

PRIPRAVA IN APLIKACIJA SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Barbara Jezeršek Novaković, Monika Sonc

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Sistemsko zdravljenje je nepogrešljiv del multidisciplinarne oskrbe bolnika z rakom. Uporabljamo ga kot dopolnilno zdravljenje po lokalnem zdravljenju in za zdravljenje razširjene rakave bolezni. Obsega zdravljenje s klasičnimi kemoterapevtiki, hormonsko zdravljenje in zdravljenje z biološkimi zdravili (tarčnimi zdravili in imunomodulatorji). Za strokovno izvajanje sistemskega zdravljenja raka morajo biti izpolnjeni pogoji glede zadostnega števila ustrezno izobraženih kadrov ter zagotovljene ustrezne ambulantne in hospitalne prostorske kapacitete. Naloga internistov onkologov na Onkološkem inštitutu Ljubljana je oblikovanje in posodabljanje smernic za sistemske zdravljenje kot integralnega dela celostnih smernic za zdravljenje posameznih vrst raka. Indikacije za uvedbo sistemskega zdravljenja, načrtovanje in izvedba morajo biti v skladu s sprejetimi smernicami. Za strokovno in racionalno pripravo in apliciranje sistemskega zdravljenja je potrebna vzpostavitev računalniške centralne priprave zdravil, preko katere mora potekati načrtovanje in naročanje sistemske terapije. Le takšen način omogoča nadzor na vseh stopnjah. Računalniško centralno pripravo zdravil je treba vključiti v bolnišnični informacijski sistem, kar bo omogočilo takojšen enostaven in transparenten pregled obsega dela internistov onkologov in porabe sistemskih zdravil ter nadzor nad izvedbo sistemskega zdravljenja. Čimprej je treba na državnem nivoju uvesti tudi nadzor nad skladnostjo izvedbe sistemskega zdravljenja s smernicami.

Uvod

Sistemske zdravljenje v onkologiji pomeni uporabo učinkovin z namenom delovati na vse rakaste celice v telesu (neposredno ali posredno). Sistemsko zdravljenje je nepogrešljiv del multidisciplinarne oskrbe bolnika z rakom, in sicer kot dopolnilno zdravljenje po lokalnem zdravljenju in ko se bolezen razširi po organizmu. Delovanje sistemskih zdravil je usmerjeno v preprečevanje delitve rakastih celic, preprečevanje njihovega prodiranja v druga tkiva in metastaziranja. Sistemsko zdravljenje obsega zdravljenje s klasičnimi kemoterapevtiki, hormonsko zdravljenje in zdravljenje z biološkimi zdravili (tarčnimi zdravili in imunomodulatorji). Za pravilno predpisovanje in vodenje sistemskega zdravljenja raka je potrebno znanje iz interne medicine in onko-

logije ter poznavanje farmakoterapije, predvsem interakcij specifičnih zdravil za raka z drugimi zdravili, neželenih učinkov in preprečevanja oziroma zdravljenja le-teh. Ob hitrem razvoju tarčnih zdravil je pomembno tudi poznavanje molekularne biologije in njenih dosežkov. Za pravilno načrtovanje sistemskega zdravljenja in ustrezno celostno oskrbo bolnika z rakom je pomembno sodelovanje internistov onkologov s patologi in molekularnimi biologi, prav tako pa tudi s strokovnjaki s področja radiologije, radioterapije in kirurgije, zdravstvene nege in farmacije.

Kadri

Specifični profili, ki so potrebni za strokovno izvajanje sistemskega zdravljenja raka, so: internisti onkologi, medicinske sestre, specializirane za delo na oddelkih/enotah za internistično onkologijo, ter farmacevti in farmacevtski tehniki.

Po mednarodnih kriterijih je internist onkolog zdravnik s specializacijo iz internistične onkologije in/ali specialist internist, ki 80 % svojega delovnega časa izvaja sistemsko zdravljenje bolnikov z rakom. Povsod po svetu in tudi v Sloveniji že danes primanjkuje internistov onkologov. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana jih trenutno deluje 18, po priporočilih ESMO (European Society for Medical Oncology) in ASCO (American Society of Clinical Oncology) bi jih moralo v Sloveniji delovati najmanj 36. ASCO priporočila predvidevajo 1,8 specialista na 100.000 prebivalcev, kar pomeni 36 specialistov, ESMO priporočila pa enega specialista na 100 do 150 novih bolnikov, ki potrebujejo sistemsko zdravljenje, kar bi pomenilo že v letu 2005 25 do 38 specialistov na Onkološkem inštitutu Ljubljana (3814 bolnikov, ki so prejeli sistemsko zdravljenje v sklopu prvega zdravljenja); ker je OIL terciarna ustanova, ki uvaja zahtevnejša zdravljenja in skrbi za oblikovanje doktrin zdravljenja, bi moralo veljati en specialist na 100 novih bolnikov.

