rezultati preverjanja mikrobiološke čistote.....	48
5.2	Izračun neposrednih medicinskih stroškov izdelave in aplikacije zdravila	50
6	SKLEPI.....	53
7	VIRI.....	54
8	PRILOGE	58

KAZALO SLIK

Slika 1: Predzdravilo (diester z manitolom) v ravnotežju z aktivno obliko (prosta boronska kislina).....	6
Slika 2: Naročilnica za pripravo citostatične terapije.....	59

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Mednarodni prognostični indeks (IPI) za diseminirani plazmocitom (2).....	2
Preglednica II: Delitev razredov po ISO standardih.....	13
Preglednica III: Rezultati preverjanja mikrobiološke čistote brisov površin odvzetih v delovnem prostoru.	35
Preglednica IV: Rezultati preverjanja mikrobiološke čistote zraka iz vzorcev zraka.....	36
Preglednica V: Poraba borteomiba v mesecu oktobru.	38
Preglednica VI: Poraba borteomiba v mesecu novembru.	39
Preglednica VII: Poraba borteomiba v mesecu decembru.	40
Preglednica VIII: Poraba borteomiba v mesecu januarju.	41
Preglednica IX: Poraba borteomiba v mesecu februarju.....	41
Preglednica X: Poraba borteomiba v mesecu marcu.	42
Preglednica XI: Pregled porabe borteomiba od oktobra 2010 do marca 2011	43
Preglednica XII: Prikaz povprečnih stroškov materiala za izdelavo 1, 3 in 6 pripravkov, z odmerkom 2,2 mg pri centralizirani pripravi.....	44
Preglednica XIII: Prikaz povprečnih stroškov materiala za izdelavo 1, 3 in 6 pripravkov, z odmerkom 2,2 mg pri lokalni pripravi.....	44
Preglednica XIV: Prikaz povprečnih stroškov zdravila za izdelavo 1, 3 in 6 pripravkov, z odmerkom 2,2 mg za centralizirano in lokalno pripravo.....	45
Preglednica XV: Prikaz stroškov dela za izdelavo 1, 3 in 6 pripravkov z odmerkom 2,2 mg pri centralizirani pripravi.	45
Preglednica XVI: Prikaz povprečnih stroškov materiala, zdravila in dela za 1, 3 in 6 pripravkov, z odmerkom 2,2 mg.	46

POVZETEK

Diseminirani plazmocitom je neozdravljiva maligna novotvorba. Praviloma gre za bolezen starejših ljudi. Vzroka za nastanek bolezni ne poznamo. Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom odložimo zdravljenje, vse dokler se ne pojavijo znaki napredovanja bolezni. Ena od možnosti zdravljenja diseminiranega plazmocitoma je zdravljenje z bortezomibom. Bortezomib je visokoselektivni reverzibilni zaviralec kimotripsinu podobne proteazne podenote proteasoma 20S. Bortezomib je citotoksična učinkovina, zato je izdelava pripravka nevarna za osebe, ki z njim rokujejo. Osebe, ki pripravlja takšne pripravke, mora biti poučeno in usposobljeno za ravnanje z nevarnimi učinkovinami in za aseptično tehniko dela. Parenteralne pripravke je potrebno izdelovati v posebnih prostorih, ki zagotavljajo aseptične pogoje dela, pri delu pa je potrebno nositi ustrezno zaščitno opremo, ki mora biti sterilna.

V nalogi smo se osredotočili na vrednotenje ustreznosti prostorov, opreme in postopka dela izdelave pripravka z bortezomibom, glede na najnovejše zahteve in smernice za dobro proizvodnjo prakso. Osredotočili smo se tudi na analizo neposrednih medicinskih stroškov pri centralizirani izdelavi in pri lokalni izdelavi. S farmakoekonomsko študijo nam je uspelo pokazati, da centralizirana izdelava pripravkov, ki poteka v ustreznih prostorih z aseptično tehniko dela, prinaša zmanjšanje neposrednih medicinskih stroškov.

ABSTRACT

Multiple mieloma is incurable malignant neoplasm. It is most common in older people. Cause of disease is still unknown. In patients with multiple myeloma, treatment is postponed until progression of the disease. One of possible options for multiple mieloma treatment is bortezomib. Bortezomib is highly selective reversible inhibitor of chimotripsine-like proteasis subunit of proteasome 20S. Bortezomib is cytotoxic agent. Staff working with cytotoxic agents, should be appropriately educated, and well trained. Parenteral products should be prepared with aseptical technique in appropriate environment, wearing sterile protective equipment.

The main focus of the thesis was to determine and evaluate adequacy of the working environment, equipment and working process of preparing bortezomib. All mentioned should be done according to good manufacture procedure. We have also focused on the analysis of direct medical costs of centralized and local preparation of bortezomib. With the pharmacoeconomical study we were able to show that the centralized preparation of bortezomib provides a reduction of direct medical costs, when the preparation is made in the appropriate enviroment and the appropriate working procedure.

SEZNAM OKRAJŠAV

ANC	celokupno število nevtrofilcev
BVK	biološko varna komora
DNA	deoksiribonukleinska kislina
DP	diseminirani plazmocitom
DPP	dobra proizvodnja praksa
EMA	Evropska agencija za zdravila
HEPA	»High Efficiency Particulate Air«
IgA	imunoglobulini tipa A
IgG	imunoglobulini tipa G
IgD	imunoglobulini tipa D
INN	mednarodno nelastniško ime
IPI	mednarodni prognostični indeks
ISO	standard kakovosti
i.v.	intravensko
KCM	krvotvorne matične celice
KO	klinični oddelek
mIG	monoklonski imunoglobulin
MPL	melfalan prednizolon lenalidomid
MPT	melfalan prednizolon talidomid
MPV	melfalan prednizolon borteomib
NF- κ β	jedrski dejavnik kapa beta
NŽU	neželjeni učinek
PIC/S	»pharmaceutical inspection Co-operation scheme«
PCT	priprava citostatične terapije
RNA	ribonukleinska kislina
s.c.	subkutano
SmPC	povzetek značilnosti zdravila
UKC	Univerzitetni klinični center
VAD	vinkristin doksorubicin deksametazon
WHO	svetovna zdravstvena organizacija

1 UVOD

1.1 DISEMINIRANI PLAZMOCITOM

1.1.1 Definicija bolezni

Plazmocitom je maligna novotvorba. Nastane iz limfocitov vrste B, ki so skoraj dosegle zrelost plazmatke. Plazmocitomske celice se v kostnem mozgu najpogosteje razraščajo otočkasto. Takrat govorimo o diseminiranem plazmocitomu. Prizadenejo predvsem rdeči kostni mozeg ploščatih kosti vretenc, reber, glave, medenice, stegenice, ključnic in lopatic (1). Diseminirani plazmocitom (v nadaljevanju DP) je klonska bolezen. Iz ene maligno spremenjene celice nastane rod plazmocitomskih celic. Te celice proizvajajo imunoglobulin določenega razreda ali del njegove molekule. Imenujemo ga monoklonski imunoglobulin (mIg) (2). Če plazmocitomske celice izločajo monoklonski imunoglobulin razreda G, A ali D govorimo o plazmocitomu IgG, IgA ali IgD. Če klon plazmocitomskih celic izloča pretežno le lahke verige lambda ali kapa, ki se zaradi majhne molekulske mase izločajo skozi ledvica, govorimo o Bence-Jonesovem plazmocitomu (1). Količina proizvedenega mIg in število plazmocitomskih celic v telesu sta po navadi sorazmerna. V redkih primerih plazmocitomske celice ne izločajo mIg (nesekrecijski DP) (2).

1.1.2 Prevalenca

DP je praviloma bolezen starejših ljudi. Najpogostejši je med 60. in 70. letom starosti. Moški obolevajo nekoliko pogosteje kot ženske (2). Po zadnjih podatkih Registra raka za Slovenijo vsako leto zbolijo za DP okoli 124 bolnikov, prevalenca te bolezni pa je okoli 323 bolnikov (3).

1.1.3 Etiologija bolezni

Vzroka za nastanek bolezni ne poznamo. K nastanku bolezni prispevajo starost, rasa, dolgotrajno izpostavljanje kemikalijam ali sevanju, nekateri virusi ter druge bolezni plazmatk (4).

Po IPI (mednarodni prognostični indeks) sistemu bolnike z DP delimo v tri skupine glede na stadije, ki se razlikujejo v koncentraciji albuminov in β -2 mikroglobulina v serumu (5).

Preglednica I: Mednarodni prognostični indeks (IPI) za diseminirani plazmocitom (2).

Stopnja razširjenosti	Merila
1.	B2M < 3,5 mg/L in albumin \geq 35 g/L
2.	B2M < 3,5 mg/L in albumin < 35 g/L ali B2M 3,5 – 5,5 mg/L
3.	B2M > 5,5 mg/L

B2M- mikroglobulin beta 2

1.1.4 Zdravljenje

Pri bolnikih z DP odložimo zdravljenje, vse dokler se ne pojavijo znaki napredovanja bolezni. Potrebno je spremljanje poteka bolezni, da lahko opazimo znake napredovanja (2). Bolezen je praviloma neozdravljiva. Cilj zdravljenja je podaljšati preživetje in izboljšati kakovost življenja. To dosežemo s kombinacijo specifičnega proti plazmocitomu usmerjenega zdravljenja (kemoterapija) in podpornega zdravljenja (2).

V sklopu specifičnega proti plazmocitomu usmerjenega zdravljenja razlikujemo začetno oz. prvo zdravljenje, vzdrževalno zdravljenje in zdravljenje neodzivnosti ali ponovitve bolezni. Razlikujemo dve vrsti začetnega zdravljenja: standardno zdravljenje in zdravljenje z velikimi odmerki citostatikov (2). Ključni elementi za izbiro prvega zdravljenja so: starost, druge sočasne bolezni, primernost za avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic (KMC), ledvično odpovedovanje in anamneza o trombozi (6).

Bolnike, starejše od 65 let in bolnike, ki so mlajši od 65 let in zaradi drugih prisotnih bolezni niso primerni za zdravljenje z velikimi odmerki citostatikov, zdravimo na standardni način. Standardni način zdravljenja je zdravljenje: MPT (melfalan-prednizolon-talidomid), MPV (melfalan-prednizolon-**bortezomib**) ali MPL (melfalan-prednizolon-lenalidomid). Shema zdravljenja MPV je sledeča: melfalan 9 mg/m² po 4 dni zapored, prednizolon 48 mg/m² po 4 dni zapored, bortezomib 1,3 mg/m² i.v. prve štiri kroge 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29., 32. dan in 5. do 9. krog 1., 8., 22. in 29. dan. En krog zdravljenja traja 6 tednov (2,6,7).

Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem naj bi z začetnim zdravljenjem dosegli čim hitrejše zmanjševanje koncentracije mlg in prostih lahkih verig. Hkrati naj bi bila uporabljena kombinacija zdravil varna pri ledvičnem popuščanju. Do nedavnega je bila prva izbira kombinacija vinkristin, doksorubicin in deksametazon (VAD), sedaj pa jo je nadomestila kombinacija MPV (2,6).

Drugi način začetnega zdravljenja je zdravljenje z velikimi odmerki citostatikov in avtologna presaditev KMC. Pri bolnikih mlajših od 65 let in bolnikih starih od 65 do 70 let, ki so po klinični presoji primerni za presaditev KMC, zdravljenje sestoji iz začetnega hitrega zmanjšanja tumorske mase, ne da bi pri tem škodili kasnejši mobilizaciji KMC. Sledi mobilizacija in zbiranje KMC. Zdravljenje nadaljujemo z velikim odmerkom citostatika in vračanje KMC (avtologna presaditev KMC) (2,8). Do leta 2009 je bila prva izbira za hitro zmanjšanje tumorske mase kombinacija VAD, od leta 2009 pa se za prvo izbiro zdravljenja uporablja kombinirano zdravljenje borteomiba in deksametazona ali kombinacija talidomid in deksametazon. Kombinacija borteomib in deksametazon se odmerja po shemi: 1,3 mg/m² borteomiba na 1., 4., 8. in 11. dan i.v., ter deksametazon 40 mg i.v. na 1., 4., 8. in 11. dan ali deksametazon 40 mg p.o. 1.- 4. dan (6).

Za zdravljenje neodzivnosti na prvo zdravljenje ali relapsa bolezni se po novih smernicah uporabljajo talidomid, borteomib, lenalidomid in As₂O₃. Shema zdravljenja z borteomibom zajema kombinirano zdravljenje borteomiba in deksametazona ali borteomiba in doksorubicina. Če je remisija trajala dve leti pa ponovimo predhodno zdravljenje (6).

1.2 BIOLOŠKA ZDRAVILA

Evropska agencija za zdravila (EMA) opredeljuje biološka zdravila kot tista, katerih zdravilna učinkovina je biološka snov.

Biološka zdravila lahko v grobem delimo na tradicionalna biološka zdravila, kamor uvrščamo zdravila, pridobljena z izolacijo (učinkovine iz rastlin, živali in človeške krvi) in s klasično biotehnologijo (antibiotiki, steroidi), ter na sodobna biološka zdravila, ki so pridobljena predvsem z uporabo rekombinantne tehnologije DNA oziroma s hibridomsko tehnologijo (9).

Biološka zdravila lahko razdelimo na pet večjih razredov:

- Biološka zdravila pridobljena z izolacijo
Naravni človeški in živalski hormoni, učinkovine iz rastlin ter ostale učinkovine, pridobljene iz živali oziroma posušenih rastlinskih in živalskih delov, kri in krvni pripravki ter klasična cepiva.
- Biološka zdravila pridobljena s sintezo
Sintezni peptidi - med biološka zdravila jih uvrščamo zaradi same zgradbe učinkovine, kot tudi zaradi področij zdravljenja.

- Genska zdravila
Terapevtski geni, vneseni z virusnim ali nevirusnim transportnim sistemom, učinkovine RNAi, ribozimi ter protismiselne molekule DNA.
- Monoklonska protitelesa
Mišja protitelesa, proizvedena s hibridomsko biotehnologijo in se uporabljajo prvenstveno v diagnostične namene.
- Rekombinantna biološka zdravila

Večino sodobnih bioloških zdravil uvrščamo med rekombinantna biološka zdravila, ki jim pravimo tudi biotehnoška zdravila. V to skupino sodijo: rekombinantni proteini (učinkovine, kot na primer rekombinantni eritropoetin, rekombinantni rastni hormon, rekombinantni inzulin, rekombinantni filgrastim), rekombinantna monoklonska protitelesa (imena učinkovin imajo končnico mab, npr. trastuzumab, cetuksimab) in rekombinantna cepiva (9). Rekombinantna zdravila so na začetku izražali in proizvajali predvsem v bakteriji *Escherichia coli*, danes pa se vse bolj uporabljajo različne celične linije sesalcev, ki omogočajo pridobivanje tudi bolj kompleksnih učinkovin (10). Najštevilčnejša skupina sodobnih biotehnoških zdravil so rekombinantna monoklonska protitelesa, ki z vezavo na receptorje za rastne dejavnike blokirajo celično rast in diferenciacijo tumorskih celic in s tem ustavijo rast tumorja. Prva monoklonska protitelesa so bila mišjega izvora, pridobljena s hibridomsko tehnologijo in jih danes uvrščamo v posebno skupino monoklonskih protiteles. Mišja monoklonska protitelesa izkazujejo številne pomanjkljivosti, med katerimi je najpomembnejša imunogenost. Rešitev tega problema pa predstavljajo popolnoma humana monoklonska protitelesa, ki jih uvrščamo med rekombinantna biološka zdravila (10).

Posebnosti bioloških zdravil

Biološka zdravila se razlikujejo od klasičnih zdravil, ker gre v večini za proteinske molekule ali nukleinske kisline. Biološka zdravila:

- imajo veliko molekulsko maso,
- imajo kompleksno tridimenzionalno zgradbo,
- proizvedena so s pomočjo živih organizmov,
- so pogosto heterogene molekule,
- zelo težko jih ovrednotimo v celoti s fizikalno-kemijskimi analiznimi metodami in določimo njihovo biološko delovanje,

- ponovljivost njihovega proizvodnega procesa je odvisna od obvladljivosti vseh stopenj procesa proizvodnje,
- so lahko imunogena (9).

Bistvena prednost bioloških zdravil je njihova specifičnost delovanja, saj so bolj kot majhne molekule usmerjena proti terapevtski tarči (10).

1.2.1 Sintezne peptidne učinkovine

Sintezne peptidne učinkovine so na tržišču prisotne že tri desetletja. Med njimi še vedno prevladujejo naravnim enaki sintezni peptidi ali njihovi analogi (9).

Zaradi sposobnosti tvorbe visokospecifičnih interakcij z receptorji imajo peptidi malo potencialno toksičnost in tvorijo manj medsebojnih vplivov z drugimi zdravili (9, 11).

Hkrati pa imajo peptidi pogosto neprimeren farmakokinetični profil, kar močno omejuje njihovo praktično uporabo. Za zdravljenje je zlasti problematična majhna biološka uporabnost zaradi nezmožnosti prehajanja bioloških membran, hitrega izločanja z ledvično filtracijo in presnovne inaktivacije (9).

Zaradi nizke biološke uporabnosti, so potrebni visoki odmerki peptidne učinkovine, predvsem pri farmacevtskih oblikah, ki so bolniku prijaznejše (peroralno, transdermalno). Zdravljenje s peptidnimi biološkimi zdravili je zato še vedno drago v primerjavi s konvencionalnimi malomolekularnimi učinkovinami (9).

Slabost neendogenih peptidnih učinkovin je tudi potencialna imunogenost. Izrazi se redkeje. Verjetnejša je, če telo obremenjujemo z velikimi odmerki učinkovine oziroma zaradi nepravilnega ravnanja z zdravilom (izpostavljanje visokim temperaturam ali svetlobi). Verjetnejša je tudi, če je peptid zgrajen izključno iz naravnih L-aminokislin. Imunogenost lahko vodi do neodzivnosti na peptidno učinkovino, še hitrejšega izločanja iz organizma ali pojava preobčutljivostnih reakcij (9).

