

Rukovanje antineoplastičnim lijekovima

Vesna Pavlica

Klinika za tumore

10000 Zagreb, Ilica 197

Antineoplastični lijekovi su kemijski i biološki raznovrsni spojevi koji obuhvaćaju citotoksične lijekove, steroidne hormone, njihove antagoniste, modifikatore imunskog odgovora, lijekove koji pojačavaju diferencijaciju tumorskog tkiva ili koče njegovu angiogenezu te lijekove koji stimuliraju koštano srž i smanjuju učestalost i težinu neutropenične sepse. Svi ti lijekovi dio su kemoterapijskoga antitumorskog protokola. Obično se kvalificiraju na temelju podrijetla, kliničke djelotvornosti, mehanizma djelovanja, učinka na stanični ciklus ili potencijalni cilj.

Antineoplastični lijekovi su mutageni, teratogeni, kancerogeni i citotoksični te sve dostupne mjere opreza valja primijeniti prilikom rukovanja. Ovo se upozorenje ne odnosi samo na pripremu gotovih antineoplastičnih lijekova nego i na rukovanje tjelesnim izlučevinama u kojima se mogu nalaziti visoke koncentracije citotoksičnih lijekova i njihovih metabolita. Venitt i sur. su dokazali da je koncentracija citotoksičnog lijeka u urinu bolesnika koji prima terapiju 7000 puta veća nego u urinu osoba koje su profesionalno izložene takvom lijeku.

Područje onkološke farmaceutske prakse zabilježilo je impresivne promjene i razvoj u tijeku posljednjeg desetljeća, a oni koji rade u ovoj struci dobili su ili su sami obavljali specijaliziranu edukaciju, istraživanja i kliničku praksu. Prema postojećim zahtjevima GMP-a (dobra proizvođačka praksa - Good manufacturing practice) svi uvjeti rada i svi postupci kod rukovanja antineoplastičnim lijekovima moraju biti planirani i validirani, a sam postupak pripreme i primjene ovih lijekova mora biti izveden na način koji će svesti na najmanju moguću mjeru mogućnost kontaminacije lijeka i lijekom osoblja iz okoline. Terapija antineoplastičnim lijekovima povezana je s malim terapijskim pokazateljem, visokom toksičnošću i visokim dozama, a daje se bolesnicima koji su relativno slaba zdravlja. Zbog toga svaka pogreška u propisivanju i pripremi neoplastičnih lijekova može biti katastrofalna.

Zabrinutost glede izloženosti osoblja djelovanju antineoplastičnih lijekova dovela je do donošenja posebnih odredaba i smjernica o načinu rukovanja tim lijekovima u gotovo svim zemljama Europe, SAD-u, Kanadi, Australiji i Novom Zelandu.

U Hrvatskoj je 1991. godine stupila na snagu Naredba o načinu rukovanja lijekovima koji sadržavaju citotoksične supstancije u okviru Zakona o zdravstvenoj zaštiti

(“N.N.”, br. 30/91). Godine 1992. T. Skov proveo je istraživanje o načinu rukovanja antineoplastičnim lijekovima u zemljama Europske unije. Analiza dobivenih podataka pokazala je da gotovo polovica zemalja u to vrijeme još nije prihvatila smjernice. Rastuća potreba za suradnjom, profesionalnom komunikacijom i potporom bila je poticaj da se 6. 5. 1995. godine osnuje Međunarodna udruga onkoloških ljekarnika - ISOPP (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners) čija je najvažnija svrha da na temelju skupljenih podataka iz svih zemalja daje smjernice za rukovanje antineoplastičnim lijekovima. Zbog sve veće potrebe za međusobnom suradnjom i sve bržeg razvoja standarda u farmaceutskoj onkološkoj praksi dolazi do osnivanja Europske udruge u Pragu 2000. godine. Budući da sam aktivan član obiju udruga od samog početka, na sastanku u Luxembourg 21. 9. 2001. čiji je naziv bio **Quality Standards for the Oncology Pharmacy Service in Europa**, a cilj utvrditi i prezentirati jedinstvene standarde za sve zemlje Europske unije, odlučeno je da mi se dodijeli licencija za rukovanje citostaticima za Hrvatsku. Na temelju toga predložena sam i izabrana za člana izvršnog odbora Europske udruge. Na istom sastanku predložila sam da se sljedeći takav sastanak održi u Hrvatskoj i zatražila potporu svih članova Izvršnog odbora. O tome će se raspravljati na našem sljedećem sastanku u Hamburgu 24. siječnja 2002. što smatram iznimno važnim. Godine 1996. njemačka sekcija ISOPP-a izdala je smjernice za rukovanje antineoplastičnim lijekovima, koje se stalno dopunjuju stručnim procjenama kvalificiranog osoblja i svježim prikupljenim podacima. Zakonske se odredbe razlikuju od države do države. Radi boljeg sagledavanja problema dajemo kratak pregled primjerenih pravila i propisa koje su izdali vladini uredi te standarde i smjernice koje su izradile stručne udruge u Njemačkoj, Ujedinjenom Kraljevstvu i Sjedinjenim Američkim Državama.