Sistemsko zdravljenje na Onkološkem inštitutu Ljubljana izvajamo v okviru internističnih timov, ki so del multidisciplinarnih timov za zdravljenje posameznih vrst raka. Področje gastrointestinalnih tumorjev pokriva pet specialistov, področje raka dojke štiri specialisti (v razširjenem obsegu pa šest specialistov). Deloma specialisti za zdravljenje raka dojke sodelujejo tudi pri zdravljenju urogenitalnih tumorjev, v katero so sicer usmerjeni trije specialisti. Ginekološke tumorje in sarkome obravnava po en specialist, rake glave in vratu pa dva specialista. Bolnike z limfomi obravnava štiri specialisti internisti onkologi. Odločitve o zdravljenju bolnikov sprejemamo na multidisciplinarnih konzilijih v skladu s sprejetimi smernicami. Občasno se o sistemskem zdravljenju posameznega bolnika odločamo na sestankih internistov onkologov.

Internisti onkologi se redno izobražujemo na mednarodnih srečanjih, na katerih tudi sodelujemo s prispevki, ter v sklopu internih izobraževanj, ki potekajo praviloma enkrat tedensko. Dvakrat mesečno imamo organizirane t.i. »journal club-e«, ki so namenjeni izobraževanju specializantov in njihovi pripravi na mednarodni ESMO izpit, ki je predpisan del specializacije. Za specialiste in-

terne medicine, ki se usmerijo v internistično onkologijo, imamo organizirano 4-mesečno izobraževanje (za ustanove, ki delujejo na sekundarnem nivoju) oziroma enoletno izobraževanje (za ustanove, ki delujejo na terciarnem nivoju na področju internistične onkologije), čemur sledi izpit pred tričlansko komisijo, ki jo sestavljajo glavni mentorji na področju internistične onkologije.

Internisti onkologi sodelujemo tudi v internih in mednarodnih raziskavah. V številnih mednarodnih raziskavah smo glavni raziskovalci, v domačih raziskavah pa nosilci raziskav.

Strokovno neoporečna izvedba sistemskega zdravljenja je v domeni internistov onkologov, ki na osnovi odločitev multidisciplinarnih konzilijev in obstoječih smernic aplicirajo sistemsko zdravljenje. Preverjanje poteka sistemskega zdravljenja izvajamo v obliki nadzornih vizit, ki jih organiziramo v dvomesečnih razmikih in na katerih specialisti, usmerjeni v obravnavo določene vrste raka, prediskutiramo kompleksne primere. Na teh vizitah obravnavamo tudi organizacijske težave, ki jih skušamo ustrezno reševati znotraj Sektorja za internistično onkologijo oziroma na nivoju Onkološkega inštituta Ljubljana. Štirikrat letno člani komisije za kakovost v Sektorju internistične onkologije opravimo tudi pregled pomanjkljivosti in popolnosti popisov v skladu z navodili Ministrstva za zdravje. Ne nazadnje odločitve o sistemskem zdravljenju posameznih bolnikov sprejemamo tudi na jutranjih sestankih internistov onkologov.

Centralna priprava protitumorskih zdravil v bolnišnici zagotavlja številne prednosti za varnost pri delu. Raztopine protitumorskih učinkovin lahko pripravlja samo farmacevtsko osebje, ki mora biti usposobljeno za ravnanje z nevarnimi snovmi in opravljanje delovnih postopkov priprave po aseptični metodi. Osebe mora redno sodelovati v nadaljnjem izobraževanju ali na dodatnih tečajih usposabljanja. Predpisi določajo, da je treba število potencialno izpostavljenih oseb zmanjšati na minimum, hkrati pa se je treba izogibati neprekinjenemu delu s protitumorskimi zdravili. Trenutno pripravlja raztopine citostatikov sedem farmacevtskih tehnikov pod nadzorom petih farmacevtov. Število zaposlenih bi ustrezalo, če bi bilo to osebje zadolženo izključno za pripravo citostatikov (glej Časovni normativi), potrebovali pa bi še eno ekipo, ki bi opravljala druge dejavnosti lekarne (preskrba z zdravili in medicinskimi pripomočki, priprava analgetičnih mešanic, klinična farmacija, klinične študije...). Zavedati se moramo, da preobremenjenost osebja lahko pripelje do usodnih napak.