1.3 PROTEASOM IN RAKAVA OBOLENJA

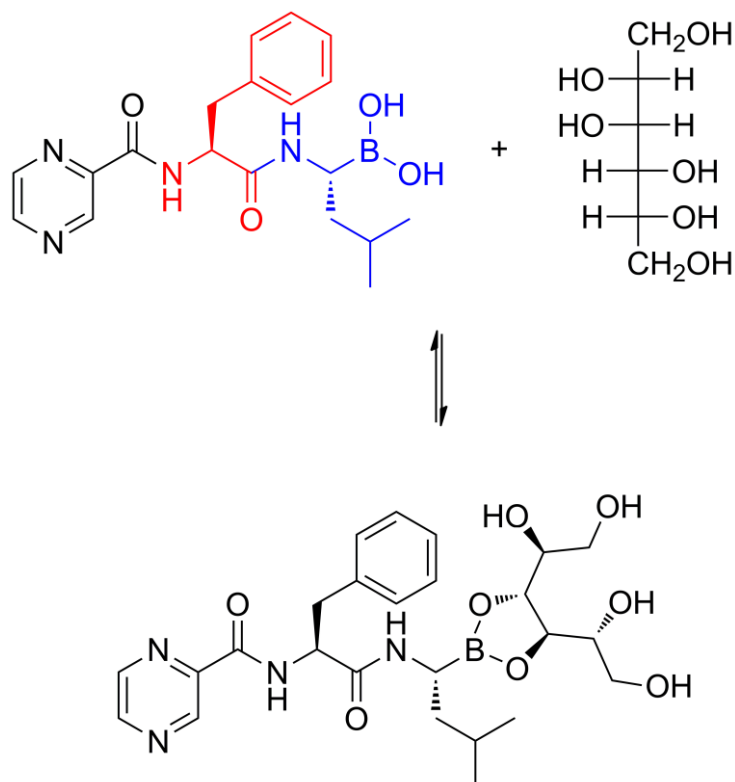
Proteasom je proteazni kompleks. Nahaja se v citosolu in jedru vsake evkariontske celice. V njem poteka razgradnja znotrajceličnih proteinov (kratkoživih proteinov), ki so vpleteni v uravnavanje proliferacije ali apoptoze, nepravilno zvitih, poškodovanih in mutiranih proteinov. Proteasom 20 S obdajata dve regulatorni enoti imenovani proteasom 19 S. Proteasom 20 S je proteaza iz 28 podenot (9, 12).

Ker nadzoruje razgradnjo regulatornih proteinov ima proteasom velik pomen pri vzdrževanju celične homeostaze. Posredno je odgovoren za inaktivacijo jedrnega dejavnika

NF- κ B, ki izzove transkripcijo številnih zaviralcev apoptoze ter celičnih adhezivnih proteinov. Preko njih se maligne celice povezujejo med seboj ali pritrdijo na zunajcelični matriks. Rakave celice so v primerjavi z normalnimi tkivi bolj občutljive na proapoptotične učinke, povezane z zaviranjem proteasomske funkcije (9, 13).

1.4 BORTEZOMIB

Bortezomib je sintezni dipeptid L-fenilalanina (na sliki označen z rdečo barvo) in preko peptidne vezi vezanega analoga L-levcina (na sliki označen z modro barvo), ki ima karboksilno skupino zamenjano z boronsko ($-B(OH)_2$). N-končna aminska skupina L-fenilalanina je amidirana s pirazin-2-karboksi kislino (na sliki označen s črno barvo). Učinkovina v farmacevtski obliki (liofilizatu) tvori diester z manitolom. Manitol je pomožna snov, ki ima vlogo modifikatorja toničnosti. Pri raztapljanju praška učinkovine s fiziološko raztopino, pride do delne hidrolize diestra. Tako je aktivna oblika (prosta boronska kislina) v ravnotežju s predzdravilom (14).



Slika 1: Predzdravilo (diester z manitolom) v ravnotežju z aktivno obliko (prosta boronska kislina).

Bortezomib je prva učinkovina iz razreda proteasomskih zaviralcev za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma. Je visokoselektivni reverzibilni zaviralec kimotripsinu podobne proteazne podenote proteasoma 20S. V aktivnem mestu proteaze tvori interakcije s treoninom (9, 15). Ima popolnoma nov način delovanja, zato je učinkovit tudi pri bolnikih, ki so razvili odpornost na prejšnje zdravljenje. Mielomske celice imajo močno povečano aktivnost NF- κ B v primerjavi z normalnimi hematopoetskimi celicami. Posredno zaviranje aktivnosti NF- κ B pa je eden izmed mehanizmov delovanja bortezomiba. Prav tako naj bi sprožil apoptozne signalne poti in spremenil membranski potencial mitohondrijev ter zmanjšal raven izražanja proteinov, ki so udeleženi v popraviljanje napak DNA. Citotoksični učinek zaviralcev proteasoma je na deleče se endotelijske celice močnejši kot na mirujoče celice in zato v splošnem zavirajo angiogenezo (9, 15, 16). Priporočeni odmerek za zdravljenje znaša 1,3 mg/m², pri izračunu pa je potrebno upoštevati tudi sočasne bolezni, telesno zmogljivost in starost bolnika. Injicira se intravensko v obliki injekcije skozi kateter, ki ga je nato potrebno prebrizgati z ustrezno količino fiziološke raztopine. Bolniki prejema zdravilo povprečno v osmih terapevtskih ciklih: dvakrat tedensko dva tedna (na 1., 4., 8. in 11. dan), nato sledi desetdnevna prekinitev zdravljenja, nakar se cikel ponovi (14). Pri bolnikih, kjer se kot neželeni učinek pojavi nevropatija, je alternativna oblika zdravljenja enkrat tedensko, štiri tedne zapored. Od decembra 2010 se pri določenih bolnikih namesto i.v. aplikacije uvaja subkutana aplikacija zdravila, ki naj bi zmanjšala število hudih nevropatij (17). V Sloveniji je bortezomib dosegljiv na tržišču od leta 2004 v obliki liofiliziranega praška v 3,5-miligramskih vialah, pod lastniškim imenom Velcade proizvajalca Janssen-Cilag. Sprva je bil v uporabi kot zdravilo tretje izbire pri bolnikih v obdobju neodzivnosti na druge citostatike. Od leta 2005 do leta 2008 je bilo zdravilo odobreno kot druga izbira zdravljenja za bolnike, ki so predhodno prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja in so jim že presadili krvotvorne matične celice oz. presaditev pri njih ni bila mogoča. Od leta 2008 je po slovenskih smernicah za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma zdravilo odobreno kot prvi način zdravljenja (18). Bortezomib je prva nova učinkovina za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma po več desetletjih raziskav. Zaradi zahtevnosti proizvodnje je cena zdravila Velcade zelo visoka (1203, 98 evra na vialo), zato zdravljenje predstavlja veliko finančno breme za zdravstveno blagajno. Letno se z bortezomibom v UKC Ljubljana zdravi približno 120 bolnikov.

Bortezomib ima citotoksični učinek, zato se uvršča med nevarne učinkovine. Proizvajalec v svojem navodilu opozarja na pravilno in previdno ravnanje z zdravilom Velcade. Ker zdravilo Velcade ne vsebuje konzervansa, je pri rokovanju z njim potrebno dosledno upoštevati zahteve za delo po **aseptičnem postopku** (14).

Za raztapljanje liofiliziranega praška uporabimo 0,9 % raztopino natrijevega klorida. Liofilizirani prašek se raztopi prej kot v 2 minutah. Po raztapljanju vsak ml raztopine vsebuje 1 mg bortezomiba. Raztopina je bistra in brezbarvna, njen pH pa znaša od 4 do 7 (14).

Pripravljen raztopino je pred aplikacijo potrebno vizualno prekontrolirati, da ne vsebuje vidnih delcev in, da ni prišlo do morebitnega razbarvanja.

Raztopino je potrebno uporabiti takoj po pripravi. V nasprotnem primeru uporabnik nosi odgovornost glede časa in pogojev shranjevanja pripravljene raztopine. Dokazana je 8-urna kemična in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine, če se shranjuje pri 25 °C v originalni viali ali brizgi, pri čemer je čas shranjevanja v brizgi lahko največ 8 ur. Vendar so študije stabilnosti pokazale, da je raztopina po pripravi v viali stabilna vsaj še 5 dni, seveda pod pogoji, ki jih glede rokovanja z zdravilom zahteva proizvajalec (14, 19).

Bortezomib je trenutno v različnih kliničnih fazah preizkušanj učinkovitosti za zdravljenje različnih omejenih tumorjev in levkemij, a je njegova uporaba za zdaj odobrena le za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma (9).

1.5 ONKOLOŠKA FARMACEVTSKA DEJAVNOST

Onkološka farmacevtska dejavnost je hitro razvijajoče se področje farmacije, ki je relativno mlado. Ker se incidenca raka tako po svetu in v Sloveniji povečuje, je potreba po onkološki farmacevtski dejavnosti še toliko večja (3). Onkološka farmacevtska dejavnost v bolnišnici je vezana na delo farmacevta, ki je odgovoren za naročanje zdravil s protitumornimi učinkovinami, shranjevanje, kakovostno in varno izdelavo pripravkov s protitumornimi učinkovinami za individualizirano oskrbo bolnikov, ustrezne pogoje dela, zaščito oseb in okolja pred kontaminacijo s citostatiki in nevarnimi snovmi, odstranjevanje odpadkov nevarnih snovi, zaščito in ukrepe v primeru nesreč pri delu, čiščenje, izobraževanje osebja in vodenje dokumentacije. Na oddelkih bolnišnice pa sodeluje v

postopku zdravljenja, izvaja farmacevtsko skrb za bolnika in nudi zdravstvenemu osebjju strokovne informacije o zdravilih (20).

1.5.1 Predpisi in smernice v onkološki farmacevtski dejavnosti

Leta 2007 je Lekarniška zbornica Slovenije izdala priročnik Standardi kakovosti za področje onkološke farmacevtske dejavnosti. Gre za vsebinski prevod QuapoS (Quality Standards for the Oncology Pharmacy Service) standardov s slovenskim dodatkom. Standardi onkološke farmacevtske dejavnosti celovito zaokrožajo sklop področij, na katerih temelji dobra proizvodna praksa. Dokument temelji na nemški pravni ureditvi, ter smernicah in priporočilih farmacevtske stroke, in je za naše potrebe usklajen s slovensko zakonodajo (20). Pri pripravi protitumornih pripravkov, kjer gre za pripravke iz nevarnih snovi, ki se aplicirajo parenteralno, je potrebno upoštevati sledeče zakone in pravilnike:

- Zakon o varnosti in zdravju pri delu (Uradni list RS, št. 56/1999, 64/2001) (21),
- Pravilnik o varovanju delavcev pred tveganji zaradi izpostavljenosti rakotvornim in mutagenim snovem (Uradni list RS, št. 101/2005) (22),
- Pravilnik o varovanju delavcev pred tveganji zaradi izpostavljenosti kemičnim snovem pri delu (Uradni list RS, št. 100/2001, 39/2005, 53/2007) (23),
- Pravilnik o obveščanju in poročanju v sistemu varstva pred naravnimi in drugimi nesrečami (Uradni list RS, št. 26/2008) (24),
- Zakon o kemikalijah (Uradni list RS, št. 110/2003) (25),
- Pravilnik o usposabljanju in preverjanju znanja delavcev, ki ravnaajo z nevarnimi kemikalijami (Uradni list RS, št. 22/2001) (26),
- Pravilnik o pogojih za opravljanje lekarniške dejavnosti (Uradni list RS, št. 39/2006) (27),
- Uredba o ravnanju z odpadnimi zdravili (Uradni list RS, št. 105/2008) (28),
- Pravilnik o osebni varovalni opremi (Uradni list RS, št. 29/2005, 23/2006) (29),
- Pravilnik o razvrščanju, pakiranju in označevanju nevarnih snovi (Uradni list RS, št. 35/2005, 54/2007, 88/2008) (30).

1.6 PARENTERALNE FARMACEVTSKE OBLIKE

Parenteralne farmacevtske oblike so sterilne oblike za aplikacijo z injiciranjem, infundiranjem ali implantiranjem v človeško ali živalsko telo. Izdelujemo jih iz snovi in po postopkih, ki zagotavljajo sterilnost in preprečujejo vnos kontaminantov in rast mikroorganizmov. Končna kakovost izdelanih raztopin mora ustrezati farmakopejskim zahtevam za parenteralne farmacevtske oblike (sterilnost, apirogenost, odsotnost delcev) (31).

Z evropsko farmakopejo skladna priprava sterilnih izdelkov upošteva smernice dobrih proizvodnih praks (32, 33, 34, 35). Smernice dobre proizvodne prakse za proizvodnjo sterilnih izdelkov so stroge in namenjene industrijski proizvodnji zdravil. Vendar pa se izdelava parenteralnih pripravkov v bolnišničnih lekarnah razlikuje od proizvodnje v industriji. V tovarni se izdelujejo serije zdravila z enakim odmerkom učinkovine, v lekarni pa se izdelujejo pripravki, ki so prilagojeni odmerkom posameznega bolnika. Smernice, ki so namenjene industrijski proizvodnji zato niso popolnoma primerne in jih težko upoštevamo pri delu v lekarni. Leta 2008 je Komite PIC/S izdal smernice dobre proizvodne prakse za pripravo izdelkov v zdravstvenih ustanovah - PIC/S Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments (35), ki temelji na dokumentu PIC/S Guide to Good Manufacturing practice for Medicinal Products in hkrati upošteva specifično situacijo priprave zdravil v (bolnišničnih) lekarnah (20, 33, 34, 35).

1.6.1 Lastnosti pripravkov za parenteralno aplikacijo

Pripravki so:

- sterilni,
- brez pirogenih snovi,
- brez delcev,
- bistre vodne raztopine, če pa so v obliki suspenzije ali emulzije, ne smejo kazati znakov ločitve faz,
- fizikalno-kemijsko stabilni v določenem časovnem obdobju,
- vsebujejo točno določeno vrsto učinkovin/sestavin,

- vsebujejo samo učinkovine, ki ustrezajo farmakopejskim zahtevam glede vsebnosti nečistot,
- vsebujejo samo učinkovine zagotovljene vsebnosti,
- vsebujejo med seboj skladne učinkovine/sestavine,
- vsebujejo točno določene odmerke učinkovin/sestavlin.

Pripravljamo jih:

- v posebnih prostorih,
- pod nadzorovanimi pogoji dela,
- z validirano opremo,
- z aseptično tehniko dela,
- po standardiziranem in nadzorovanem ter validiranem postopku dela,
- iz kakovostnih, preverjenih učinkovin/sestavlin,
- s kakovostnim priborom za delo,
- v kakovostnih vsebnikih (32, 36, 37, 38).

1.6.2 Rokovanje in izdelava pripravkov s protitumorimi in drugimi nevarnimi učinkovinami

Bortezomib je citotoksična učinkovina, zato je izdelava pripravka nevarna za osebe, ki z njim rokujejo. Pri zdravstvenem osebju, ki pripravlja pripravke s citotoksično učinkovino in ne uporablja ustrezne zaščitne opreme, zasledimo povečano koncentracijo mutagenih spojin v urinu, poškodbe kromosomov, zvišane jetrne encime v serumu, vrtoglavico, slabost, glavobol in pojav alergijskih reakcij. Osebje, ki pripravlja takšne pripravke, mora biti poučeno in usposobljeno za ravnanje z nevarnimi učinkovinami in za aseptično tehniko dela (21, 22, 23, 25, 26, 38).

Pred začetkom dela je delodajalec dolžan delavca dobro usposobiti za delo z nevarnimi učinkovinami. Delavca je potrebno seznaniti z lastnostmi citotoksičnih učinkovin ter z ukrepi, ki zagotavljajo varno delo. Opozoriti ga je potrebno na prednosti oz. nujnost uporabe osebne zaščitne opreme in organizirati predavanja o varstvu pri delu, ter jih podkrepiti s praktičnimi vajami. Delodajalec mora pripraviti navodila in poskrbeti za izobraževanje pred uporabo nove nevarne učinkovine. Osebe, ki bodo rokovale z njo, se

morajo seznaniti z njenimi lastnostmi, neželenimi učinki in navodilom, kako ravnati v primeru kontaminacije. Za pripravo učinkovine mora delodajalec izdelati pisno navodilo ter z njim seznaniti delavca. Delavci morajo navodilo razumeti, uporabljati in strogo upoštevati pri delu. Navodilo mora biti napisano v skladu s priporočili proizvajalca učinkovine in v skladu z zakonskimi predpisi. Delodajalec mora preveriti usposobljenost delavcev za varno ravnanje s citotoksičnimi učinkovinami, s pisnim, ustnim ali praktičnim izpitom. Delavec mora biti seznanjen z nevarnostmi in posledicami, ki izhajajo iz dela z nevarnimi učinkovinami. Nosečnice in doječe matere ne smejo delati s citotoksičnimi učinkovinami. Osebam, ki nosečnost načrtujejo, pa mora biti onemogočen neposreden stik s citotoksičnimi učinkovinami. Delovna oprema, osebna zaščitna oprema in oprema za zaščito okolja morajo biti v skladu s sprejetimi standardi. Za delavce, ki pripravljajo pripravke s citotoksično učinkovino v aseptičnem prostoru je obvezna sledeča osebna zaščitna oprema: zaščitni plašč z dolgimi rokavi in tesno prilegajočimi manšetami, polmaska za delo z nevarnimi učinkovinami, ki hlapijo ali ustvarjajo aerosole, zaščitna očala s stranskimi ščitniki, kapa, obuvala ter dva para različnih posebnih rokavic za delo s citotoksičnimi učinkovinami. Delodajalec mora zagotoviti pogoje za delo in ustrezno opremo, ki zagotavlja zaščito delavcev in hkrati zaščito okolja pred kontaminacijo z nevarnimi učinkovinami (21, 22, 23, 25, 26, 29, 38).