Njemačka

Ispravna priprema i izdavanje citotoksičnih lijekova protiv raka u Njemačkoj moraju udovoljavati brojnim zakonskim odredbama. U srpnju 1995. Odjel za društvene poslove u njemačkoj saveznoj državi Donjoj Saskoj izdao je smjernice za ljekarničku pripremu gotovih otopina antineoplastičnih lijekova (Anonimni autor, 1995.). Nakon

toga su slijedile njemačke države Thuringia i Baden Württemberg, a sada su sve savezne države usuglasile jedinstvene smjernice za cijelu Njemačku (Anonimni autor, 1998.). Svrha ovih smjernica jest osigurati maksimalnu kvalitetu proizvoda zajedno s optimalnom sigurnošću ljudi i zaštitom okoliša. Glavne odredbe uključuju:

Organizacija

Moraju se provoditi standardni radni postupci (SOPs) (GefStoffV par. 20, TRGS 555). Broj izloženih djelatnika treba svesti na najmanju moguću mjeru (GefStoffV par. 36 odlom. 6). Postupci koji se poduzimaju u hitnim slučajevima moraju biti definirani.

Osoblje

Prije rasporeda na radno mjesto djelatnike obvezatno treba okvirno obavijestiti i uputiti u moguće opasnosti (GefStoffV par. 20). Pregled prije rasporeda na radno mjesto (PPE) te pregledi za praćenje koji se obavljaju u određenim vremenskim razmacima (PMEs) obvezatni su (GefStoffV par. 28), a rezultati tog zdravstvenog programa moraju se propisno i redovito bilježiti (GefStoffV par. 34). Valja se pridržavati posebnih odredaba za zaštitu mladeži i trudnica (GefStoffV par. 15b).

Prostor

Prostor u kojem se pripravlja citotoksični lijekovi mora se nalaziti u prostorijama ljekarne ili odmah uz nju. Treba osigurati ispravan ljekarnički rad. Prostor za pripremu mora biti odvojen od ostalih radnih prostora. U taj se prostor ulazi kroz dvostruka vrata svlačionice namijenjene za odvojeno odlaganje civilne od laboratorijske odjeće (GefStoffV par. 22 odlom 3). Pristup u taj prostor smije imati samo ovlašteno osoblje (GefStoffV par. 24 odlom. 3 i par. 36 odlom. 6 br. 3). Veličina prostora mora odgovarati za tu namjenu određenom zadanom minimumu (ArbStättV /Prostorni propisi/ par. 24), a zidovi, podovi i stropovi moraju se dati lako očistiti. Treba osigurati prikladnu ventilaciju/ozračivanje.

Ulazni zrak mora se pročišćavati kroz prikladne filtre. Prozori i vrata tijekom rukovanja citotoksičnim lijekovima moraju biti stalno zatvoreni. Namještaj i sve što uz njega ide moraju biti svedeni samo na najnužnije.