Prostorske zahteve

Trenutna situacija na Onkološkem inštitutu Ljubljana ne nudi optimalnih pogojev za pripravo protitumorskih zdravil. Lekarna pripravlja raztopine citostatikov v ambulantni kemoterapiji za oddelke H1, H2, D1 in občasno kemoterapijo pri kirurških posegih. Kemoterapijo za oddelka C1 in C2 ter vso biološko terapijo pripravljajo medicinske sestre na oddelkih. Priprava parenteralnih pripravkov iz protitumorskih zdravil pa bi morala potekati v aseptičnih pogojih v čistih prostorih, kot jih definira dobra proizvodna praksa – GMP (glej Priprava sistemske terapije).

Aplikacije sistemskega zdravljenja lahko potekajo ambulantno – bodisi v ambulantni kemoterapiji ali dnevnem hospitalu –, kar se vedno bolj uveljavlja predvsem na področju sistemskega zdravljenja večine solidnih tumorjev. Na področju hematoloških malignomov in germinalnih tumorjev pa sistemska zdravljenja v večji meri potekajo hospitalno, kar je delno posledica večdnevni terapij in delno potrebe po intenzivnejšem nadzoru bolnikov med zdravljenjem.

S strokovnega vidika in z vidika varnosti bolnikov bi morali ambulantno sistemsko zdravljenje izvajati v enem prostoru, kjer je možen stalen nadzor bolnikov tako s strani osebja zdravstvene nege kot s strani zdravnika. Priporočljivo bi bilo tudi, da je takšen prostor umeščen v bližini internističnih ambulant ter hospitala internistične onkologije in oddelka za intenzivno terapijo.

Dejansko stanje je popolnoma v nasprotju s temi zahtevami – ambulantna kemoterapija je locirana v pritličju stavbe C Onkološkega inštituta Ljubljana, dnevni hospital internistične onkologije pa je razdeljen in se nahaja na dveh oddaljenih lokacijah – na oddelku CI levo in na sicer hospitalnem oddelku HI. Zaradi pomanjkanja internistov onkologov ne moremo zagotoviti stalne prisotnosti zdravnika v ambulantni kemoterapiji. Zaplete sistemskega zdravljenja v ambulantni kemoterapiji tako v delovnem času rešuje internist onkolog z oddelka CI levo, v času dežurstva pa dežurni zdravnik. Enako velja za zaplete v dnevnem hospitalu na oddelku CI levo. Umestitev dnevnega hospitala na hospitalni oddelek HI je sicer z vidika nadzora bolnikov smiselna, nikakor pa ne prispeva k boljši kakovosti obravnave teh bolnikov. Bolniki namreč zaradi prezasedenosti oddelka in velikega obrata pogosto čakajo na prosto posteljo za aplikacijo sistemske terapije v prenapoljenem dnevnem prostoru tudi do 8 ur. To izhaja iz obsega dela, saj internisti onkologi opravimo 54,3 % vseh sprejemov na Onkološkem inštitutu Ljubljana na 29,1 % vseh posteljnih kapacitet, povprečna ležalna doba je samo 2,9 dni.

Hospitalne kapacitete internistične onkologije bi morale poleg zadostnega števila postelj vključevati tudi sobe, kjer je v primeru hujših zapletov (predvsem infektivnih) možna izolacija bolnika. Žal imamo v ta namen na voljo le sedem enoposteljnih sob na oddelku D1, saj smo morali v enoposteljne sobe na oddelku H1 zaradi prezasedenosti namestiti dodatne postelje.