1.7 POGOJI DELA

1.7.1 Delovni prostori

Parenteralne pripravke je potrebno izdelovati v posebnih prostorih, ki zagotavljajo aseptične pogoje dela. Tako so izključene možnosti navzkrižne kontaminacije učinkovin ter kontaminacije z mikroorganizmi, delci in pirogenimi snovmi. DPP točno definira zahteve za delovne prostore (izgled, raspored, prezračevanje prostorov) (20, 38, 40, 41, 42).

Prostor je sestavljen iz treh ali štirih medsebojno povezanih prostorov:

- vstopni prostor: prostor nadzorovanih parametrov klimatizacije, v katerega vstopimo iz nenadzorovanega okolja in je v skladu s standardi (razred 7 po ISO 14644-1),

- prostor za preoblačenje: prostor namenjen za umivanje rok in preoblačenje v sterilno osebno zaščitno opremo in je v skladu s standardi (razred 7 po ISO 14644-1), po navadi ga zaradi prostorske stiske načrtujejo skupaj z vstopnim prostorom ali s »filtrom«,
- »filter«: prehodni prostor in/ali prostor namenjen umivanju rok in preoblačenju v sterilno osebno zaščitno opremo in je v skladu s standardi (razred 7 po ISO 14644-1),
- čisti prostor: prostor namenjen izdelavi pripravkov pod aseptičnimi pogoji in je v skladu s standardi (razred 6 po ISO 14644-1 ali razred 7 po ISO 14644-1) (38, 40, 41, 42).

Čisto območje je območje z definiranim nadzorom delcev in mikrobiološke kontaminacije v okolju. Evropske smernice razvrščajo čista območja za proizvodnjo sterilnih izdelkov v štiri razrede (A, B, C in D) različnih stopenj čistosti, ISO standardi pa delijo območja v devet razredov. Za vsak razred obstajajo različne fizikalne in mikrobiološke zahteve, ki temeljijo na evropskih smernicah in ISO standardih (40, 41, 42).

Preglednica II: Delitev razredov po ISO standardih

ISO razred	Maksimalno število delcev v zraku					
	Velikost delcev>					
	> 0.1 µm	> 0.2 µm	> 0.3 µm	> 0.5 µm	> 1 µm	> 5 µm
ISO razred 1	10	2				
ISO razred 2	100	24	10	4		
ISO razred 3	1000	237	102	35	8	
ISO razred 4	10.000	2370	1020	352	83	
ISO razred 5	100.000	23.700	10.200	3520	832	29
ISO razred 6	1.000.000	237.000	102.000	35.200	8320	293
ISO razred 7				352.000	83.200	2930

ISO razred 8				3.520.000	832.000	29.300
ISO razred 9				35.200.000	8.320.000	293.000

Sporazumevanje med osebami znotraj in zunaj prostora za pripravo raztopin je mogoče s pomočjo dvosmerne interne komunikacijske naprave, kajti med samo pripravo se vrat v prostore za pripravo ne sme odpirati. Zaradi varnosti pa je potrebno vedno zagotoviti vidni stik med vsemi prostori v delovnem območju (20).

1.7.2 Prezračevanje

Delovni prostori se med seboj razlikujejo v razliki tlakov med delovnim okoljem in zunanji prostori (ISO 14644-4), ki se izkazuje kot:

- nadtlak (od + 5 do + 20 Pa), ki se doseže z razliko tlakov zraka med sosednjima prostoroma z namero, da se prepreči vhod zraka iz zunanjih prostorov v delovno okolje, ki je prezračevano z absolutno prečiščenim zrakom,
- podtlak (od + 5 do + 20 Pa ali od -5 do - 20 Pa), ki se doseže z razliko tlakov zraka med sosednjima prostoroma z namero, da se prepreči izhod morebitno kontaminiranega zraka z nevarnimi učinkovinami iz delovnega okolja, ki je prezračevano z absolutno prečiščenim zrakom, v zunanje prostore (20, 38, 40, 41, 42).

1.7.3 Oprema

1.7.3.1 Brezprašna biološko varna komora z laminarnim pretokom absolutno prečiščenega zraka

Brezprašna biološka varna komora zajema zrak iz okolice skozi vstopni predfilter. Ventilator potiska že delno prečiščen zrak iz okolice komore skozi HEPA filter tako, da v delovno področje priteka absolutno prečiščen zrak v vertikalnem laminarnem toku. Ventilator istočasno vrača del zraka komore skozi izstopni predfilter v okolico komore-čisti prostor. Komora je nenehno vključena: 24 ur na dan, sedem dni v tednu. Hitrost pretoka absolutno filtriranega zraka v komori je 0,4 m/s (38, 43).

1.7.3.2 Osebna zaščitna oprema

Pri delu je potrebo poleg izvajanja tehničnih ukrepov nositi tudi ustrezno zaščitno opremo, ki mora biti sterilna. Nuditi mora zaščito izdelku in osebi, ki jo uporablja. Obvezna je uporaba zaščitne halje in zaščitnih rokavic. Pri delu s citotoksičnimi učinkovinami pa tudi uporaba zaščitne maske, kape, zaščitnih očal ter zaščitnega obuvala (20, 21, 22, 23, 29).

Rokavice morajo biti sterilne, hipoalergene in nepudrane ter odporne na trganje, se dobro prilagoditi in biti dovolj dolge. Nepudrane rokavice namreč ne povečujejo obremenitve z delci v prostoru za pripravo. Standardi priporočajo uporabo barvnih rokavic, ker je na njih boljša vidnost poškodb rokavic. Najbolj priporočljive so rokavice iz neoprena (zaradi alergij na lateks). Pri delu je obvezna menjava rokavic vsakih 30 min in umivanje rok pred novim rokavičenjem. Rokavice predstavljajo zelo pomemben del zaščitne opreme, saj predstavljajo pregrado pri morebitnem razlitju raztopin, hkrati pa med postopkom priprave zagotavljajo zaščito zdravila pred kontaminacijo (20, 29).

Izbira ustrezne zaščitne halje variira med haljami za enkratno ali večkratno uporabo. Najboljše halje za enkratno uporabo so iz materiala, ki ne vpija tekočine (20, 29).

Zaščitna očala s stranskimi ščitniki morajo omogočati hkratno nošenje korekcijskih očal ali kontaktnih leč. Vrhnje obuvalo mora biti iz materiala, ki ne vpija tekočine, hkrati pa mora nogo pokrivati čim višje. Dihala zaščitimo s polobrazno masko (20, 29).

Vsa osebna zaščitna oprema mora imeti vse ustrezne certifikate za delo s citotoksičnimi snovmi.

1.7.4 Delovno osebje

Pri zdravljenju bolnikov z zdravili so udeleženi zdravstveni delavci različnih strok. Delo poteka v timu. Vodja tima je zdravnik, ki bolnika sprejme, napravi njegovo anamnezo in postavi diagnozo ter se odloči za način zdravljenja. Pri izboru ustreznega zdravljenja upošteva najnovejše smernice. Ko zdravilo izbere, se nadalje odloči o odmerku in načinu aplikacije. Pri prilagajanju odmerkov in kompatibilnosti sestavin ter fizikalno-kemijske stabilnosti izdelka sodeluje s farmacevtom. Pri aplikaciji pripravka in nadzoru vanju

bolnika med aplikacijo in po njej je v tim vključena diplomirana medicinska sestra (20, 35, 38, 41).

V timu za izdelavo pripravka za parenteralno aplikacijo sta vključena farmacevtska tehnika in magister farmacije, ki je odgovoren za pripravo zdravila in organizira, vodi ter nadzoruje izdelavo pripravka in je odgovoren za njegovo kakovost. Hkrati organizira in nadzoruje postopek shranjevanja, izdaje in transporta pripravka, odstranjevanja odpadkov in čiščenje prostorov in opreme. Organizira in nadzoruje postopek nabave, shranjevanja in uporabe učinkovin in sestavin, pomožnih sestavin, vsebnikov, pribora za delo, osebne zaščitne opreme in zaščitne opreme za delovno področje in okolje. Vodi in izobražuje delovni tim s spremljanjem novosti o zdravljenju, organizaciji aseptičnega postopka izdelave parenteralnega pripravka in o lastnostih učinkovin ter ostalih sestavin (38).

V pripravo sta vključeni dve osebi, ki sta predhodno usposobljeni za delo. Ena oseba izdeluje pripravek, druga pa asistira in nadzoruje odmerek, izdelani pripravek ustrezno signira, ga zaščiti z ustrezno ovojnino (alu-folija) pred svetlobo in kontaminacijo. Pred transportom ga mora označiti z ustrezno opozorilno signaturo ter ga skupaj z dokumentacijo spraviti v predajno komoro, kjer ostane do transporta naročniku v posebnem transportnem vsebniku (38).

V delo je vključena še oseba, ki je odgovorna za čiščenje prostorov, ter oseba odgovorna za transport izdelanega pripravka (20).

1.7.5 Ravnanje v primeru nenamerne razlitja protitumornih zdravil:

Na posameznih delovnih mestih morajo biti za primer nenamerne razlitja ustrezna navodila. V navodilih mora biti natančno opisan celoten postopek, od čiščenja do odstranitve kontaminiranega materiala, ki zaščiti osebe in okolje pred nevarnostmi. Prav tako pa mora biti v navodilih predpisan komplet za dekontaminacijo.

V primeru, da pride do kontaminacije delovnega področja ali oseb so ukrepi sledeči:

- pri kontaminaciji kože takoj odstranimo polito zaščitno opremo, prizadeta območja spiramo z vodo 15 min in operemo z milom, ter poiščemo zdravniško pomoč, nezgodo dokumentiramo;

- pri kontaminaciji oči spiramo z vodo ali fiziološko raztopino vsaj 15 min, takoj poiščemo zdravniško pomoč in nezgodo dokumentiramo;
- pri vbodu z iglo takoj odstranimo rokavice, nadalje pa ravnamo kot v primeru kontaminacije kože;
- če vdihnemo aerosol ali hlape nevarne učinkovine zapustimo prostor, odidemo na zrak, poiščemo zdravniško pomoč in nezgodo dokumentiramo;
- pri kontaminaciji delovnega področja v brezprašni biološko varni komori razlito raztopino ali prašek obrišemo s sterilnim zložencem (s suhim brišemo polite raztopine in z ovlaženim brišemo raztresen prašek). Nadalje prebrišemo ves material, ki se nahaja v komori, najprej s suhim in nato z zložencem ovlaženim z vodo in nato še s sterilnim zložencem ovlaženim s 70 % izopropanolom. Notranjost komore operemo z vodo za injekcije in razkužimo s sterilnim 70 % izopropanolom, ves material, ki smo ga uporabljali pri čiščenju, pa zavržemo v aparaturo za zataljevanje nevarnih odpadkov
- v primeru kontaminacije delovnega okolja s količino protitumorne učinkovine, ki je manjša od 5 ml oz. 5 g raztopino obrišemo s suho tkanino, prašek pa s tkanino ovlaženo z vodo. Kontaminirano mesto dobro operemo s čisto vodo, raztopino detergenta, speremo z vodo in osušimo. Vse odpadke, ki nastanejo pri čiščenju odvržemo v zbiralnik za nevarne odpadke.
- v primeru razlitja ali razsutja večje količine (več kot 5 ml oz. 5 g) protitumorne učinkovine moramo območje kontaminacije označiti. Razlito raztopino obrišemo s suho tkanino, prašek pa s tkanino ovlaženo z vodo. Kontaminirano mesto dobro operemo s čisto vodo, raztopino detergenta, speremo z vodo in osušimo. Vse odpadke, ki nastanejo pri čiščenju odvržemo v zbiralnik za nevarne odpadke. Pri delu je potrebno uporabiti material iz seta za dekontaminacijo (20, 24, 38).

1.7.6 Odstranjevanje odpadkov

Načela odstranjevanja odpadkov so izogibanje nastajanju odpadkov, recikliranje odpadkov in odstranjevanje odpadkov, tako zaradi osebne zaščite kot zaradi zaščite okolja (20).

Pri izdelavi pripravkov parenteralnih raztopin s protitumorim učinkom nastajajo tudi nevarni odpadki. Po končanem delu nevarne odpadke odstranjujemo v aparaturo za zataljevanje odpadkov (»Pacto safe«), napolnjen vsebnik pa zapremo in ustrezno

signiramo. Vsebnik je nepropusten za tekočine, odporen na lom, neprebojen za ostre predmete. Po zaprtju se ne more več odpreti, natisnjeno pa ima opozorilo »POZOR CITOSTATIKI«. Vsebniki se nato do odvoza shranjujejo v prostoru namenjenem za centralizirano zbiranje nevarnih odpadkov bolnišnice. Odpadki so uničeni na način določen z zakonom (sežig) (20, 25, 26, 38, 41).

Med odpadke, ki so kontaminirani s protitumornimi učinkovinami sodijo: izpraznjene ali delno izpraznjene vialo in ampule zdravil, medicinski pripomočki, ki smo jih uporabili pri delu, zloženci, zaščitna podloga za delovne površine in rokavice, kot del osebne zaščitne opreme (38).

1.7.7 Transport pripravkov s protitumornimi učinkovinami:

Pripravki se morajo do naročnika transportirati v posebnem, čvrsto zaprtem vsebniku. Vsebnik je nelomljiv, se lahko čisti, je nepropusten za tekočine in neprebojen za ostre predmete. Nositi mora nalepko: »POZOR CITOSTATIK!« (20, 38, 41).

1.8 ASEPTIČNI POSTOPEK PRIPRAVE ZDRAVIL V LEKARNI

Cilj aseptičnega dela je zagotoviti sterilnost izdelka. Da bi to dosegli je pomembno da se za vse stopnje priprave določijo ustrezni ukrepi, ki preprečujejo kontaminacijo z mikroorganizmi in delci. Osnovne zahteve za izvajanje aseptičnega postopka dela so sledeče:

- zagotovitev ustreznih prostorskih in tehničnih pogojev,
- opredelitev udeleženih oseb,
- analiza higienskih postopkov,
- priprava načrta za čiščenje in higieno,
- izobraževanje zaposlenih.

Prostori, v katerih poteka priprava zdravil za parenteralno aplikacijo, morajo ustrezati zahtevam standarda ISO za čiste prostore razreda 6. Prostori morajo biti prezračevani tako, da zrak, filtriran skozi mikrobiološki filter v prostoru kroži s hitrostjo do največ 0,4 m/s. Prostor mora biti glede na sosednji prostor, v katerega se odpira, v nadtlaku za vsaj za tlačno diferenco med 10 in 15 Pa. Sistem odpiranja in zapiranja vrat mora biti načrtovan in izveden na način, da se prepreči sočasno odpiranje vrat prehodnega prostora v nečisti

prostor na eni strani in v čisti prostor na drugi strani. Tla, stene, stropi in delovne površine čistega prostora morajo biti izvedeni na način in iz materialov, ki omogočajo enostavno in učinkovito čiščenje in dezinfekcijo. V prostoru se sme nahajati le za delo, ki poteka v teh prostorih, nujna oprema in pribor (32, 33, 34, 35, 38, 41, 42, 46, 47).

Osebje predstavlja največje tveganje za kontaminacijo čistih prostorov, zato je posebna skrb namenjena osebj. Osebj, ki dela v čistih prostorih, mora biti zdravo, predvsem ne sme imeti kakršnekoli infekcijske ali kožne bolezni. Pri delu v čistih prostorih ni dovoljeno uporabljati ličil in nakita. Moški, ki delajo v čistih prostorih, ne smejo nositi brade (32, 33, 34, 35, 38, 41, 42, 46, 47).

Vstopanje v čiste prostore poteka po natančno določenem postopku, zato je potrebno dosledno upoštevati navodila za vstop v čisto sobo. Aseptična tehnika dela zahteva uporabo sterilne osebne zaščitne opreme, ki sestoji iz plašča, rokavic, pokrivala in maske. Pred začetkom dela je potrebno upoštevati navodila za umivanje in razkuževanje rok ter navodila za oblačenje osebne zaščitne opreme vključno z rokavicami. Pri delu je potrebno upoštevati tudi navodilo za gibanje v čisti sobi (v prostoru naj dela čim manjše število oseb, brez hitrih gibov) (32, 33, 34, 35, 38, 41, 42, 46, 47).

Pri vnosu materiala je potrebno upoštevati navodila za vnos materiala v čisto sobo skozi predajno komoro. Pred vnosom v predajno komoro je potrebno površino zaščitne ovojnine delovnega pribora in površine vsebnikov s surovinami očistiti s sterilnimi zloženci. Delo poteka na delovnem področju, ki je predhodno očiščeno s sterilnimi zloženci. Ti ne smejo odpuščati delcev, prepojeni pa morajo biti s sterilnimi sredstvi za čiščenje ali razkužili (32, 33, 34, 35, 38, 41, 42, 46, 47).