Oprema

Oprema treba sadržavati radni stol čiju ispravnost treba ispitati barem jedanput na godinu prema određenom testu. Ispušteni zrak ne smije ponovno kružiti u glavnom prostoru za pripremu lijeka, osim kad se primjenjuju postupci za pročišćavanje koje odobravaju njemački propisi ili njemačko osiguranje protiv nesreće na radu.

Zaštita osoblja

Poslodavac mora osigurati prikladnu zaštitnu opremu (VBG 1 par. 4 odlom. 1; VBG 1 par. 14 odlom. 1) koja

uključuje rukavice, zaštitnu odjeću, sve potrebne materijale te sredstva i alat za čišćenje prolivenog citotoksičnog lijeka itd.

Postupci pripreme

Prije pripreme valja provjeriti vjerodostojnost liječničkoga propisanog naloga.

Standardne radne postupke za cijeli postupak pripreme prema propisanom nalogu treba dati u pismenom obliku te bilježiti sve podatke o svim postupcima uključujući prirodu, količinu i lot broj uporabljenih sastojaka te datum pripreme i ime osobe koja je pripravljala lijek. Treba rabiti najprije nelomljive spremnike te spremnike za prijevot otporne na prokapavanje.

Odlaganje otpada

Kontaminirani otpad treba odložiti u posude za jednokratnu uporabu koje se čvrsto zatvaraju (GefStoffV par. 36) i prikladno ih obilježiti (GefStoffV par. 36 odlom. 6 br. 6&7, TRGS 201). Odlaganje otpada mora biti u skladu s odredbama lokalne uprave. Nadalje, moguću kontaminaciju tijekom zamjene filtera treba svesti na najmanju mjeru te osigurati propisno odlaganje (kontaminiranih) filtera.

Čišćenje

Postupci čišćenja moraju biti navedeni i specificirani u standardnim radnim postupcima.

Ostale zakonske odredbe

Premda se ove Smjernice temelje uglavnom na njemačkom Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) (Propisi o opasnim tvarima) i Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) (Tehnička pravila za rukovanje opasnim tvarima), podrazumijeva se da se pri pripremi lijeka valja uvijek pridržavati i svih ostalih primjerenih pravila i propisa za rukovanje, izdavanje, pripremu i odlaganje lijekova i medicinskih proizvoda. Popis M 620, „Sigurno rukovanje citotoksičnim lijekovima protiv raka“, koji je objavio njemački Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) /Profesionalna udruga za zdravstvene i socijalne usluge/ trenutno se revidira, jer je verzija iz prosinca 1986. zastarjela.

Ujedinjeno Kraljevstvo

Pregled primjerenih zakonskih odredaba u Ujedinjenom Kraljevstvu nalazimo u odredbama Osiguranja kvalitete aseptične pripreme (The Quality Assurance of Aseptic Preparation Services) koje je izdala Komisija za kontrolu kvalitete u ustanovama Zdravstvenog osiguranja (NHS Quality Control Committee). U njima se također navode i dodatne, za Ujedinjeno Kraljevstvo specifične smjernice (poput Standardnih postupaka za izdavanje lijeka),

a uvelike se poziva i na Smjernice za poštivanje propisanih postupaka u proizvodnji/dobru proizvodnu praksu (GMP) Europske zajednice. Nužna je uporaba radnih stolova s laminarnim protokom zraka ili ormarićima za rukovanje biološki opasnim tvarima ("bio-hazard"). Prostori moraju udovoljavati uobičajenim uvjetima za čistu prostoriju (npr. površina zidova, podova i stropova mora biti glatka da se može lako očistiti). Kako bi se kontaminacija mikrobima i česticama svela na najmanju moguću mjeru, prolaz kroz nepropusnu komoru temeljni je uvjet za pristup u glavni prostor za pripravu. Komisija za kontrolu kvalitete usluga u zdravstvu također zahtijeva stalni program za kontrolu kvalitete te program trajne izobrazbe i tečajeva za djelatnike. Zahtijeva se i detaljna dokumentacija o raznim radnjama i postupcima, počevši od dezinfekcije i čišćenja, mikrobiološkog ispitivanja te fizičke provjere prostorija i laminarnih protočnih sustava. Standardni radni postupci i postupci pripreme, što uključuje i izdavanje i prijevoz pripravaka antineoplastičnih lijekova, moraju se bilježiti. Osobit je naglasak na dokumentiranju aseptične pripreme pri kojoj se rabe standardni radni postupci i postupci za pripravu, pa se u tu svrhu pozivaju na brojne navode iz literature.