Časovni normativi

Časovni normativi za posamezne postavke dela internistov onkologov so tudi v tujini dokaj slabo definirani, kar izhaja iz potrebe po individualizirani obravnavi posameznega bolnika z rakom. Na osnovi skopih informacij, ki so na voljo na spletnih straneh, smo izdelali Standarde dela za interniste onkologe, ki so bili v letu 2009 tudi sprejeti na RSK za onkologijo kot veljavni republiški standardi. Ti predvidevajo 60 minut za uvedbo sistemskega zdravljenja, kar vključuje podrobnejšo anamnezo in klinični pregled bolnika, pregled bolnikove dokumentacije, naročanje in izvedbo dodatnih preiskav ter vrednotenje izvidov teh preiskav, seznanitev bolnika z možnostmi zdravljenja in neželenimi učinki, pridobitev bolnikovega soglasja za zdravljenje, predpisovanje sistem-

ske protitumorske terapije, predpisovanje podporne terapije, dajanje navodil bolniku in ureditev bolnikove dokumentacije. Sicer je predvidena poraba časa za uvedbo visokodozne sistemske terapije 120 minut, za nadaljevanje peroralne terapije 20 minut, za nadaljevanje sistemske terapije v hospitalu 60 minut za eno- in dvodnevne terapije, 120 minut za tri- in štiridnevne terapije, 180 minut za pet- ali večdnevne terapije, za intraarterijsko terapijo 20 minut ter 45 minut za intraplevralno aplikacijo in 30 minut za intratekalno aplikacijo sistemske terapije. Nadzorni pregled bolnika na sistemskem zdravljenju med ciklusi terapije naj bi trajal 20 minut, poraba časa internista onkologa za nadzorni pregled in sprejem zaradi zapletov sistemskega zdravljenja pa 120 minut.

Ko smo za leto 2009 naredili primerjavo porabe časa za opravljen obseg ambulantnega dela glede na standarde dela za interniste onkologe s številom ur, ki so na voljo internistom onkologom, pa smo ugotovili, da je razmerje med opravljenim delom glede na standarde in številom ur, ki so na voljo, 2,2. To pomeni, da zaradi preobremenjenosti posameznemu bolniku posvetimo bistveno manj časa, kot bi bilo strokovno utemeljeno. Časovna stiska pa lahko pripelje tudi do usodnih napak.

Podobno velja za pripravo raztopin protitumorskih učinkovin. Standardi kakovosti za področje onkološke farmacevtske dejavnosti iz leta 2009 definirajo, da znaša pripravljalni čas na posamezni pripravek 26 minut, priprava 19 minut, skupaj torej 45 minut. Delovni čas zaposlenih je razdeljen na naslednje deleže: 20 % farmacevt, 70 % farmacevtski tehnik in 10 % farmacevtsko pomožno osebje. Neto delovni čas v višini 1.590 ur omogoča, da en zaposleni s polnim delovnim časom na podlagi dejavnosti, ki so dokumentirane v standardih kakovosti, opravi 2.120 priprav protitumorskih zdravil letno. V lekarni smo leta 2009 za oddelke H1, H2 in D1 pripravili 18.800 raztopin citostatikov, od januarja do konca marca 2010 pa 5.100. Za tak obseg dejavnosti bi po standardih kakovosti potrebovali vsaj devet ljudi (dva farmacevta, šest farmacevtskih tehnikov, enega farmacevtskega pomožnega delavca), ki bi bili s polnim delovnim časom zaposleni izključno za pripravo citostatikov. S povečanjem obsega dela za oddelke C1 in C2 (cca. 12.000 pripravkov/leto) ter pripravo bioloških zdravil (cca. 4.000/leto) bi se ustrezno morale povečati tudi število farmacevtskega osebja.

Smernice in nadzor kakovosti dela

Smernice so osnova za izvajanje zdravljenja in temeljijo na medicini, podprti z dokazi. Naloga internistov onkologov na Onkološkem inštitutu Ljubljana je oblikovanje in posodabljanje smernic za sistemsko zdravljenje kot integralnega dela celostnih smernic za zdravljenje posameznih vrst raka. Indikacije za uvedbo sistemskega zdravljenja, načrtovanje in izvedba morajo biti v skladu s sprejetimi smernicami.

Veljavne smernice za sistemsko zdravljenje posameznih vrst raka so največkrat del celostnih smernic, na nekaterih področjih (raki prebavil) pa celostnih smernic ni in veljajo smernice, ki smo jih za sistemsko zdravljenje pripravili in

posodobili internisti onkologi na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Formalnega nadzora, ki bi preverjal, ali je uvedba, načrtovanje in izvedba systemskega zdravljenja v skladu s smernicami, na državnem nivoju še vedno ni. Pričakujemo, da se bo to spremenilo s sprejetjem Državnega programa za nadzorovanje raka. V sedanjem stanju pa skladnost našega dela s smernicami preverjamo internisti onkologi sami in v sklopu delovanja Sektorja za internistično onkologijo. Žal ta dejavnost ne poteka načrtno, ampak preverjanja izvajamo naključno (nadzorne vizite, ocenjevanje popolnosti in pomanjkljivosti popisov, jutranji sestanki internistov onkologov). Kljub dobremu bolnišničnemu informacijskemu sistemu je zaradi neuskladenega delovanja posameznih segmentov in slabo organiziranega zajemanja podatkov celo pregled obsega dela internistov onkologov in porabe systemskih zdravil otežen in povezan z ročnim izračunavanjem različnih kazalnikov.