Postopek priprave pripravka za parenteralno aplikacijo izvajamo v notranjosti brezprašne biološko varne komore vsaj 20 cm od njenega prednjega roba in 6 cm od stranskih sten. Pri delu vedno uporabljamo sterilni delovni pribor in vsebnike. Pred začetkom raztapljanja z orokavičenimi rokami odstranimo zaščitno ovojnino z delovnega pribora vsebnikov z zdravilnimi učinkovinami ter vsebnikov s pomožnimi sestavinami. Pri delu z orokavičenimi rokami ne segamo po predmetih, ki so izven brezprašne biološko varne komore, ter ne segamo čez kritične točke (odprte vsebnike, vial, ind.). Brizgo vstavimo v grlo injekcijske igle ali »spike-a« tako, da se s prsti ne dotikamo roba na grlu injekcijske

igle, »spike-a« ali brizge. Prav tako se ničesar ne smemo dotikati z vrhom injekcijske igle, »spike-a«, ali filtra. Tistega dela bata, ki ga potiskamo v notranjost valja brizge, se s prsti ne smemo dotikati. Preden injekcijsko iglo ali »spike« zabodemo v zaporko vsebnika, jo moramo predhodno obrisati s sterilnim zložencem. Injekcijsko iglo zabodemo v zaporko vsebnika tako, da najprej vstavimo brizgo v grlo injekcijske igle, odstranimo zaščitni pokrov z igle, jo postavimo pod kotom na zaporko in zabodemo pravokotno navzdol v zaporko. Pri tem se s prsti ne smemo dotikati vrha injekcijske igle in površine zaporce. Med delom injekcijske igle, »spike-a« in brizg ne odlagamo na delovno površino, ampak jih držimo tako, da je onemogočena njihova kontaminacija. Ostre predmete odlagamo v sterilni zbiralnik za ostre predmete, ki je postavljen v komori. Rokavice pri delu z nevarnimi učinkovinami menjujemo vsake pol ure, po potrebi tudi pogosteje (32, 33, 34, 35, 38, 41, 42, 46, 47).

1.8.1 Nadzor delovnega postopka

Delovni postopek mora biti standardiziran in nadzorovan. Pri organizaciji postopka za izdelavo pripravkov s protitumorimi učinkovinami moramo upoštevati sledeče:

- vse pripravke, ki vsebujejo isto učinkovino izdelujemo v sklopu drugega za drugim,
- po končani pripravi pripravkov, ki vsebujejo isto učinkovino je potrebno z delovne površine odstraniti uporabljen delovni pribor, ostanke učinkovine in pomožnih snovi ter druge pripomočke,
- zrak v brezprašni biološko varni komori nad delovno površino mora krožiti s hitrostjo 0.40 m/s od 3 do 5 min, pred začetkom naslednje izdelave pripravka z drugo učinkovino (32, 33, 34, 35, 38, 41, 42, 47).

Delovni postopek je potrebno nadzorovati v vsaki stopnji priprave. Tako se zmanjša možnost napak in nepravilnosti. Kakovost vhodnih snovi in materialov se nadzoruje s preverjanjem certifikatov proizvajalcev. Z optičnim preverjanjem identitete učinkovine, točnosti in natančnosti odmerjanja učinkovine med delom, ter optičnim pregledom videza izdelanega pripravka se nadzoruje postopek raztapljanja in priprave končnega izdelka. S preskusom vsebnosti pripravka, s preskusom mikrobiološke kakovosti pripravka, preskusom sterilnosti na vzorcih zraka iz delovnega področja (BVK) in delovnega okolja, s preskusom sterilnosti na vzorcih brisov rok delovnega osebja in drugih površin, s preskusom na kontaminacijo z delci na vzorcih izdelkov, z optičnim pregledom

označevanja (signature) izdelanega pripravka ter z optičnim pregledom skladnosti med naročilom in izdelanim pripravkom se prav tako nadzoruje ustreznost dela (20, 31, 34, 36, 37, 38).

1.8.1.1 Preverjanje mikrobiološke ustreznosti delovnega postopka

Z rednim preverjanjem mikrobiološke čistoče delovnih površin, mikrobiološkega nadzora zraka in sterilnosti vzorcev pripravkov, se zagotavlja mikrobiološka neoporečnost delovnega procesa pod aseptičnimi pogoji, s čimer se zagotovi kakovost pripravka (38, 46).

V praksi se mikrobiološka ustreznost delovnega postopka nadzoruje s preskusom sterilnosti. Preskus se opravi iz brisov odvzetih z delovnih površin v delovnem okolju, biološko varni komori, drugih površin ter z rok oseba med delom. Preskus sterilnosti se opravi tudi iz vzorcev zraka, ki so odvzeti v delovnem okolju in delovnem področju med delom in iz vzorcev odvzetih izmed izdelanimi »testnimi« parenteralni pripravki (36, 37, 38, 46).

Mikrobiološke kakovosti pripravkov, namenjenih za kemoterapijo, se ne preverja na izdelkih, ki so namenjeni pacientom, da se po nepotrebem s protitumornimi učinkovinami ne obremenjuje delovne opreme, oseb in delovnega področja v analiznem laboratoriju. V ta namen se izdelujejo »testni« pripravki, ki jih pošljejo na mikrobiološki preskus sterilnosti (38).

Za odvzem vzorca sta odgovorna farmacevt ali farmacevtski tehnik. Postopek odvzema vzorca je za odvzem vzorcev materiala sledeč:

- z vlažno površino vrha paličice pobrišemo 20 cm² delovne površine tako, da bris med vzorčenjem obračamo in da smer brisanja površine vsaj dvakrat zamenjamo,
- z vlažno površino vrha paličice obrišemo 2 cm² drugih površin po enakem postopku kot je navedeno za delovne površine.

Odvzem vzorcev zraka:

- petrijevko s krvnim agarjem postavimo v delovni prostor, kjer želimo preveriti snažnost zraka,
- petrijevki odstranimo pokrov in ga naslonimo ob steno petrijevke tako, da je površina krvnega agarja izpostavljena zraku,
- petrijevko s krvnim agarjem pustimo izpostavljeno zraku najmanj 1 uro.

Odvzem vzorcev »testnih« parenteralnih pripravkov:

- vzorce raztopin odvezamemo pod aseptičnimi pogoji s pomočjo sterilne igle in »spike-a« v sterilno brizgo,
- odvezamemo 3-5 ml »testnega« vzorca,
- brizgo zapremo s sterilnim zamaškom in označimo (36).

1.9 FARMAKOEKONOMSKI VIDIKI V POSTOPKU ZDRAVLJENJA DISEMINIRANEGA PLAZMOCITOMA Z BORTEZOMIBOM

Stroški v zdravstvu se iz leta v leto povečujejo na račun staranja prebivalstva, napredka pri ugotavljanju in zdravljenju bolezni ter višje življenjske kakovosti (bolj odgovornega odnosa do zdravja). Hkrati z večjimi stroški pa je denarja za zdravstveno varstvo vedno manj in proračun postaja vedno bolj omejen.

Farmakoeconomika prepozna, meri in primerja stroške zdravljenj z njihovimi humanističnimi izidi. Celotna slika stroškov v povezavi z izidi zdravljenja pokaže stroškovno učinkovitost zdravila in smotrno uporabo sredstev iz zdravstvene blagajne. Med farmakoekonomske analize uvrščamo analizo stroškov in analizo kliničnih ali humanističnih izidov. V analizo stroškov uvršamo stroške zagotavljanja izdelkov in storitev zdravstvenega varstva ne glede na klinične in humanistične izide ter izračun stroškovnega bremena bolezni. Med neposredne medicinske stroške prištevamo: stroške zdravil, stroške priprave zdravila za uporabo, stroške opreme in pripomočkov, stroške nadzora bolnikovega stanja, stroške laboratorijskih preiskav in pregledov, stroške hospitalizacij, stroške obravnave neželenih učinkov in drugo. Poleg neposrednih medicinskih stroškov ločimo še posredne in neotipljive medicinske stroške. Med prve uvrščamo stroške, ki so povezani z zmanjšano produktivnostjo bolnika ali skrbnika, med druge pa kakovost bivanja kot sta bolečina in trpljenje bolnika (39).

Stroški izdelave pripravka pa so:

- materialni stroški,
- stroški dela,
- dodatni stroški.

Med materialne stroške prištevamo porabo zdravila, nosilne raztopine, material za enkratno uporabo ter osebno zaščitno opremo. Stroški dela se nanašajo predvsem na delovni čas. Čas, ki je neposredno vezan na pripravo (pogojen je z obliko aplikacije in lastnostmi snovi) ter čas, ki je posredno povezan s pripravo, in je določen na podlagi standardov kakovosti. Dodatni stroški se nanašajo na interne računovodske postavke in stroške upravljanja (39).

Z namenom zmanjšanja neposrednih medicinskih stroškov je velikega pomena kakovostna in strokovna obravnava bolnika ter njegovega zdravljenja. Osebjem mora biti zato primerno izobraženo in poučeno o načinih zdravljenja ter priprave in aplikacije zdravila. Prav tako pa je potrebno sodelovanje zdravstvenega tima (zdravnik, farmacevt in medicinska sestra), ki lahko vsak s svojim strokovnim znanjem pripomorejo k omenjenemu.

1.9.1 Storitveni sistem vrednotenja lekarniške dejavnosti

V Sloveniji je trenutno veljaven storitveni sistem financiranja lekarniške dejavnosti. Za posamezno pogodbeno leto Ministrstvo za zdravje, Lekarniška zbornica Slovenije in Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije sklenejo Splošni dogovor, ki določa program zdravstvenih storitev in izhodišča za njegovo izvajanje ter oblikovanje cen. Relativno vrednotenje lekarniških storitev temelji na minimalni potrebni izobrazbi izvajalca storitve, povprečno potrebnega časa in relativnega razmerja med izvajalci. Gre za način določanja vrednosti storitev v obliki izračunavanja točkovne vrednosti (27).

Glede na določila Zakona o lekarniški dejavnosti le-ta zavzema splošna opravila, pod katera spadata vročitev in obdelava recepta ali naročilnice, izdelava magistralnih zdravil ter izdelava galenskih zdravilnih pripravkov. Aseptična izdelava pripravka za parenteralno aplikacijo se pri izračunu točk uvršča med magistralne pripravke. Cena magistralnih pripravkov se oblikuje z obračunom vrednosti porabljenih surovin in vrednostjo opravljenih storitev (27).

2 NAMEN DELA

Namen dela je prikaz smotrnega načrtovanja, priprave, izvedbe dajanja zdravila ob zagotavljanju največje kakovosti ter izdelava farmacevtsko-tehnološke in farmakoekonomske ocene takega načina uporabe borteomiba v UKC Ljubljana. V ta namen bomo izvedli raziskavo v lekarni in na KO za hematologijo UKC Ljubljana.

V nalogi bomo:

- poiskali in pregledali mednarodno uveljavljena priporočila, smernice, standarde in nacionalno zakonodajo, ki urejajo ravnanje z nevarnimi zdravilnimi učinkovinami in nevarnimi odpadki;
- predstavili postopke predpisovanja zdravila na oddelku, priprave naročila za izdelavo pripravka, sprejem in obdelavo prejetega naročila v lekarni in dostave na oddelek ter aplikacije zdravila bolniku, vključno z vso pripadajočo dokumentacijo;
- predstavili zahteve za aseptično izdelavo pripravkov za parenteralno aplikacijo, v skladu z dobro proizvodno prakso;
- opisali posamezne korake v postopku priprave injekcij z borteomibom v primeru centralizirane priprave;
- analizirali podatke o dokazovanju kakovosti prostorov, v katerih poteka priprava pripravkov z borteomibom;
- kritično ovrednotili ustreznost prostorov, opreme in postopkov dela glede na najnovejše zahteve smernic dobre proizvodne prakse pri izdelovanju zdravil v lekarnah;
- predstavili farmakoekonomske parametre zdravljenja z borteomibom. In sicer se bomo osredotočili na analizo neposrednih medicinskih stroškov zdravljenja bolnikov z DP z borteomibom. Pri tem bomo upoštevali stroške zdravila, stroške porabljenega materiala pri izdelavi pripravka in aplikaciji pripravka in stroške dela izdelave pripravka. Upoštevali bomo centralizirano izdelavo (izdelava več pripravkov hkrati) v primerjavi z lokalno pripravo (izdelava posameznega pripravka).

3 METODE, MATERIALI

3.1 METODE

3.1.1 Pregled smernic in nacionalne zakonodaje

Z iskanjem elektronskih virov na svetovnem spletu in pisnih publikacij v knjižnicah smo poiskali mednarodno uveljavljena priporočila, smernice, standarde in nacionalno zakonodajo, ki urejajo področje rokovanja z nevarnimi zdravilnimi učinkovinami in z njimi povezanimi odpadki. Opazovali smo dejansko stanje dela v Lekarni UKC na oddelku PCT in ga primerjali z zahtevami nacionalne zakonodaje, smernicami in priporočili. V nadaljevanju naloge smo se osredotočili predvsem na odstopanja od veljavne zakonodaje in podali ustrezne predloge za izboljšavo.

3.1.2 Opis delovnega postopka

Opazovali smo postopke dela na Kliničnem oddelku za hematologijo v UKC Ljubljana, Hematološki ambulanti na Polikliniki in oddelku PCT bolnišnične lekarne v UKC. V dnevni bolnišnici na Polikliniki smo spremljali aplikacijo zdravila. Spremljali smo sprejem in obdelavo naročilnice, pripravo na izdelavo pripravka s protitumorno učinkovino v lekarni in centralizirano izdelavo pripravka ter dostavo izdelanega pripravka iz lekarne na oddelek. Ob tem smo vse korake opisali in navedli spremljajočo dokumentacijo.

Centralizirana izdelava enega ali več pripravkov poteka v bolnišnični lekarni UKC Ljubljana z aseptično metodo dela pod aseptičnimi pogoji dela. Po končani izdelavi vseh pripravkov ali pa posameznega pripravka, ostanek zdravila v viali shranijo. Ker je hranjen pod ustreznimi pogoji ga lahko uporabijo pri izdelavi pripravkov v roku 5 dni. V Sloveniji vsem bolnikom, ki prejemajo terapijo z borteomibom pripravke izdelajo in aplicirajo v UKC Ljubljana, zato ostanek zdravila praviloma vedno uporabijo. Po navodilih proizvajalca je potrebno pri izdelavi pripravka, ki vsebuje učinkovino borteomib, upoštevati delo po aseptičnem postopku. Če bi torej želeli pripravke izdelati na oddelku bolnišnice, torej lokalno, za posameznega bolnika, bi morali zagotoviti aseptične pogoje dela in pri izdelavi upoštevati aseptično metodo. Ker v Sloveniji na oddelkih bolnišnic nimajo ustreznih pogojev, lokalna izdelava pripravka v Sloveniji ne poteka oz. naj ne bi potekala. V nalogi smo si lokalno izdelavo posameznega pripravka postavili kot teoretični model, ki nam je služil za primerjavo s centralizirano izdelavo enega ali več pripravkov.

Lokalna izdelava torej pomeni izdelavo posameznega pripravka pod aseptičnimi pogoji dela, na oddelku bolnišnice, kjer po izdelavi pripravka, ostanek zdravila v viali zavržejo.

3.1.3 Preverjanje mikrobiološke ustreznosti delovnega postopka

Podatke o mikrobiološki čistoti zraka, mikrobiološki čistoti površin in mikrobiološki čistoti »testnih« pripravkov smo zbrali v tabelah in glede na rezultate ustrezno ovrednotili kakovost prostorov, opreme in postopkov dela. Ugotovitve smo primerjali z mednarodno uveljavljenimi smernicami in nacionalno zakonodajo in v primeru odstopanj podali priporočila o izboljšavah.

3.1.4 Vrednotenje in obračun stroškov

Za pridobitev podatkov za izdelavo farmakoekonomske ocene centralizirane priprave zdravila smo izvedli retrospektivno raziskavo porabe borteomiba, za obdobje od oktobra 2010 do marca 2011 v UKC Ljubljana. Na podlagi računalniške evidence smo spremljali porabo zdravila. Pri izračunu prihranka smo za vsak dan naredili analizo pripravljenih raztopin borteomiba. Izračunali smo dejansko porabo zdravila po dnevih (število porabljenih vial) v primeru centralizirane priprave za več bolnikov hkrati in primerjali s predvideno porabo, če bi zdravilo pripravili lokalno za posameznega bolnika. Pri tem smo upoštevali neposredne medicinske stroške, ki so povezani z izdelavo pripravka, hkrati pa upoštevali tudi trajanje priprave.

3.2 MATERIALI

3.2.1 Smernice, priporočila in nacionalna zakonodaja

Smernice za pripravo parenteralnih pripravkov protitumornih učinkovin temeljijo na evropskih smernicah za dobro proizvodnjo prakso (DPP), ki so omenjene že v uvodu. Tam se nahaja tudi seznam aktualne slovenske zakonodaje, ki ureja to področje in opis nekaterih zahtev. V nadaljevanju naloge smo se osredotočili predvsem na odstopanja od veljavne zakonodaje in podali ustrezne predloge za izboljšavo.

3.2.2 Pribor za izdelavo in aplikacijo parenteralnih pripravkov

Pri izdelavi in aplikaciji parenteralnih pripravkov z zdravilnimi učinkovinami se uporablja igle, »spike«, brizge, zaporke, filtre, vsebnike in infuzijske sisteme.

Pribor mora biti:

- sterilen,
- brez pirogenih snovi,
- brez delcev,
- izdelan iz materialov, ki so kompatibilni z zdravilnimi učinkovinami pripravkov
- proizvajalci morajo pisno zagotavljati njegovo kakovost (31, 36, 37, 38, 45).

Pri izdelavi pripravka za parenteralno uporabo, ki vsebuje učinkovino bortezomib potrebujemo: brizgo z luer lock navojem 3 ml (proizvajalca Henke Sass Wolf), injekcijsko iglo z luer lock navojem 1.6 (proizvajalca Tik d.o.o.), zamašek za brizgo z luer lock navojem (Combi-stopper proizvajalca B Braun) in »spike« (Mini-Spike Chemo proizvajalca B Braun).

Pri i.v. in s.c aplikaciji pripravka potrebujemo alkoholne robčke, brizgo z luer lock navojem 3 ml (proizvajalca Henke Sass Wolf). Pri i.v. aplikaciji potrebujemo tudi kateter za intravensko aplikacijo.