Sjedinjene Američke Države

U Tehničkom priručniku za rukovanje citotoksičnim i štetnim lijekovima Američke udruge bolničkih ljekarna (the ASHP Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs iz 1990.) objavljene su upute o pripravi i rukovanju antineoplastičnim lijekovima u SAD-u. U toj se zemlji preporučuju vertikalni laminarni protočni sustavi koji su sada postali standardom diljem svijeta. U tom su Priručniku i preporuke za rukovanje citotoksičnim lijekovima:

Poštivanjem primjerenih uputa za prijevoz/prijenos, koje se temelje na propisima za prijevoz štetnih tvari spriječit će se slučajno onečišćenje/kontaminacija okoliša.

Primjenom pravih sigurnosnih mjera opreza tijekom pripreme neće doći do kontaminacije okoliša.

U sigurnosne mjere opreza pripada uporaba vertikalnih laminarnih protočnih sustava (ormarići za rukovanje biološki opasnim tvarima), koji stalno rade, tj. koji se ne gasi ni onda kad nisu u uporabi. Dok rukuje citotoksičnim ili opasnim lijekovima, sve osoblje nosi dvostruke, nenapudrane kirurške rukavice od lateksa. Lista sigurnosnih mjera opreza priprema se za sve lijekove. Na gotovim su pripravcima nalijepljene prikadne oznake koje upozoravaju na opasnost/štetnost.

Način primjene gotovih pripravaka je takav da je isključena mogućnost kontaminacije osoblja ili bolesnika.

Sve je osoblje osposobljeno za pravilnu primjenu citotoksičnog lijeka. Rabe se samo sustavi s Luerovim zatvaračem. Komplete za infuziju najprije valja pokrenuti čistim sredstvom kako bi se izbjegla kontaminacija osoblja tijekom spajanja sustava na intravensku kanilu.

Treba poduzeti prikladne mjere zaštite da bi se izbjegla kontaminacija osoblja, bolesnika ili posjetitelja citotoksičnim otpadom.

Hrvatska

Osim Naredbe o načinu rukovanja lijekovima koji sadržavaju citotoksične supstancije u okviru Zakona o zdravstvenoj zaštiti, u našoj zemlji ne postoji Pravilnik o rukovanju antineoplastičnim lijekovima. U svim ustanovama u kojima se primjenjuju antineoplastični lijekovi provedena je centralizirana priprava u za to određenoj prostoriji uz upotrebu vertikalnih laminarnih protočnih sustava, kao i odgovarajuće mjere zaštite za samo medicinsko osoblje.

Sigurno rukovanje i odlaganje neoplastičnih lijekova

Tijekom prošlog desetljeća više je zdravstvenih radnika nego ikad prije rukovalo antineoplastičnim lijekovima. Mutageni, kancerogeni, citotoksični i teratogeni učinci za koje je poznato da se pojavljuju u primatelja ove terapije izazvali su veliku zabrinutost s obzirom na moguće dugoročne opasnosti za zdravstvene djelatnike koji su na poslu izloženi antineoplastičnim lijekovima.

Preporuke i upute, pridržavanjem kojih se dodir s lijekom svodi na najmanju moguću mjeru, stoga su nužnost da se spriječi izlaganje potencijalno štetnim tvarima: apsorpcijom putem kože i sluznice, udisanjem i gutanjem.

Najvažnija sigurnosna mjera opreza: ispravno rukovanje i priprava!

Uporaba ispravnog postupka/tehnike najvažnija je sigurnosna mjera opreza u rukovanju antineoplastičnim lijekovima. Nema alata ili opreme (npr. sustav s laminarnim protokom zraka), pravila ili propisa koji mogu zamijeniti postupke za pravilno rukovanje i pripravu lijeka.