Posredno in bolj dolgoročno pa nadzor kakovosti dela internistov onkologov omogočajo raziskave preživetij bolnikov, zdravljenih s systemskim zdravljenjem, in primerjava preživetij z ostalimi evropskimi državami. Zadnje tovrstne raziskave kažejo, da predvsem na področju pogostih rakov zaostajamo za razvitimi evropskimi državami, da pa smo na področju redkih rakov nad evropskim povprečjem in povsem primerljivi z razvitimi evropskimi državami.

Lekarniška zbornica Slovenije je leta 2006 prvič izdala Standarde kakovosti za področje onkološke farmacevtske dejavnosti. Standardizacija tako pomembne dejavnosti, kot je multidisciplinarno področje onkološke farmacevtske dejavnosti, je za farmacevtsko stroko zelo pomembna, saj so standardi bolj ali manj pokrili vsa področja farmacevtskih dejavnosti: osebje, prostore, opremo, pripravo zdravil s protitumorskimi učinkovinami, sodelovanje z enotami, ki zagotavljajo onkološko terapijo in farmacevtsko skrb za bolnika. V Sloveniji je Zdravstveni svet potrdil Standarde kakovosti v onkološki farmacevtski dejavnosti, vendar je implementacija teh standardov v prakso dolgotrajen postopek, saj je izgradnja čistih prostorov povezana s precej visokimi stroški.

Predpisovanje in naročanje systemske terapije

Za pravilno predpisovanje in vodenje systemskega zdravljenja raka je potrebno obsežno znanje iz interne medicine in onkologije, poleg tega pa tudi poznavanje farmakoterapije, predvsem interakcij specifičnih zdravil za raka z drugimi zdravili, neželenih učinkov in preprečevanja ter zdravljenja le-teh. Vedno moramo načrtovano zdravljenje prilagoditi posameznemu bolniku – upoštevati moramo njegovo zmogljivost in spremljajoče bolezni, kar poleg bolnikove telesne teže oziroma telesne površine pomembno vpliva na izbor in odmerke posameznih systemskih zdravil.

Izračunavanje in naročanje systemske terapije bi moralo potekati računalniško. Realno stanje žal tudi na tem področju bistveno odstopa od priporočenega – internist onkolog na osnovi nomograma oceni bolnikovo telesno površino, izračuna odmerke posameznih systemskih zdravil na žepnem kalkulatorju in jih napiše na temperaturni list, na naročilnico za systemska zdravila in v citostatski

karton. Možnost napak je na vseh stopnjah od odčitavanja nomograma, prek izračunavanja, naročanja do prepisovanja precejšna, saj zdravnik nima možnosti samonadzora posameznih izračunov s pomočjo računalniškega sistema.

Do anomalije prihaja tudi pri naročanju nekaterih tarčnih zdravil, saj zdravnik ne glede na izračunani odmerek zdravila tega zaokroži ali zniža na odmerek, ki je na voljo v posamezni viali. Ker še vedno nimamo centralne priprave teh zdravil, je namreč treba preostalo zdravilo iz viale zavreči. V juniju 2007 smo pregledali izvedbo terapije s trastuzumabom pri 166 bolnicah. Zdravniki namreč izračunani odmerek trastuzumaba (2 mg/kg, 6 mg/kg) zaokrožijo na 150 mg (ena viala). Ugotovili smo, da se je dejanski odmerek razlikoval od izračunanega odmerka za več kot 10 % pri 90 bolnicah (54 %), za več kot 20 % pri 31 bolnicah (19 %) in celo za več kot 25 % pri 14 bolnicah (8 %). Če bi bolnice prejele izračunani odmerek trastuzumaba, bi v enem mesecu prihranili 1768 mg trastuzumaba (11 vial) oziroma štiri viale, če upoštevamo, da ob koncu dneva zavržemo ostanke v viali, s čimer bi stroške zmanjšali za 35.000 € letno.