3.2.3 Vhodne sestavine za izdelavo parenteralnih pripravkov

Vhodne surovine za izdelavo parenteralnih pripravkov za zdravljenje morajo biti sterilne, brez pirogenih snovi, določene stopnje čistote, določene vsebnosti in določene fizikalno-kemijske stabilnosti. Velja tudi, da moramo za vse izdelke, ki so kancerogene in jih uporabljamo pri izdelavi, imeti varnostni list proizvajalcev (31, 36, 37, 38).

Podatke o učinkovinah in pomožnih sestavinah pridobivamo iz navodil proizvajalcev in strokovne literature in svetovnega spleta.

Zdravilna učinkovina v zdravilu Velcade je bortezomib, v obliki liofiliziranega praška v 3,5-miligramskih vialah.

3.2.4 Pomožne sestavine parenteralnega pripravka

Pomožne sestavine, ki jih lahko uporabljamo pri izdelavi pripravka so: voda za injekcije, 0,9 % sterilna raztopina NaCl, 5% sterilna raztopina glukoze. Kakovost pomožnih sestavin zagotavljajo proizvajalci, kar dokazujejo s certifikati in analiznimi izvidi (31, 36, 37, 38).

Pri izdelavi parenteralne raztopine borteomiba uporabljamo 0,9 % sterilno raztopino NaCl, ki služi kot topilo za raztapljanje liofilizata učinkovine.

3.2.5 Osebna zaščitna oprema

Pri izdelavi se zaposleni poslužujejo dvojnega rokavičenja. Uporabljajo rokavice iz lateksa ali nitrila oziroma kombinacijo obeh. Rokavice so sterilne, nepudrane in hipoalergene, za enkratno uporabo. Rokavice Derma Grip iz nitrila izdeluje podjetje WRP, rokavice iz lateksa pa Shield Scientific. Zaščitno haljo Chemoprotect, ki jo uporablja osebje, izdeluje podjetje Codan. Kapo proizvaja podjetje Kimberly-Clark, polobrazno masko Dräger X-plore V 1730 pa podjetje Dräger.

3.2.6 Računalniški program

V postopku preračunavanja odmerka se na kliničnem oddelku za hematologijo uporablja računalniški program HIPOKRAT, podjetja List d.o.o. V postopku izdelave pripravka v lekarni se uporablja računalniški program CiTera, podjetja Bokosoft d.o.o.

4 REZULTATI

Kraj dela

Spremljali smo delo na oddelku za pripravo citostatične terapije (PCT) v Lekarni Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana, na Kliničnem oddelku za hematologijo interne klinike UKC Ljubljana in na Hematološkem oddelku na Polikliniki.

Oddelek PCT je bil ustanovljen in pričel z delom maja 2000 z namenom, da se vsi parenteralni pripravki za kemoterapijo onkoloških in hematoonkoloških bolnikov UKC Ljubljana, pripravljajo centralizirano, na enem mestu. Za pripravo parenteralnih pripravkov za kemoterapijo so usposobljeni specialist iz oblikovanja zdravil, 4 magistri farmacije in 8 farmacevtskih tehnikov.

4.1 POSTOPEK PREDPISOVANJA IN ZAGOTAVLJANJA PRESKRBE Z ZDRAVILOM S PROTITUMORNO UČINKOVINO V LEKARNI UKC LJUBLJANA

Zdravljenje bolnikov z diseminiranim plazmocitomom je skrbno načrtovano, zato zdravnik pošlje naročilnico za izdelavo pripravka v lekarno že dan ali več vnaprej.

Priporočeni odmerek za zdravljenje DP znaša $1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine bortezomiba. Pri določanju odmerka zdravnik upošteva fizično stanje bolnika in druge sočasne bolezni. Hkrati ob zdravljenju spremlja neželene učinke in odmerek ustrezno prilagaja. Fizično zmogljivost bolnika oceni zdravnik s pomočjo WHO lestvice za ocenjevanje stanja zmogljivosti. Lestvica je sestavljena iz 4 stopenj (0- aktiven, brez znakov bolezni; 1- aktiven/zmanjšana aktivnost in minimalni do zmerni znaki bolezni; 2- ni normalne aktivnosti, vendar lahko skrbi zase in le občasno potrebuje pomoč; 3- potrebna je pogosta pomoč in zdravniška oskrba; 4- nujna hospitalizacija in aktivna terapija, bolnik je močno prizadet) (44). V računalniški program HIPOKRAT zdravnik vnese vse potrebne podatke: ime in priimek bolnika, starost, telesna višina, telesna masa in oceno fizične zmogljivosti. Nato računalniški program upošteva vse informacije in izračuna primeren odmerek za zdravljenje bolnika. Če ima bolnik še druge sočasne bolezni, se zdravnik za vsakega bolnika posebej odloči, kako bo prilagodil shemo zdravljenja. Zahtevke za pripravo

raztopine zdravila pisno poda zdravnik z naročilnim obrazcem. Naročilnica mora biti jasna in vsebovati mora: ime in priimek bolnika, datum rojstva bolnika in sprejemno številko, telesno maso, telesno višino in telesno površino, naziv zdravstvene ustanove, njen oddelek, protokol zdravljenja, ime zdravila oz. učinkovine (INN-ime), obliko in način aplikacije, vrsto nosilne raztopine in njen volumen, želeni čas aplikacije, podpis in žig zdravnika ter datum. Naročilnico nato elektronsko ali fizično posreduje Lekarni UKC Ljubljana, Oddelku za pripravo citostatične terapije (20).

Ko naročilnica pride na oddelek, preverijo ustreznost učinkovin glede na predpisan cikel zdravljenja, odmerek učinkovine glede na telesno površino, kompatibilnost učinkovine z raztopino, ki se uporablja pri izdelavi pripravka in njegovi aplikaciji ter fizikalno-kemijsko stabilnost pripravka. Če je zahtevek nejasno ali pomanjkljivo izpolnjen, oziroma so podatki na njem nepravilni se posvetujejo z zdravnikom, ki je določil terapijo (38).

Če so podatki preverjeni in točni jih iz naročilnice vnesejo v računalniški program, ki na podlagi vpisanega protokola zdravljenja in ciklusa zdravljenja, izpiše celotni potek ciklusa in ga shrani v terapevtski list posameznega bolnika. Iz terapevtskega lista nato vsak tekoči dan na zahtevo osebe, ki je odgovorna za pripravo, izbere potrebne podatke in izpiše v spremni list za izdelavo pripravkov. Računalnik za tekoči dan izpiše spremni list ali delovni plan za pripravo parenteralnih pripravkov, ki vsebujejo citotoksične snovi. Hkrati izpiše tudi izdajnice pripravkov za posamezne naročnike in ustrezne signature za pripravke (38).

Takšen program omogoča spremljanje zdravljenja bolnika, spremljanje izvedenih in odpovedanih ciklusov zdravljenja bolnikov, spremljanje realiziranih naročil ter spremljanje števila izdelanih pripravkov (38).

Pred izdelavo pripravka preverijo ustreznost pogojev in pripravijo delovno področje in delovno opremo (brezprašno biološko varno komoro z vertikalnim laminarnim pretokom absolutno prečiščenega zraka in aparaturo za zataljevanje odpadkov kontaminiranih z nevarnimi učinkovinami) (20, 38).

Pripraviti morajo tudi ustrezen delovni pribor, nosilno raztopino, raztopino za redčenje, topilo in učinkovino (38).

Kot določa zakon vso ustrezno dokumentacijo (naročilnico, spremni list) za vsak izdelan pripravek, hranijo za dobo 5 let (38).

4.2 Opis delovnega postopka centralizirane izdelave pripravka

Delovni proces izdelave pripravka je sestavljen iz več korakov. V začetku se vzpostavi t.i. **faza povezovanja z oddelkom**. V tej fazi se vzpostavi sodelovanje med naročnikom (v našem primeru je to Klinični oddelek za hematologijo) in izdelovalcem parenteralnega pripravka s protitumorno učinkovino (Oddelek za pripravo citostatične terapije). Oddelek PCT je v tej fazi odgovoren zato, da sklene pisni dogovor o sodelovanju, sprejema planirana naročila za posamezne bolnike in hkrati s KO za hematologijo usklajuje termin izdelave pripravkov. V **fazi predpriprave** oddelek PCT preveri izvedljivost naročila, računalniško obdela naročilo, izdela navodila za izdelavo pripravkov s protitumornimi učinkovinami, pripravi plan dela za tekoči dan, pripravi naročilo za surovine in materiale za **potrjena** naročila. Ko je naročilo potrjeno, v skladišču prevzame protitumorno učinkovino in dokumentira ustrezne podatke v spremni list. Sledi **faza priprave**, v kateri se oseba, ki bo izdelovala pripravek ustrezno pripravi na delo. Po vstopu v delovni prostor se preobleče v ustrezno zaščitno opremo in hkrati sledi navodilom za umivanje rok in vstopa v čisto sobo. V čisto sobo je potrebno vnesti ves potreben material za izdelavo pripravka vključno z učinkovinami. Pred izdelavo pripravka preveri ustreznost klimatskih pogojev ter pripravi biološko varno komoro, ustrezno zdravilo (Velcade), topilo (0,9 % raztopino NaCl), ostali material za začetek izdelave pripravka. V **fazi dela** poteka izdelava pripravka s protitumorno učinkovino. V začetku razporedi na delovno površino v biološko varni komori delovni pribor, pripomočke za delo ter vse kar potrebuje za izdelavo pripravka. Sprva pripravi osnovno raztopino, nato pa nadalje izdela parenteralne pripravke za posameznega bolnika (z ustreznim odmerkom). Sledi **faza zaključka** dela v kateri pripravi vse potrebno za izdajo pripravka. Pred izdajo optično pregleda pripravek, ga ustrezno signira (na ovojnino prilepi opozorilo s napisom CITOSTATIK) in zaščiti z zaščitno ovojnino ter ga pripravi na transport. Ostanke osnovne raztopine se lahko shranjujejo v čisti sobi. Za osnovno raztopino bortezumiba velja, da je, če je shranjena v hladilniku in zaščitena pred svetlobo, uporabna še 28 dni. Injekcija pa se lahko zaščitena pred svetlobo v hladilniku shranjuje 5 dni od dneva priprave (19, 48). Ko je pripravek izdelan, oseba, ki je izdelala pripravek, očisti biološko varno komoro in delovne mize ter varno odstrani odpadke, ki so nastali pri izdelavi protitumornega pripravka, v za to

namenjen vsebnik. Po vsem opravljenem delu zapusti čisto sobo ter v računalniškem programu sistematizira podatke o izdelanih pripravkih ter finančno ovrednoti delo. V zadnji fazi, **fazi nadzora kakovosti** se preveri kakovost izdelanega pripravka, izvede se načrtovan mikrobiološki nadzor postopka dela ter načrtuje se nadzor nad zdravstvenim stanjem osebja (32, 33, 34, 35, 38, 41, 42, 47).

V nadaljevanju sledi **opis postopka izdelave injekcij z borteomibom**.

Injekcije so namenjene aplikaciji v različna tkiva ali na različna mesta bolnikovega telesa: v mišico, v veno, v arterijo, pod kožo, v kost, v spinalni kanal, v sečni mehur, v maligni tumor, v oko in podobno (38).

Učinkovina borteomib je v viali v obliki liofilizata.

- Priprava osnovne raztopine borteomiba s koncentracijo 1 mg/ml za i.v. aplikacijo: 3,5 mg liofilizata raztopimo s 3.5 ml 0,9 % sterilne raztopine NaCl brez konzervansa. Pri delu nam je v pomoč brizga iz polipropilena, ustreznega volumna z »luer lock« navojem, »spike« z zračnim filtrom in polipropilenska zaporka z »luer lock« navojem.
- Priprava osnovne raztopine borteomiba s koncentracijo 2,5 mg/ml za s.c. aplikacijo: 3,5 mg liofilizata raztopimo z 1.4 ml 0,9 % sterilne raztopine NaCl brez konzervansa. Pri delu nam je v pomoč brizga iz polipropilena, ustreznega volumna z »luer lock« navojem, »spike« z zračnim filtrom in polipropilenska zaporka z »luer lock« navojem (14, 17, 38).

Priprava osnovne raztopine:

- »spike« omočimo z 0,9 % sterilno raztopino NaCl brez konzervansa,
- v brizgo odmerimo ustrezní volumen topila tako, da konec bata natančno prekrije črto na merilni skali brizge, da je valj brizge napolnjen do vrha in v njem ni zračnih mehurčkov,
- skozi »spike«, ki je zaboden v zaporko vsebnika z liofilizatom, dodamo fiziološko raztopino v vsebnik tako, da 1 ml sterilne fiziološke raztopine dodajamo v vialo 5 sekund. Topilo, ki ostane v »spike-u«, iztisnemo v vialo tako, da v prazno brizgo povlečemo 1 ml zraka in ga potisnemo skozi »spike«. Vialo previdno stresamo, da

se liofilizat raztopi. Tako pripravljeno osnovno raztopino učinkovine uporabimo za izdelavo i.v. ali s.c. injekcije (38).

Kadar izdelujemo več injekcij borteomiba za več bolnikov hkrati velja:

- »spike« zabodemo v zaporse vsebnikov z 0,9 % sterilno raztopino NaCl,
- »spike« zabodemo v zaporse vial, ki vsebujejo liofilizat učinkovine,
- raztopimo liofilizat v vialah,
- začnemo izdelovati injekcije z ustreznimi odmerki učinkovine drugo za drugo (38).

Priprava i.v. in s.c. injekcije:

- v brizgo odmerimo ustrejni volumen osnovne raztopine učinkovine tako, da konec bata natančno prekrije črto na merilni skali brizge ter da je valj brizge napolnjen do vrha in da v njem ni zračnih mehurčkov,
- brizgo zapremo s sterilno zaporko z »luer lock« navojem (38).

4.2.1 Aplikacija zdravila bolniku

Na Hematološkem oddelku Poliklinike smo opazovali in opisali pripravo bolnika na aplikacijo in aplikacijo pripravka. Zapisali smo ves potreben material za aplikacijo in spremljajočo dokumentacijo.

Na hematološkem oddelku prihaja v stik z izdelanim pripravkom večinoma medicinska sestra, občasno tudi zdravnik. Za aplikacijo pripravka bolniku in predhodno pripravo bolnika je odgovorna medicinska sestra.

Bolnik je naročen v ambulantno ob določeni uri. Ob njegovem prihodu ga sprejme medicinska sestra, ki ima že vnaprej pripravljen dnevni raspored dela. Že dan prej sestra sporoči oddelku PCT koliko bolnikov je predvidenih za aplikacijo naslednji dan in kateri bolniki. Oddelek PCT ima podatke o terapiji bolnika vnesene v računalniškem programu, sestra pa za vsakega bolnika prejme naročilnico o terapiji od zdravnika, ki bolnika obravnava. Na naročilnici je napisana terapija in odmerek. Ob sprejemu preverijo identiteto bolnika, mu po navodilih zdravnika odvzamejo kri in jo pošljejo v laboratorij na pregled, ter preverijo krvni pritisk in frekvenco srčnega utripa. Pri pregledu krvne slike so posebno pozorni na število trombocitov in število levkocitov. Če je na dan zdravljenja št.

trombocitov $\leq 30 \times 10^9/l$ ali je ANC (celokupno število nevtrofilcev) $\leq 0,75 \times 10^9/l$, se zdravila ne sme aplicirati. Pred začetkom novega kroga zdravljenja mora biti število trombocitov $\geq 70 \times 10^9/l$ in ANS $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Pri aplikaciji borteomiba se poleg hematoloških neželenih učinkov (NŽU), lahko pojavijo tudi nehematološki učinki zdravila. Pogosto se kot nehematološki NŽU po preteku tretjega cikla zdravljenja pojavijo periferna nevropatija in/ali nevropatska bolečina. Težave se najpogosteje pokažejo kot pekoč občutek v stopalih in nogah. Glede na stopnjo bolečine se odločijo za zmanjšanje odmerka ali prekinitve zdravljenja. V namen zmanjšanja omenjenih nehematoloških NŽU, se uvaja s.c. način aplikacije.

Izvide krvne slike pregledata medicinska sestra in zdravnik. Če je krvna slika ustrezna, sestra pokliče na oddelek PCT, da potrdi izdelavo pripravka za bolnika. V času izdelave pripravka bolnik počaka na oddelku Poliklinike. Več bolnikov je na aplikacijo naročenih skupaj v razmiku nekaj minut. Tako lahko sestra potrdi več naročil hkrati, ter tako omogoči oddelku PCT centralizirano izdelavo vseh pripravkov istočasno. Izdelani pripravek na Hematološki oddelek prinese kurir. Pred aplikacijo sestra optično pregleda izdelani pripravek in signaturo. Ponovno se prepriča, da je izdelani pripravek namenjen bolniku, ki je pripravljen na aplikacijo. Povpraša ga po imenu in pregleda napis na signaturi. Sestre imajo pri delu oblečeno delovno obleko, rokavic ne nosijo. Po aplikaciji zavržejo preostalo prazno injekcijsko brizgo in iglo v zabojnik namenjen za shranjevanje citostatičnih odpadkov.

Pri s.c aplikaciji, mesto aplikacije (mišica roke na nadlahti) razkužijo z alkoholnim robčkom, ter počasi v nekaj sekundah aplicirajo pripravek. Nekateri izmed bolnikov imajo sočasno terapijo z deksametazonom. V tem primeru sestra najprej aplicira deksametazon i.v. po intravenskem katetru in nato pripravi bolnika na s.c. aplikacijo.

Pri i.v. aplikaciji bolniku najprej razkužijo mesto aplikacije (zunanji stran podlahti) in v veno vstavijo intravenski kateter. Najprej aplicirajo zdravilo za premedikacijo (npr. deksametazon). Kateter nato prebrizgajo s fiziološko raztopino in v 2-3 s aplicirajo izdelani pripravek. Po končani aplikaciji zdravila, kateter ponovno prebrizgajo s fiziološko raztopino, da preostalo učinkovino s katetra potisnejo v žilo.

4.3 Rezultati preverjanja mikrobiološke čistote

Preskus sterilnosti vzorcev delovnih površin se opravlja vsak drugi teden v mesecu, preskus sterilnosti vzorcev zraka vsako tromesečje in preskus sterilnosti »testnih« parenteralnih pripravkov vsak dan.

Preglednica III: Rezultati preverjanja mikrobiološke čistote brisov površin odvzetih v delovnem prostoru.

OBVEZNO-kritična mesta	Oktober 2010	November 2010	December 2010	Januar 2011	Februar 2011	Marec 2011
Delovna površina v BVK I-sredina		N	N	N		N
Delovna površina v BVK II- sredina			N	N		N
Površina rokavice osebe, ki asistira	N	N	N	N	N	N
Površina rokavice osebe, ki izdeluje pripravek	N	N	N	N	N	N
ALTERNATIVNA MESTA ODVZEMA						
Delovna površina v BVK I (dno komore pod delovno površino)					N	
Delovna površina v BVK I (ob desnem robu)	N					
Delovna površina v BVK II (dno komore pod delovno površino)					N	
Delovna površina v BVK II (na stiku dna in stranice)		N				
Delovna površina v BVK II (ob levem robu)	N					
Površine jeklenega pladnja v BVK II						N
Delovna površina med BVK I in BVK II (v kotu)	P					

Notranjost hladilnika		N			N	
Plastični pladenj za odlaganje pripravkov v čistem prostoru						N
Površina ovojnine 10 ml brizge v predalu				N		
Površina police v predajni komori-vnos materiala				N		
Površina rumenega zbiralnika za odpadke (pod Pacto Safe-om)					N	
Površina stene pri predajni komori	N					
Površina čaše v BVK I		N				
Skupaj	6	6	4	6	6	6

Legenda:**N- ni prisotnih mikroorganizmov****P- mikroorganizmi so prisotni**

Vedno je potrebno odvzeti 6 vzorcev. Obvezen je odvzem vzorcev na 4 kritičnih mestih: z delovne površine v BVK I-sredina, delovne površine v BVK II-sredina, površine rokavice osebe, ki asistira in površine rokavice osebe, ki izdeluje pripravek. Druga dva vzorca se lahko odvzame na katerem koli od alternativnih mest.

Preglednica IV: Rezultati preverjanja mikrobiološke čistote zraka iz vzorcev zraka.

Mesto odvzema	Oktober 2010	November 2010	December 2010	Januar 2011	Februar 2011	Marec 2011
BVK I		N		N		
BVK II		N		N		
Delovni pult med BVK I in BVK II						
Delovni pult med BVK II in hladilnikom		N				
Sredina čistega prostora				N		
Skupaj		3		3		

Legenda:

N- ni prisotnih mikroorganizmov

P- mikroorganizmi so prisotni

Obvezen je odvzem vzorca zraka v BVK I in BVK II ter na sredini čistega prostora. Alternativni mesti za odvzem sta še delovni pult med BVK I in BVK II ter delovni pult med BVK II in hladilnikom.

Za vzorce zraka velja enako kot za vzorce odvzete iz delovne površine. Če se zgodi, da je kateri od vzorcev pozitiven, je potrebno takoj, ko so znani rezultati ponovno vzeti vzorec na istem mestu in nato ponovno čez teden dni. Če sta rezultata negativna dodatnih ukrepov ni potrebno izvajati.

Rezultati preverjanja mikrobiološke čistote »testnih« pripravkov

Odvzem vzorcev »testnih« pripravkov poteka vsak dan. Prvi teden je vzorec odvzet iz 5 % raztopine glukoze iz 100 ml plastenke v 5 ml brizgo, sledeči teden pa iz 0,9 % raztopine NaCl iz 100 ml plastenke v 5 ml brizgo, pred in po zaključku izdelave parenteralnih pripravkov. V obdobju od začetka oktobra 2010 do zaključka marca 2011 je bilo skupno odvzetih 236 vzorcev. Od tega je bil samo en vzorec pozitiven na prisotnost mikroorganizmov, in sicer vzorec odvzet 5. oktobra. Odvzet je bil iz 100 ml plastenke 0,9 % raztopine NaCl pred pričetkom dela.

4.4 Izračun neposrednih medicinskih stroškov izdelave in aplikacije zdravila

Na podlagi računalniške evidence smo zbrali podatke o porabi borteomiba in te podatke zbrali v tabelah izdelanih v programu Excel. Iz vsote vseh odmerkov v enem dnevu in količino učinkovine (3,5 mg) v 1 viali, smo izračunali dejansko porabo zdravila po dnevih (št. porabljenih vial pri centralizirani pripravi) v primeru centralizirane priprave za več bolnikov hkrati in jo primerjali s porabo, če bi zdravilo pripravili lokalno po aseptičnem postopku za posameznega bolnika (teoretična poraba vial pri lokalni pripravi). Razlika med njima s prištetim dejanskim prihrankom, predstavlja teoretični prihranek zdravila. Prihranek centralizirane priprave pa predstavlja količino zdravila, ki ostane v viali po izdelavi vseh pripravkov po centraliziranem postopku. Sočasno smo izračunali vse neposredne medicinske stroške, ki so povezani z izdelavo pripravka, ter upoštevali časovni vidik priprave.

Sledi pregled mesečne porabe borteomiba in izračun prihranka zdravila, v obliki Excel tabel.

Preglednica V: Poraba borteomiba v mesecu oktobru.

Datum	št. bolnikov/ aplikacij	Σodmerkov (v mg)	porabljeno št. vial pri centralizirani pripravi (v kos)	teoretična poraba vial pri lokalni pripravi (v kos)	teoretični prihranek (v mg)	dejanski prihranek (v mg)
1.okt	4	9,8	3	4	4,2	0,7
4.okt	1	2	1	1	1,5	1,5
5.okt	9	21,1	7	9	10,4	3,4
7.okt	4	9,1	3	4	4,9	1,4
8.okt	6	14,5	5	6	6,5	3
11.okt	3	6,7	2	3	3,8	0,3
12.okt	5	11,9	4	5	5,6	2,1
13.okt	3	6,5	2	3	4	0,5
14.okt	6	13,7	4	6	7,3	0,3
15.okt	2	5,1	2	2	1,9	1,9
18.okt	7	16	5	7	8,5	1,5
19.okt	3	6,6	2	3	3,9	0,4
20.okt	1	2,5	1	1	1	1
21.okt	12	27,6	8	12	14,4	0,4
22.okt	3	6,5	2	3	4	0,5
25.okt	8	17,7	6	8	10,3	3,3
26.okt	7	15,9	5	7	8,6	1,6
27.okt	3	6,5	2	3	4	0,5
28.okt	8	18,2	6	8	9,8	2,8
29.okt	6	13,4	4	6	7,6	0,6
Skupaj	101	231,3	74	101	122,2	27,7

Legenda:

-**št. bolnikov/aplikacij**: pomeni število bolnikov v enem dnevu. Ker je vsakemu bolniku pripravek apliciran samo enkrat je število bolnikov v istem dnevu enako številu aplikacij;

-**Σ odmerkov (v mg)**: je vsota vseh odmerkov predpisanih za bolnike v enem dnevu;

-**porabljeno št. vial pri centralizirani pripravi (v kos)**: ustreza dejanski porabi vial v tistem dnevu, za izdelavo vseh pripravkov;

-**teoretično št. vial pri lokalni pripravi (v kos)**: je število vial, ki bi jih potrebovali, če bi pripravek izdelovali lokalno za vsakega bolnika posebej, pod aseptičnimi pogoji z aseptično tehniko dela;

-teoretični prihranek (v mg): je prihranek učinkovine, če upoštevamo, da bi pripravke izdelali lokalno za vsakega bolnika posebej in za vsakega odprli vialo in na koncu shranili učinkovino, ki ostane v vsaki od vial;

-dejanski prihranek (v mg): je prihranek učinkovine, ki ostane v viali, po centralizirani izdelavi pripravkov za vse bolnike hkrati.

Primer: 1. oktobra so naročeni 4 bolniki, ki jim moramo aplicirati dozo 2,45 mg/ml. Če izdelamo pripravke centralizirano za vse bolnike hkrati, to pomeni, da moramo odpreti 3 viale. Po izdelavi pripravka nam v zadnji viali ostane še 0,7 mg učinkovine, ki jo shranimo. Če bi za vsakega od štirih bolnikov lokalno izdelali pripravek, bi odprli 4 viale. V vsaki viali, bi ostalo še 1,05 mg učinkovine, skupaj 4,2 mg učinkovine, ki bi jo zavrgli. Tako s centralizirano pripravo teoretično prihranimo 4,2 mg učinkovine, dejansko pa 0,7 mg, ki jo uporabimo pri naslednji izdelavi.

Preglednica VI: Poraba borteomiba v mesecu novembru.

Datum	št. bolnikov/ aplikacij	Σodmerkov (v mg)	porabljen št. vial pri centralizirani pripravi (v kos)	teoretična poraba vial pri lokalni pripravi (v kos)	teoretični prihranek (v mg)	dejanski prihranek (v mg)
1.nov	1	1,8	1	1	1,7	1,7
2.nov	8	18,2	6	8	9,8	2,8
3.nov	1	2,5	1	1	1	1
4.nov	5	11,1	4	5	6,4	2,9
5.nov	3	6,9	2	3	3,6	0,1
8.nov	6	12,9	4	6	8,1	1,1
9.nov	3	7,3	3	3	3,2	3,2
10.nov	2	4	2	2	3	3
11.nov	4	8,7	3	4	5,3	1,8
12.nov	3	7,1	3	3	3,4	3,4
15.nov	3	6,3	2	3	4,2	0,7
16.nov	4	7,9	3	4	6,1	2,6
17.nov	2	4	2	2	3	3
18.nov	2	4,3	2	2	2,7	2,7
19.nov	2	4,5	2	2	2,5	2,5
20.nov	1	2	1	1	1,5	1,5
23.nov	2	3,2	1	2	3,8	0,3
24.nov	6	12,4	4	6	8,6	1,6
25.nov	5	10,6	4	5	6,9	3,4
26.nov	1	2	1	1	1,5	1,5
27.nov	3	6,4	2	3	4,1	0,6

29.nov	3	6,3	2	3	4,2	0,7
30.nov	4	8,2	3	4	5,8	2,3
Skupaj	74	158,6	58	74	100,4	44,4

Preglednica VII: Poraba bortezomiba v mesecu decembru.

Datum	št. bolnikov /aplikacij	Σodmerkov (v mg)	porabljeno št. vial pri centralizirani pripravi (v kos)	teoretična poraba vial pri lokalni pripravi (v kos)	teoretični prihranek (v mg)	dejanski prihranek (v mg)
1.dec	3	6,3	2	3	4,2	0,7
2.dec	3	6,3	2	3	4,2	0,7
3.dec	2	4,8	2	2	2,2	2,2
4.dec	2	4,3	2	2	2,7	2,7
6.dec	1	2	1	1	1,5	1,5
7.dec	8	17,3	5	8	10,7	0,2
8.dec	2	4,2	2	2	2,8	2,8
9.dec	1	2,3	1	1	1,2	1,2
10.dec	6	13,9	4	6	7,1	0,1
11.dec	1	2,2	1	1	1,3	1,3
13.dec	2	4,5	2	2	2,5	2,5
14.dec	8	16,4	5	8	11,6	1,1
15.dec	2	4	2	2	3	3
16.dec	6	13,1	4	6	7,9	0,9
17.dec	6	13,3	4	6	7,7	0,7
20.dec	5	10,8	4	5	6,7	3,2
21.dec	3	5	2	3	5,5	2
23.dec	11	24,8	8	11	13,7	3,2
24.dec	4	8,7	3	4	5,3	1,8
26.dec	2	4,6	2	2	2,4	2,4
27.dec	7	15,4	5	7	9,1	2,1
28.dec	4	10,4	3	4	3,6	0,1
29.dec	1	2	1	1	1,5	1,5
30.dec	8	17,9	6	8	10,1	3,1
31.dec	5	12,8	4	5	4,7	1,2
Skupaj	103	227,3	77	103	133,2	42,2

Preglednica VIII: Poraba bortezomiba v mesecu januarju.

Datum	št. bolnikov /aplikacij	Σ odmerkov (v mg)	porabljeno št. vial pri centralizirani pripravi (v kos)	teoretična poraba vial pri lokalni pripravi (v kos)	teoretični prihranek (v mg)	dejanski prihranek (v mg)
2.jan	2	4,7	2	2	2,3	2,3
3.jan	6	14,8	5	6	6,2	2,7
4.jan	7	16	5	7	8,5	1,5
6.jan	8	18,3	6	8	9,7	2,7
7.jan	6	14	4	6	7	0
9.jan	2	4,1	2	2	2,9	2,9
10.jan	6	13,7	4	6	7,3	0,3
11.jan	6	12,4	4	6	8,6	1,6
12.jan	1	2	1	1	1,5	1,5
13.jan	10	24,2	7	10	10,8	0,3
14.jan	4	8,4	3	4	5,6	2,1
16.jan	1	1,7	1	1	1,8	1,8
17.jan	6	14,1	5	6	6,9	3,4
18.jan	9	19,3	6	9	12,2	1,7
20.jan	9	21,7	7	9	9,8	2,8
21.jan	5	12,3	4	5	5,2	1,7
24.jan	7	15,8	5	7	8,7	1,7
25.jan	8	16,3	5	8	11,7	1,2
26.jan	1	2	1	1	1,5	1,5
27.jan	7	15,1	5	7	9,4	2,4
28.jan	4	9,9	3	4	4,1	0,6
29.jan	1	2,4	1	1	1,1	1,1
31.jan	3	6,2	2	3	4,3	0,8
Skupaj	119	269,4	88	119	147,1	38,6

Preglednica IX: Poraba bortezomiba v mesecu februarju.

Datum	št. bolnikov /aplikacij	Σ odmerko v (v mg)	porabljeno št. vial pri centralizirani pripravi (v kos)	teoretična poraba vial pri lokalni pripravi (v kos)	teoretični prihranek (v mg)	dejanski prihranek (v mg)
1.feb	6	10,6	4	6	10,4	3,4
3.feb	11	24,7	8	11	13,8	3,3
4.feb	4	8,2	3	4	5,8	2,3
5.feb	1	2,5	1	1	1	1
6.feb	1	2,5	1	1	1	1
7.feb	11	21,7	7	11	16,8	2,8

9.feb	3	6,3	2	3	4,2	0,7
10.feb	10	24	7	10	11	0,5
11.feb	3	5,9	2	3	4,6	1,1
12.feb	1	2,3	1	1	1,2	1,2
13.feb	2	4,8	2	2	2,2	2,2
14.feb	3	5,9	2	3	4,6	1,1
15.feb	7	13,8	4	7	10,8	0,2
16.feb	1	2,3	1	1	1,2	1,2
17.feb	7	14,5	5	7	10	3
18.feb	2	5,2	2	2	1,8	1,8
20.feb	1	2,3	1	1	1,2	1,2
21.feb	6	12,5	4	6	8,5	1,5
22.feb	9	17,4	5	9	14,1	0,1
23.feb	1	2	1	1	1,5	1,5
24.feb	9	20,4	6	9	11,1	0,6
25.feb	2	5,7	2	2	1,3	1,3
28.feb	3	7,2	3	3	3,3	3,3
Skupaj	104	222,7	74	104	141,4	36,3

Preglednica X: Poraba bortezomiba v mesecu marcu.

Datum	št. bolnikov /aplikacij	Σ odmerkov (v mg)	porabljeno št. vial pri centralizirani pripravi (v kos)	teoretična poraba vial pri lokalni pripravi (v kos)	teoretični prihranek (v mg)	dejanski prihranek (v mg)
1.mar	7	12,4	4	7	12,1	1,6
3.mar	4	9,3	3	4	4,7	1,2
4.mar	5	11,5	4	5	6	2,5
7.mar	3	7,3	3	3	3,2	3,2
8.mar	7	12,4	4	7	12,1	1,6
9.mar	1	2	1	1	1,5	1,5
10.mar	8	18,6	6	8	9,4	2,4
11.mar	6	13,5	4	6	7,5	0,5
14.mar	4	8,5	3	4	5,5	2
15.mar	8	15,1	5	8	12,9	2,4
17.mar	10	23,3	7	10	11,7	1,2
18.mar	6	13,9	4	6	7,1	0,1
21.mar	5	10,9	4	5	6,6	3,1
22.mar	5	9,7	3	5	7,8	0,8
23.mar	2	4,3	2	2	2,7	2,7
24.mar	9	19,9	6	9	11,6	1,1
25.mar	4	8,9	3	4	5,1	1,6
26.mar	1	2,7	1	1	0,8	0,8

28.mar	3	6,8	2	3	3,7	0,2
29.mar	7	13,4	4	7	11,1	0,6
30.mar	1	2,3	1	1	1,2	1,2
31.mar	7	17	5	7	7,5	0,5
Skupaj	113	243,7	79	113	151,8	32,8

Preglednica XI: Pregled porabe borteomiba od oktobra 2010 do marca 2011

Datum	št. bolnikov/ aplikacij	Σ odmerkov (v mg)	porabljen št. vial pri centralizirani pripravi (v kos)	teoretična poraba vial pri lokalni pripravi (v kos)	teoretični prihranek (v mg)	dejanski prihranek (v mg)
Oktober	101	231,3	74	101	122,2	27,7
November	74	158,6	58	74	100,4	44,4
December	103	227,3	77	103	133,2	42,2
Januar	119	269,4	88	119	147,1	38,6
Februar	104	222,7	74	104	141,4	36,3
Marec	113	243,7	79	113	151,8	32,8
Skupaj	614	1353	450	614	796,1	222

Iz preglednic III-IX, je razvidno, da so v obdobju od začetka oktobra 2010 do konca marca 2011 po naročilu KOH, na oddelku PCT iz vial z borteomibom izdelali 614 pripravkov za parenteralno uporabo, za skupno 67 bolnikov z diagnozo DP.