Prilava sistemske terapije

Trenutno na Onkološkem inštitutu Ljubljana pri prilavi sistemske terapije ne dosegamo standardov kakovosti niti pri kadrovski zasedbi niti pri prostorskih zahtevah. Ker v lekarni še nimamo uvedene centralne prilave protitumorskih učinkovin za potrebe oddelkov, je delo razdeljeno med farmacevtsko osebje, ki pripravlja raztopine citostatikov v ambulantni kemoterapiji, in medicinske sestre, ki pripravljajo raztopine citostatikov in bioterapevtikov na oddelkih. Parenteralna protitumorska zdravila, ki jih pripravljamo v infuzije ali injekcijske brizge v bolnišničnem okolju, morajo biti enako kakovostna kot gotova zdravila, iz katerih izhajamo. Pod nazivom »kakovostno zdravilo« imamo v mislih sterilnost, apirogenost, ustrezno kvalitativno in kvantitativno sestavo, fizikalno, kemijsko in mikrobiološko stabilnost, ustrezno signiranje in ne nazadnje, da je zdravilo namenjeno pravemu bolniku in v pravem odmerku glede na značilnosti in stanje bolnika. Glavni problem je prilava protitumorskih zdravil na oddelkih v nesterilnih pogojih. V literaturi lahko zasledimo poročila o infekcijah bolnikov, ki so posledica aplikacije nesterilnih infuzijskih raztopin. Nekatere take infekcije so se končale tudi s smrtjo. Onkološki bolniki, ki prejemajo kemoterapijo, imajo že zaradi same terapije oslabljen imunski sistem, zato so zaradi nesterilno pripravljenih infuzijskih raztopin protitumorskih zdravil še toliko bolj ogroženi za morebitne infekcije. Zaradi imunske oslabelosti bolnikov je zelo težko identificirati nesterilnost protitumorskih infuzij kot vzrok infekcij pri teh bolnikih. Zato je preverjanje prostorov, opreme in aseptičnih postopkov dodatno zagotovilo, da bodo infuzije s protitumorskim zdravilom sterilne.

Prilava protitumorskih zdravil v bolnišničnem okolju bo na Onkološkem inštitutu Ljubljana potekala v aseptičnem okolju v posebej za to določenih čistih prostorih, ki so funkcionalno ločeni od preostalih prostorov lekarne. Govorimo o aseptični prilavi individualno za posameznega bolnika. Končnega testiranja na sterilnost pripravka ne moremo izvajati, saj je vsak pripravek serija

zase. Za potrebe zagotavljanje kakovosti je torej kakovost procesov v skladu z dobro proizvodno prakso (GMP) toliko bolj pomembna. To bomo dosegli s preverjanjem čistih prostorov in aseptičnih postopkov.

Za pripravo protitumorskih zdravil moramo zagotoviti ustrezne pogoje, tj. prostore in opremo ter ne nazadnje ustrezno izobraženo in usposobljeno osebje. Ker pripravkov ne moremo končno sterilizirati, jih pripravljamo aseptično. Za pripravo bomo imeli na voljo tri biološko varne komore z laminarnim pretokom zraka (LAF). Komora z LAF po GMP predstavlja okolje razreda čistosti A, ki pa mora biti postavljena v okolje razreda čistosti B. V komorah bosta nameščena tehtnica in monitor, ki bosta prek računalnika za čiste prostore povezana v mrežo s strežnikom in nadzornim programom priprave – Cypro.

Proizvodnja sterilnih pripravkov poteka v različnih razredih čistosti. Čiste prostore po GMP razdelimo v štiri razrede:

A: Lokalno območje za visoko rizične procese, kot so polnjenje infuzij, odpiranje ampul in vial. Take pogoje dosežemo z namestitvijo kabinetov z laminarnim pretokom zraka (LAF). Hitrost pretoka zraka v komorah oziroma kabinetih znaša 0,45 m/s +/- 20 %.

B: Prostor za aseptično pripravo in polnjenje, je okoliški prostor razreda A – kabinetov z LAF.

C in D: Čisti prostori za izvajanje manj kritičnih faz pri aseptični proizvodnji.

Razred	Maksimalno dovoljeno število delcev v m ³ zraka			
	V mirovanju		Med delom	
	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Ni definirano	Ni definirano

Nadzor priprave protitumorskih pripravkov izvajamo prek programa Cypro. Program Cypro je podpora aseptičnim postopkom in naročanju ter nadzor nad njimi. Z uvedbo računalniške podpore proizvodnji dodatno vgrajujemo kakovost izdelku in s tem večjo varnost bolnika. Program je nameščen na strežnik, ki povezuje vse delovne in nadzorne postaje. Predvidenih je 15 delovnih postaj za pregled oziroma naročanje terapije (bolnišnični oddelki, ambulate). V vsaki od komor je predvidena delovna postaja za pripravo. V nadzorni sobi sta nameščeni dve nadzorni delovni postaji. Funkcija teh je sprejem naročil ter nadzor nad potekom priprave s programom Cypro. Postaji sta povezani s centralno bazo podatkov o bolnikih, diagnozi, hospitalizacijah, laboratorijskih in drugih preiskavah itd.

Vsa naročila za kemoterapijo mora podpisati pooblaščen in ustrezno usposobljen zdravnik. Zaradi ozkega terapevtskega okna citostatikov mora biti vedno na voljo posodobljena dokumentacija vseh sprejetih in odobrenih protokolov. Magister farmacije mora poskrbeti, da do medicinskih napak iz kateregakoli

razloga ne pride, vključno z napako pri predpisovanju in izračunu odmerkov, napačnim topilom oziroma nosilno raztopino, nepravilno potjo vnosa in hitrostjo aplikacije. Potrditev naročil oziroma receptov s strani magistra farmacije je torej nujen ukrep pred postopki izdelave.

Izdelava raztopine protitumorske učinkovine bo programsko vodena korak za korakom in nadzorovana s pomočjo tehtnice. Vsak korak dodajanja protitumorskega zdravila v nosilno infuzijsko raztopino je zabeležen. Ob odstopanju od vnaprej definiranih dovoljenih mej program ne dovoljuje nadaljevanja priprave. Proizvodni plan je izdelan na podlagi podatkov, ki so bili vneseni v naročilnico za pripravo citostatikov. Plan je sestavljen za izbrano časovno obdobje. Dolžina časovnega obdobja je odvisna od obstojnosti raztopin, izdelanih na podlagi plana. Optimizacija je namenjena čim boljšemu izkoristku materiala (čim manj odpadka), ki ga potrebujemo za izvedbo dnevnega plana.

Drugi vidik postavitve čistih prostorov je tudi zaščita osebja. Večina protitumorskih učinkovin je kancerogenih, mutagenih, kakorkoli toksičnih za posamezne organe ali pa vplivajo na reprodukcijo. Osebjem, ki raztaplja protitumorska zdravila ali dela z njimi, je neprestano izpostavljeno majhnim količinam teh snovi, s katerimi prihaja v stik prek dihal. Z različnimi testi je bila dokazana genotoksičnost protitumorskih zdravil pri osebju, ki dela s citostatiki. Nekatere študije dokazujejo povečano tveganje pri izpostavljenih medicinskih sestrah za malformacije ploda in zunajmaternično nosečnost. V sodobnih smernicah noseče ženske ne smejo delati s protitumorskimi zdravili. Z uporabo zaščitnih sredstev za osebje pomembno vplivamo na varnost osebja, ki dela s protitumorskimi zdravili. Osnovna zaščitna sredstva in ukrepi vključujejo:

- dvojno rokavičenje z rokavicami dveh različnih materialov,
- menjavo rokavic na 30 minut, ne glede na vidno kontaminacijo,
- uporabo respiratornih mask za delce (trdne ali aerosole),
- uporabo vodoodpornih plaščev ali kombinezonov,
- uporabo zaščitnih očal ali vizirja,
- delo v ustreznih zaščitnih komorah z LAF.

Obseg dejavnosti v prihodnosti

Obseg dela na področju internistične onkologije strmo narašča, letno beležimo 10-% porast v številu novih uvedb zdravljenja in številu zdravljenj. To je delno posledica naraščanja incidence raka zaradi daljše življenjske dobe prebivalstva in večjega deleža obolelih za rakom v starosti, predvsem pa kroničnega poteka številnih rakov ter uvedbe novih učinkovitih sistemskih zdravljenj v zdravljenje praktično vseh rakov. Individualno sistemsko zdravljenje, temelječe na poznavanju molekularne biologije raka, bo tako v naslednjih letih temeljno zdravljenje raka.