Pri izračunu neposrednih medicinskih stroškov (preglednica XII–XV) smo upoštevali stroške zdravila, stroške materiala za pripravo in aplikacijo zdravila ter stroške osebja. Stroškov osebne zaščitne opreme nismo vključili, saj jo je potrebno porazdeliti med vse pripravke izdelane ob enem vstopu v čisti prostor. Izračunali smo povprečne stroške izdelave za 1, 3 ali 6 pripravkov pri centralizirani in lokalni izdelavi.

Preglednica XII: Prikaz povprečnih stroškov materiala za izdelavo 1, 3 in 6 pripravkov, z odmerkom 2,2 mg pri centralizirani pripravi.

Material	Strošek v EUR (z DDV)		
	1 pripravek	3 pripravki	6 pripravkov
Brizga z luer lock navojem 3ml	0,21	0,63	1,26
Injekcijska igla z luer lock navojem 1.2 (rdeča)	0,15	0,15	0,15
Zamašek za brizgo z luer lock navojem	0,04	0,12	0,24
Spike	0,70	0,70	0,70
Topilo- 100 mL 0,9 % raztopina NaCl	0,71	0,71	0,71
Signatura-galenska rdeča	0,16	0,48	0,96
Etikete - polietilenske 58 X 43 mm na kolutu	0,02	0,06	0,12
Folija za tisk – polietilen 64 X 74 mm	0,01	0,03	0,06
Skupaj	2,00	2,90	4,20

V tabeli XII smo izračunali povprečne stroške materiala. V stroške smo vključili tudi stroške materiala, ki ga porabimo za signiranje pripravka.

Preglednica XIII: Prikaz povprečnih stroškov materiala za izdelavo 1, 3 in 6 pripravkov, z odmerkom 2,2 mg pri lokalni pripravi.

Material	Strošek v EUR (z DDV)		
	1 pripravek	3 pripravki	6 pripravkov
Brizga z luer lock navojem 3ml	0,21	0,63	1,26
Injekcijska igla z luer lock navojem 1.2 (rdeča)	0,15	0,45	0,9
Zamašek za brizgo z luer lock	0,04	0,12	0,24

navojem			
Spike	0,70	2,1	4,2
Topilo- 100 mL 0,9 % raztopina NaC	0,71	2,13	4,26
Signatura-galenska rdeča	0,16	0,48	0,96
Etikete - polietilenske 58 X 43 mm na kolutu	0,02	0,06	0,12
Folija za tisk – polietilen 64 X 74 mm	0,01	0,03	0,06
Skupaj	2,00	6,00	12,00

Preglednica XIV: Prikaz povprečnih stroškov zdravila za izdelavo 1, 3 in 6 pripravkov, z odmerkom 2,2 mg za centralizirano in lokalno pripravo.

Zdravilo	Strošek v EUR (z DDV) za 1 pripravek		Strošek v EUR (z DDV) za 3 pripravke		Strošek v EUR (z DDV) za 6 pripravkov	
	Centralizira na priprava	Lokalna priprava	Centralizira na priprava	Lokalna priprava	Centralizira na priprava	Lokalna priprava
Velcade viala 3,5 mg	756,79	1203,98	2270,36	3611,94	4540,72	7223,88

V preglednici XIV smo primerjali stroške izdelave 1, 3 in 6 pripravkov pri lokalni in centralizirani pripravi. Ker pri lokalni pripravi ostanek po izdelavi pripravka zavržemo, predstavlja strošek izdelave enega pripravka cela viala, pri centralizirani izdelavi pa predstavlja strošek le tolikšen del kot je dejansko porabimo pri izdelavi.

Preglednica XV: Prikaz stroškov dela za izdelavo 1, 3 in 6 pripravkov z odmerkom 2,2 mg pri centralizirani pripravi.

Št. točk	Stroški v EUR (z DDV) za 1 pripravek	Stroški v EUR (z DDV) za 3 pripravke	Stroški v EUR (z DDV) za 6 pripravkov
9,42	11,40		
27,56		27,56	
42,82			51,81

Pri obračunu stroškov dela je predvsem čas vstopa in priprave vstopa v čisti prostor tisti, ki se z večanjem števila izdelanih pripravkov ne povečuje. Pri lokalni pripravi, izdelujemo posamezen pripravek, zato se cena stroškov dela pri izdelavi 3 oz. 6 pripravkov, poveča za 3 oz. 6 krat glede na ceno izdelave 1 pripravka. Torej 34,2 EUR za 3 pripravke in 68,4 EUR za 6 pripravkov.

Preglednica XVI: Prikaz povprečnih stroškov materiala, zdravila in dela za 1, 3 in 6 pripravkov, z odmerkom 2,2 mg.

	Stroški centralizirane priprave v EUR (z DDV)			Stroški lokalne priprave v EUR (z DDV)		
	1 pripravek	3 pripravki	6 pripravkov	1 pripravek	3 pripravki	6 pripravkov
Material	2,00	2,90	4,20	2,00	6,00	12,00
Zdravilo	756,79	2270,36	4540,72	1203,98	3611,94	7223,88
Delo	11,40	27,56	51,81	11,40	34,20	68,40
Skupaj	770,19	2300,82	4596,73	1217,38	3652,14	7304,28

Iz tabele XVI je razvidno, da centralizirana izdelava enega pripravka v primerjavi z lokalno izdelavo posameznega pripravka, pomeni velik prihranek stroškov, predvsem na račun prihranka zdravila. Dodatno pa pri centralizirani izdelavi dodatno prihranimo še, če izdelamo več pripravkov hkrati, na račun stroškov materiala in dela.

5 RAZPRAVA

Ob pregledu smernic, priporočil, zahtev in slovenske zakonodaje za področje aseptične izdelave parenteralnih pripravkov s protitumornim učinkom in primerjavo izvajanja le-teh v Lekarni UKC, nismo zasledili večjih odstopanj. Možnosti za izboljšavo ostajajo, odvisne so predvsem od želja in potreb naročnika (KO za hematologijo) in strategije razvoja ter finančnih zmožnosti. Z večanjem naročil, se povečuje število izdelanih pripravkov, povečuje se potreba po številu zaposlenih in večanju prostorov.

Osebe, ki rokujejo z zdravilom Velcade so pred pričetkom dela ustrezno usposobljene in poučene o citotoksičnih lastnostih zdravila. Zaposleni enkrat letno opravljajo preizkus znanja s področja nevarnih kemikalij in varnega ravnanja s področja citostatikov, na vsaki 2 leti pa imajo predpisan obvezen zdravniški pregled, v skladu s slovensko zakonodajo. Zaradi pomanjkanja kadra, ter strukture zaposlenih občasno v neposreden stik s citotoksičnimi spojinami pridejo tudi ženske v rodni dobi, kar zakonodaja sicer odsvetuje. V izogib temu, bi bilo smiselno povečanje kadrovske zmogljivosti oz. prestrukturiranje v takšni smeri, da bi pri izdelavi protitumornih pripravkov sodelovali moški ter ženske izven rodne dobe.

Delavci, ki izdelujejo pripravke s citotoksično učinkovino, imajo na voljo zahtevano zaščitno opremo in jo tudi dosledno uporabljajo. Za izdelavo pripravkov z aseptičnim postopkom uporabljajo sterilne zaščitne halje za enkratno uporabo, ki so dolge (segajo krepko čez kolena), zaprte do vratu, imajo dolge rokave in tesno prilegajoče manšete na rokavih. Izdelane so iz polietilena in zato nudijo manjšo udobnost nošenja zaposlenim kot halje iz tekstilnih materialov. Halje za enkratno uporabo so manj ekonomične in okolju manj prijazne, hkrati pa se pri haljah iz tekstilnih materialov pogosto pojavi težava pri čiščenju in odstranjevanju kontaminacije ter varnosti pralnega osebja. Za zaščito rok se poslužujejo dvojnega rokavičenja. Uporabljajo rokavice za enkratno uporabo, ki so sterilne, nepudrane in hipoalergene iz nitrila ali lateksa, kar ustreza tudi zahtevam oz. priporočilom zapisanim v varnostnem listu za učinkovino borteomib. Pri uporabi rokavic iz lateksa je zaradi morebitne alergije nanj, priporočljiva uporaba nepudranih rokavic z nizko koncentracijo proteinov. Na voljo imajo več različnih velikosti v barvi kože. Ustreznejša bi bila kombinacija z barvnimi rokavicami, ki omogočajo boljšo vidnost poškodb rokavic in nošenje bombažnih spodnjih rokavic, ki omogočajo udobnejšo

uporabo. Priporočila narekujejo menjavo rokavic po 30 minutah dela, zaposleni pa rokavice menjujejo na eno uro. Čas menjave rokavic je za 30 minut podaljšan, od časa, ki ga priporočajo smernice.

Odpadke, ki nastajajo pri delu v skladu z zakonodajo odstranjujejo v aparaturo za odstranjevanje odpadkov. Ko je vsebnik poln ga zaprejo, ustrezno signirajo in hranijo v skladišču za nevarne odpadke do odvoza, kakor veleva Uredba o ravnanju z odpadki. Zaposleni se držijo tudi pravila izogibanja nastajanja odpadkov.

Ustrezno nadzirajo tudi postopek dela. Poleg že omenjenih mikrobioloških preverjanj, po izdelavi opravijo optični pregled videza pripravka, optični pregled označevanja izdelanega pripravka in pregled skladnosti naročila in izdelanega pripravka. Med samo izdelavo optično preverjajo identiteto učinkovine ter točnost in natančnost odmerjanja učinkovine.

Smernice v vsebini navajajo priporočila glede prostorske opreme prostora za izdelavo aseptičnih pripravkov. Ker oseba, ki pripravek izdeluje, sedi dalj časa, je priporočljiva uporaba ustreznega ergonomskega sedeža. V Lekarni še niso zagotovili ustreznih sedežev v prostoru za aseptično izdelavo. Smernice priporočajo tudi zagotovitev dostopa dnevne svetlobe v prostor za izdelavo pripravkov, kar pa zaradi postavitve celotne Lekarne UKC, ni omogočeno.

5.1 Rezultati preverjanja mikrobiološke čistote

Parenteralni pripravek se lahko kontaminira z delci snovi ali drugimi delci, z mikroorganizmi in s pirogenimi snovmi. Do kontaminacije pripravka lahko pride na več mestih: v postopku izdelave, v postopku shranjevanja in transporta ter v postopku aplikacije pripravka. Vzroki kontaminacije so različni. Nekateri izmed njih pa so: uporaba kontaminiranih vhodnih snovi in pribora za delo, zanemarjanje aseptičnega postopka izdelave parenteralnih pripravkov, zanemarjanje izvajanja mikrobiološkega nadzora pogojev izdelave, uporaba kontaminiranega pribora za aplikacijo ter zanemarjanje izvajanja mikrobiološkega nadzora pogojev aplikacije parenteralnega pripravka. Izvori kontaminacije parenteralnega pripravka z mikroorganizmi so sledeči: delovni prostor, delovna oprema, delovni pribor, vhodne snovi in stična ovojnina, nepravilnosti v delovnem postopku, osebje, osebna zaščitna oprema ipd. (38).

Analizo vzorcev opravlja Inštitut za mikrobiologijo, laboratorij za bolnišnično higieno in urgentne mikrobiološke preiskave.

Ob odvzemu vzorcev je potrebno v dvojniku izpolniti spremni list.

V začetku leta si osebje pripravi plan odvzema brisov in zraka, v katerem predvidijo datum odvzema vzorcev in mesto odvzema vzorcev. Ključna mesta za odvzem vzorcev so bila določena na predlog oseb, ki pripravke izdeluje, saj najbolje vedo katera so kritična mesta.

Pred samim odvzemom je potrebno naročiti pribor za odvzem brisov (epruvete s hranljivo podlago in paličico za jemanje vzorca) in petrijevke s krvnim agarjem.

Pri preverjanju ustreznosti prostorov smo se osredotočili na pregled rezultatov preverjanja mikrobiološke čistote zraka in delovnih površin. Pri preverjanju ustreznosti izdelanih pripravkov, pa na rezultate preverjanja mikrobiološke čistote »testnih pripravkov«. Od skupno 34 odvzetih brisov vzorcev odvzetih iz delovnih površin v šestih mesecih je bil eden pozitiven, kar predstavlja slabe 3 %. Od skupno 6 odvzetih vzorcev zraka v istem obdobju, so bili vsi negativni. Od odvzetih vzorcev »testnih pripravkov«, ki jih testirajo dnevno, je bil v šestmesečnem obdobju pozitiven samo eden. Vsi vzorci so bili odvzeti v skladu s priporočili, vzorci »testnih pripravkov« pa celo pogosteje, kot je to priporočeno. Odvzeti so namreč dnevno, smernice pa narekujejo odvzem vsaki drugi teden v mesecu. Ob pozitivnem rezultatu, ustrezno ukrepajo in jemljejo vzorce tako dolgo, da odkrijejo vzrok kontaminacije oz. da je rezultat brisa negativen.

Oktobra je bil vzorec, odvzet na delovni površini med BVK I in BVK II v kotu, pozitiven na Staphylococcus- pozitiven na koagulazo. Kadar je kateri od vzorcev pozitiven, se takoj, ko so rezultati znani odvzame še en vzorec na istem mestu in pošlje v analizo, odvzem vzorca se ponovi še teden dni pozneje. Če je rezultat negativen, ne izvajamo nobenih ukrepov. V nasprotnem primeru pa je potrebno odkriti vzrok kontaminacije in izvesti ustrezne ukrepe. Ob nadaljnji analizi odvzet vzorec je bil negativen, dodatnih ukrepov ni bilo potrebno izvajati.

Za vzorce zraka velja enako kot za vzorce odvzete iz delovne površine. Če se zgodi, da je kateri od vzorcev pozitiven je potrebno takoj, ko so znani rezultati ponovno vzeti vzorec na istem mestu in nato ponovno čez teden dni. Če sta rezultata negativna dodatnih ukrepov ni potrebno izvajati.

Tudi za vzorce »testnih« pripravkov velja, da je potrebno ob pojavu pozitivnega vzorca takoj, ko se znani rezultati, ponovno odvzeti vzorec. Vendar se v tem primeru odzame dva vzorca pred in dva po izdelavi pripravkov. Potrebno je ugotoviti vzrok kontaminacije.

5.2 Izračun neposrednih medicinskih stroškov izdelave in aplikacije zdravila

Pripravek, ki vsebuje učinkovino bortezomib je potrebno izdelati z aseptično metodo pod aseptičnimi pogoji dela. Za zagotovitev teh pogojev je potrebno upoštevati vse smernice, navodila in zakonodajo, ki je opisana v nalogi, vključno z vso ustrezno opremo. Izdelava bi torej lahko potekala na oddelkih bolnišnic po Sloveniji (lokalno), če bi zagotovili ustrezne pogoje dela. Glede na naše rezultate računanja stroškov, smo ugotovili tudi, da lokalna izdelava pripravka, ne bi bila smotrna, saj bi s tem povečali neposredne medicinske stroške zdravljenja bolnikov z diseminiranim plazmocitomom.

Za vsakega bolnika so izdelali v povprečju 9,1 pripravka. Večina izdelanih pripravkov 589 je bilo namenjenih za i.v. aplikacijo, 25 pa je bilo namenjenih s.c. aplikaciji. Kot je omenjeno že v uvodu, je s.c. aplikacija nov, poskusen način zdravljenja, saj naj bi prinašala manj neželenih učinkov, predvsem naj bi se znižal delež bolnikov, pri katerih se kot neželeni učinek pojavlja periferna nevropatija.

Povprečen apliciran odmerek je bil 2,2 mg/ml, najnižji je bil 1,2 mg/ml, najvišji pa 3,0 mg/ml. Največje število pripravkov, ki so jih izdelali v enem dnevu je bilo 12, najmanj pa 1 pripravek. Povprečno so na dan izdelali 4,5 pripravka.

Po predhodnem dogovoru med naročnikom (KO za hematologijo) in PCT so se v namen zmanjševanja stroškov priprave dogovorili, da bodo, če bo mogoče uskladiti dneve prejemanja terapije med bolniki, in tako v enem dnevu naročili na aplikacijo čim večje število bolnikov. Tako bodo uskladili termine aplikacije, ki je določena z izbranim ciklusom (1., 4., 8. in 11. dan), med čim večjim številom bolnikov, saj morajo vsi slediti takšni shemi zdravljenja.

Iz vsote vseh odmerkov in količine učinkovine v eni viali (3,5 mg) smo preračunali, kakšna bi bila poraba vial, če bi vedno porabili celotno količino učinkovine v viali (1353/3,5). Poraba vial ob porabi celotne količine učinkovine je 387 vial. Če bi upoštevali, da po koncu izdelave vseh pripravkov v tistem dnevu preostanek zdravila v viali zavržemo, kot je navedeno v SmPC-ju, bi v tem obdobju porabili 450 vial. (npr. v enem dnevu naredimo pripravke za 8 bolnikov s koncentracijo 2,2 mg, pri tem porabimo 6 vial, skupno pa nam ostane še 3,4 mg učinkovine, ki jo moramo zaradi navodil SmPC-ja zavreči). Po podatkih, ki smo jih dobili na oddelku PCT so v obdobju od oktobra 2010 do marca 2011 porabili 402 vial, za skupno 614 aplikacij. Izračunali smo tudi, da bi v tem obdobju pri lokalni

izdelavi pripravkov porabili 614 vial, če bi za vsakega bolnika pri izdelavi pripravka za aplikacijo zdravila, odprli novo vialo.