Naraščajočih potreb po sistemskem zdravljenju pa nikakor ne bomo mogli zagotavljati samo na Onkološkem inštitutu Ljubljana, zato v prihodnosti predvidevamo povečanje obsega standardnega sistemskega zdravljenja pogostih

rakov (dojke, prebavila, pljuča) na sekundarnem nivu z ustanovitvijo enot internistične onkologije v okviru internističnih oddelkov bolnišnic, ki bodo strokovno sodelovale s Sektorjem internistične onkologije na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Uvajanje zdravljenj z novimi diferentnimi zdravili za specifično zdravljenje raka in zdravljenje redkih rakov pa bo ostalo izključna domena vseobsegajočega onkološkega centra, Onkološkega inštituta Ljubljana.

Nujni ukrepi

1. S skrbnim načrtovanjem in pravočasnim izobraževanjem je treba zagotoviti zadostno število vseh specifičnih profilov, ki so potrebni za strokovno izvajanje sistemskega zdravljenja raka.
2. Zagotoviti je treba, da bo ambulantno sistemsko zdravljenje potekalo v enem samem prostoru, kjer je možen stalen nadzor bolnikov tako s strani osebja zdravstvene nege kot s strani zdravnika in kjer število postelj zadostuje za potrebe ambulantnega sistemskega zdravljenja. Ta prostor mora biti umeščen v bližini internističnih ambulant ter hospitala internistične onkologije in oddelka za intenzivno terapijo.
3. Zagotoviti je treba zadostno število hospitalnih kapacitet za potrebe hospitalnega sistemskega zdravljenja. Hospitalne kapacitete internistične onkologije morajo vključevati tudi sobe, kjer je v primeru hujših zapletov možna izolacija bolnika.
4. Delo internistov onkologov mora potekati v skladu s sprejetimi časovnimi standardi. Zato je nujna razbremenitev internistov onkologov na Onkološkem inštitutu Ljubljana z zagotavljanjem ustreznega obsega standardnega sistemskega zdravljenja pogostih rakov (dojke, prebavila, pljuča) v okviru sekundarnega nivoja (UKC Maribor, SB Celje, SB Nova Gorica, kasneje morda še druge).
5. Internisti onkologi na Onkološkem inštitutu Ljubljana so odgovorni za oblikovanje in posodabljanje smernic za sistemsko zdravljenje kot integralnega dela celostnih smernic za zdravljenje posameznih vrst raka. Čimprej pa je treba na državnem nivoju uvesti nadzor nad skladnostjo izvedbe sistemskega zdravljenja s smernicami, kar bo verjetno možno s sprejetjem Državnega programa za nadzorovanje raka.
6. V sklopu bolnišničnega informacijskega sistema je treba takoj zagotoviti enostaven in transparenten pregled obsega dela internistov onkologov in porabe sistemskih zdravil. Zajemanje podatkov mora biti racionalno in jasno definirano, obvezno mora vključevati podatke iz računalniške centralne priprave zdravil.
7. Izračunavanje in naročanje sistemске terapije mora potekati prek računalniške centralne priprave zdravil, ki omogoča nadzor na vseh stopnjah.

Zaključek

Na področju priprave in aplikacij sistemskega zdravljenja obstaja vrsta pomanjkljivosti, predvsem na račun nezadostnih kadrovskih in prostorskih kapacitet in ker še vedno ne deluje računalniška centralna priprava zdravil. Z njeno integracijo v bolnišnični informacijski sistem bo možno bolj racionalno, strokovno in pregledno naročanje, pripravljanje, izvajanje in nadzor sistemskega zdravljenja.

Literatura

1. http://ec.europa.eu/health/ph_systems/docs/esmo_en.pdf
2. <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/14/9/2612>
3. <http://jop.ascopubs.org/cgi/reprint/4/6/300>
4. <http://www.asco.org/ASCO/Downloads/Cancer%20Research/Oncology%20Workforce%20Report%20FINAL.pdf>
5. <http://www.asco.org/ASCOv2/Department%20Content/Cancer%20Policy%20and%20Clinical%20Affairs/Downloads/JCO%20ASCO-ONS%20Safety%20Standards.pdf>
6. <http://www.esmo.org/education/esmo-clinical-recommendations.html>
7. <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/cpwp/ConsPhys2.medicaloncol.pdf>
8. Sonc M. Standardi kakovosti za področje onkološke farmacevtske dejavnosti. Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana 2009.
9. Virant I. Aseptična proizvodnja parenteralnih protitumornih zdravil v bolnišnični lekarni – izhodišča za validacijo (specialistična naloga). Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo in Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana 2010.