Ker je izdelana osnovna raztopina v viali pri ustreznih pogojih uporabna še pet dni, lahko ostanek v viali po izdelavi pripravka uporabimo za pripravo odmerka za naslednjega bolnika, če ta pride na terapijo v roku 5 dni. Na oddelku PCT, kjer poteka centralizirana izdelava pripravkov, ostanek zdravila v viali ustrezno shranijo in ga uporabijo v naslednjih 5 dneh, kar je ob terapijski shemi zdravljenja možno, saj bolniki prihajajo na zdravljenje v razmaku 3-4 dni. Na takšen način so po naših izračunih privarčevali 48 vial (450 vial - 402 viali) v šestmesečnem obdobju, kar glede na ceno zdravila Velcade, znaša 57.791,04 EUR. Če pa bi izdelali pripravek lokalno, za vsakega bolnika posebej, bi potrebovali 614 vial. Pri lokalni izdelavi bi namreč ostanek učinkovine po izdelavi zavrgli. Če od tega odštejemo dejansko porabo 402 vial, vidimo, da so v tem obdobju s centralizirano izdelavo pripravkov privarčevali, 212 vial zdravila, kar pomeni 255.243, 76 EUR v šestih mesecih. Pri obračunu dela upoštevamo vrednost interne točke UKC Ljubljana, ki je na dan izračuna 19.7. znašala 1,21. Interna točka se uporablja za potrebe interne realizacije UKC. Vrednost točke, ki je določena s strani zavarovalnice pa je na dan 19.7. znašala 2,96. Pri računanju smo upoštevali vrednost interne točke UKC. Če bi pri računanju uporabili vrednost točke določene s strani zavarovalnice, bi bili izračunani prihranki pri izračunu stroškov dela še višji. Vrednost interne točke 1,21 pomnožimo s številom točk, ki ustrezajo aseptični izdelavi pripravka s protitumorno učinkovino. Število točk se preračuna iz časovnega normativa.

Časovna razporeditev pri aseptični tehniki dela (za preračun točk):

- 5 minut za pripravo in postavitve materiala v BVK,
- 5 minut za pripravo osnovne raztopine,
- 5 minut za izdelavo pripravka,
- 5 minut za odstranjevanje odpadkov ter ostali material iz komore,
- 5 minut za signiranje, zaščito in pripravo na transport.

Za osnovno delo potrebujemo okvirno 25 minut časa. K temu je potrebno dodati še dodatnih 10 minut časa za vstop in izstop iz prostora priprave. Tako končni čas priprave znaša 35 minut. Če istočasno izdelujemo več pripravkov se seveda poveča čas za izdelavo pripravka in na določeno število pripravkov, tudi čas priprave osnovne raztopine. Nekaj več minut nam vzame tudi signiranje pripravkov, njihova zaščita in priprava na transport,

vendar je časovni prihranek vstopa in izstopa iz prostora, priprava in postavitve materiala in odstranjevanje odpadkov ter materiala iz komore velik. Tako za izdelavo enega pripravka porabimo v celoti približno 35 minut, za izdelavo treh pripravkov približno 50 minut in pri izdelavi 6 pripravkov približno 70 minut. Če bi izdelovali vsak pripravek posebej bi za 6 pripravkov potrebovali 210 minut, kar je 140 minut ali 2,3 ure dlje. Če primerjamo izdelavo 1 pripravka centralizirano in lokalno, opazimo, da s centralizirano izdelavo 1 pripravka prihranimo 447,19 EUR, pri pripravi 3 pripravkov 1351,32 EUR in pri izdelavi 6 pripravkov 2707,55 EUR. Največ prihranka gre na račun surovine in sicer: pri izdelavi 1 pripravka 447,19 EUR (100 % prihranka je na račun surovine), 1341,58 EUR pri izdelavi 3 pripravkov (99,3 % prihranka gre na račun surovine) in pri izdelavi 6 pripravkov 2683,15 EUR (99,1 % prihranka na račun surovine).

6 SKLEPI

V nalogi smo s pregledom mednarodno uveljavljenih smernic in nacionalne zakonodaje ter primerjavo z načinom in organizacijo dela v Lekarni UKC Ljubljana, na Oddelku za pripravo citostatične terapije, ugotovili, da centralizirana izdelava parenteralnega pripravka z učinkovino bortezomib, poteka v skladu s priporočili in zakoni. Ugotovili smo manjša odstopanja od nekaterih priporočil in predlagali ustrezne rešitve.

Z analizo rezultatov mikrobiološke čistote odvzetih brisov delovnih površin, zraka in »testnih« pripravkov smo potrdili kakovost delovnih prostorov in ustreznega delovnega postopka aseptične izdelave pripravka za parenteralno aplikacijo.

V nalogi smo ugotovili tudi, da centralizirana izdelava pripravkov, ki poteka pod aseptičnimi pogoji z aseptično tehniko dela prinaša racionalizacijo neposrednih medicinskih stroškov izdelave pripravkov v primerjavi z lokalno izdelavo pripravkov, ki poteka pod aseptičnimi pogoji z aseptično tehniko dela. V nadalje bi bilo smiselno ugotoviti ali se pri tem spreminjajo tudi posredni medicinski stroški zdravljenja in na kakšen način.

7 VIRI

1. Andolšek D. Bolezni krvi in krvotvornih organov. Interna medicina, glavni uredniki Kocjančič A, Mravlje F, Štajer D. Littera picta, 3. Izdaja, Ljubljana, 2005: 1261-1266
2. Mlakar U, Andoljšek D, Fikfak N, Glaser M, Grat M, Grmek-Zemljič T., Preložnik-Zupan I, Pretnar J, Zver S. Smernice za odkrivanje in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma. Zdrav. vestnik 2006; 75: 3-8.
3. Incidenca raka v Sloveniji 2006, Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2009.
4. <http://www.multiplemyeloma.org>
5. Greipp PR, San Miguel J, Fonseca R, Avet-Loiseau H, Jacobson JL, Rasmussen E, et al. Development of an international prognostic index (IPI) for Myeloma: report of the international Myeloma working group. Haematol J 2003; 4(1): 42-5.
6. Mlakar U. Dopolnitev smernic za odkrivanje in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma 2009.
dostopno:
http://www.hematologija.org/sreclanja.php?subaction=showfull&id=1242216870&archive=&start_from=&ucat=2&
7. Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults. Report on the second myelomatosis trial after five years of follow-up. Br J Cancer 1980;42: 813-22.
8. Harousseau JL, Attal M, Facon T, Moreau P. Is double autograph the standard of care. Haematologica 2005, 90 (1): 19-20.
9. Štrukelj B, Kos J. Biološka zdravila: od gena do učinkovine. SFD, Ljubljana, 2007: 7-12.
10. Kos J. Biološka zdravila pri raku. Farm. vestnik 2009; 60: 63-64.
11. Pichereau C, Allary C. Therapeutic peptides under the spotlight. Eur BioPharm Rev, Winter 2005.
Dostopno:
<http://www.bionest.com/publications/TherapeuticPeptides.pdf>
12. Demartino GN, Slaughter CA. The Proteasome, a novel protease regulated by multiple mechanisms. J Biol Chem 1999; 274(32): 22123-22126.

Dostopno:

<http://www.jbc.org/content/274/32/22123.long>

13. Adams J, Palombella VJ, Sausville EA, Johnson J, Destree A, Lazarus DD, Maas J, Pien CS, Prakash S, Elliot PJ. Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Res* 1999; 59, 2615-2622.

Dostopno:

<http://cancerres.aacrjournals.org/content/59/11/2615.full.pdf>

14. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Velcade®, Janssen-Cilag International.
15. Kropff M, Bisping G, Wenning D, Berdel WE, Kienast J. Proteasome inhibition in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1623-1639.
16. Roccaro AM, Hideshima T, Richardson PG, Russo D, Ribatti D, Vacca A, Dammaco F, Anderson KC. Bortezomib as an antitumor agent. *Curr Pharm Biotechnol* 2006, 7: 441-448.
17. Cancer Drug Manual, Appendix 8: Chemotherapy Preparation and Stability Chart, BC Cancer Agency, Version 2, revid. Jul. 2011.

Dostopno:

http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/EF3EB596-EF59-4EC8-B3CF-01AAE76678C1/51935/Bortezomib_monograph_5July2011interim.pdf

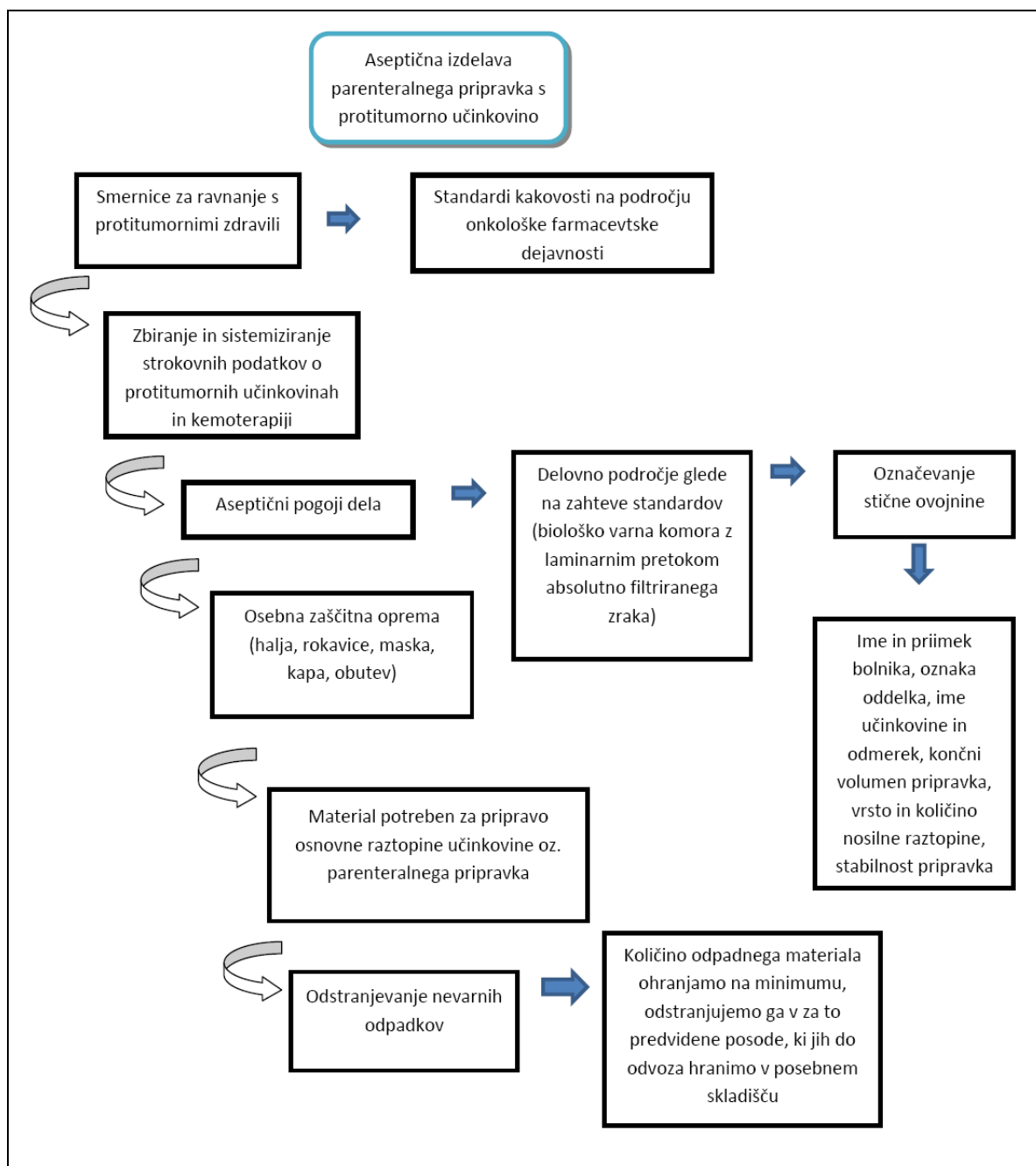
18. Černelč P, Kodre V. Ocena učinkovitosti prvega zdravljenja z bortezomibom pred avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic pri diseminiranemu plazmocitomu. (v pripravi)
19. André P, Cisternino S, Chiadmi F, Toledano A, Schlatter J, Fain O, Fontan JE. Stability of bortezomib 1mg/mL solution in plastic syringe and glass vial. *Ann Pharmacother* 2005;39:1462-6.
20. Standardi kakovosti za področje onkološke farmacevtske dejavnosti, Dopolnjena izd., Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana, 2009.
21. Zakon o varnosti in zdravju pri delu (Uradni list RS, št. 56/1999, 64/2001)
22. Pravilnik o varovanju delavcev pred tveganji zaradi izpostavljenosti rakotvornim in mutagenim snovem (Uradni list RS, št. 101/2005)
23. Pravilnik o varovanju delavcev pred tveganji zaradi izpostavljenosti kemičnim snovem pri delu (Uradni list RS, št. 100/2001, 39/2005, 53/2007)
24. Pravilnik o obveščanju in poročanju v sistemu varstva pred naravnimi in drugimi nesrečami (Uradni list RS, št. 26/2008)

25. Zakon o kemikalijah (Uradni list RS, št. 110/2003)
26. Pravilnik o usposabljanju in preverjanju znanja delavcev, ki ravnaajo z nevarnimi kemikalijami (Uradni list RS, št. 22/2001)
27. Pravilnik o pogojih za opravljanje lekarniške dejavnosti (Uradni list RS, št. 39/2006)
28. Uredba o ravnanju z odpadnimi zdravili (Uradni list RS, št. 105/2008)
29. Pravilnik o osebni varovalni opremi (Uradni list RS, št. 29/2005, 23/2006)
30. Pravilnik o razvrščanju, pakiranju in označevanju nevarnih snovi (Uradni list RS, št. 35/2005, 54/2007, 88/2008)
31. Parenteralne farmacevtske oblike. V: Formularium Slovenicum 2.0: slovenski dodatek k Evropski farmakopeji, Ministrstvo za zdravje RS, Agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Ljubljana, 2005; z dopolnili: FS 2.1, 2006; FS 2.2, 2007; FS 2.3, 2008; FS 2.4, 2009; FS 2.5, 2010.
32. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
33. http://www.hpci.ch/files/documents/guidelines/hh_gl_gmp.pdf
34. http://www.gmp-compliance.org/eca_guideline_2560.html
35. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf
36. European Pharmacopoeia, 7th edition, Council of Europe, Strassbourg, 2011,
37. The United States Pharmacopoeia, 30th ed., Marck Publishing Company, Easton, USA, 2007.
38. Penovski Plevčak D. Specialistična naloga: Postopki izdelave parenteralnih pripravkov za individualizirano preskrbo bolnikov v bolnišnici, ambulantni ali na domu. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2009.
39. http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteko/SF/g-Farmakoeconomika/1-1_Feko_Teoreticni_uvod_v_feko.pdf
40. <http://www.iest.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3544>
41. Quality standards for the oncology pharmacy service with commentary (Quapos 3), Institute for Applied Healthcare Sciences (IFAHS e.V.) for the German Society of Oncology Pharmacy (DGOP e.V.), 4th edition, Onco-Press, Oldenburg, January 2003.
42. PIC/S Recommendation, GMP Annex 1 revision 2008, interpretation of most important changes for the manufacture of sterile medicinal products, PIC/S Secretariat ed., Geneva, January 2010.

43. Berner International GMBH – dokumentacija s tehničnimi podatki, navodilom za delo, vzdrževanje in validiranje:
Brezprašna biološko varna komora Berner tip HV2-69
44. Hotujec S, Urankar M, Zwitter M. Lestvice ocenjevanja stanja zmogljivosti, Onkologija 2007, 11(1): 55.
45. Vigneron J. Stabilis 4, Stability and compatibility of injectable drugs, Centre Hospitalier Universitaire de Brabois, Vandoeuvre Les Nancy, France, 2008.
Dostopano:
<http://www.stabilis.org/>
46. PIC/S Recommendation on sterility testing, PIC/S Secretariat ed., Geneva, September 2007.
47. World Health Organization: Good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products, Annex 6, Geneva 2002.
Dostopno:
http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546190_part3.pdf
48. Walker S, Milliken D, Law S. Stability of Birtezomib Reconstituted with 0.9% Sodium Chloride at 4°C and Room Temperature (23°C). Can J Hosp Pharm 2008; 61(1): 14-20.

PRILOGE

Shema 1: Aseptična izdelava parenteralnega pripravka s protitumorno učinkovino.



LEKARNA UKC Ljubljana
ODDELEK ZA PRIPRAVO CITOSTATIČNE TERAPIJE
Zaloška 7, 1000 Ljubljana
Telefon: 37 68, Fax: 01 23 23 059

NAROČILNICA ŠT.: _____
ZA PRIPRAVO CITOSTATIČNE TERAPIJE

NAROČNIK:
Klinika: _____ Oddelek: _____
Telefon.št. kontak.osebe: _____ Ambulanta: _____

PODATKI O BOLNIKU:
Priimek in ime: _____ Tel.teža: _____ Starost: _____
Datum rojstva: _____ Tel.višina: _____ Diagnoza: _____
Sprejemna številka: _____ Tel.površina: _____

ZAHTEVAK:
Naziv ciklusa: _____ Zaporedna št. ciklusa: _____
Prvi dan ciklusa: _____ Dnevi ciklusa: _____

SHEMA TERAPIJE:

Zdravilo	Odmerjanje (mg)	Infuzijska raztopina (ml)	Način aplikacije	Ura aplikacije

Podporna terapija: _____
Dodatni materiali: _____

Datum in ura naročila: _____ Podpis zdravnika: _____
Datum in ura priprave: _____ Podpis farmacevta: _____
Podpis odgovor.osebe za aplik.: _____

OPOMBE in OPOZORILA:

Veljavno od: februar 2010
Veljavno do: sprememb

Slika 2: Naročilnica za pripravo citostatične terapije.

Shema 2: Shema organizacije naročila, izdelave in aplikacije pripravka

