

VARNO DELO S TARČNIMI ZDRAVILI – PRIPOROČILA ZA RAVNANJE, PRIPRAVO, TRANSPORT IN APLIKACIJO

Asist. Monika Sonc, mag. farm., spec.

Onkološki inštitut Ljubljana, Lekarna

msonc@onko-i.si

IZVLEČEK

Pojem tarčna zdravila v onkologiji zajema zdravila s specifičnim delovanjem na določene tarče, ki so močnejše izražene na površini ali v notranjosti malignih celic. Tarčna zdravila so lahko bodisi biološka (npr. monoklonska protitelesa) ali pa s kemijsko sintezo pridobljene učinkovine (npr. zaviralci tirozin kinaz). Toksičnost klasičnih protitumorih zdravil je dobro poznana, o škodljivosti tarčnih zdravil pa je zaenkrat na voljo manj podatkov. Pri uporabi tarčnih zdravil je zato treba upoštevati njihove fizikalno-kemijske lastnosti in priporočila, ki izhajajo iz njih glede shranjevanja, priprave, aplikacije in transporta.

Ključne besede: tarčna zdravila, biološka zdravila, varno ravnanje

UVOD

Poznavanje fizikalno-kemijskih lastnosti tarčnih in bioloških zdravil je ključnega pomena za razumevanje priporočil glede pravilnega in varnega ravnanja z njimi. Z upoštevanjem priporočil zagotovimo učinkovito in varno zdravilo in hkrati varnost za zdravstveno osebo, ki z zdravilom dela.

Biološko zdravilo je zdravilo, pridobljeno iz biološkega materiala. Sodobna biološka zdravila predstavljajo novejšo skupino zdravil, pridobljenih s tehnologijo rekombinantne DNK. Po svoji sestavi so proteini – bodisi v enem delu svoje sestave bodisi v celoti. Razdelimo jih lahko na:

- rekombinantne proteine (npr. interferoni),
- rekombinantno pridobljena cepiva in
- monoklonska protitelesa.

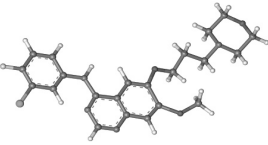
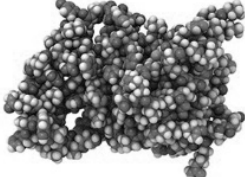
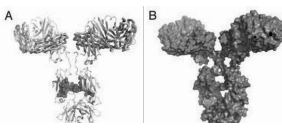
Tarčna zdravila so širši pojem, s katerim zajamemo vsa zdravila s specifičnim delovanjem na določene tarče, ki so močnejše izražene pri malignih celi-
cah. Nahajajo se lahko na njihovi površini (npr. VEGF, EGFR) ali pa znotraj celic – znotrajcelične tirozin kinaze (npr. BRAF, MEK). Monoklonska pro-
titelesa delujejo na zunajcelični del receptorja, manjše zdravilne učinkovine pa lahko preidejo celično membrano in delujejo tudi na znotrajceličnih tar-
čah. Med tarčna zdravila tako spadajo tudi učinkovine, pridobljene s kemij-
sko sintezo – zaviralci (inhibitorji) tirozin kinaz.

Slika 1 prikazuje razliko v kompleksnosti in velikosti inhibitorjev tirozin kinaz in bioloških zdravil.

RAVNANJE S TARČNIMI ZDRAVILI

Uporaba tarčnih zdravil v onkologiji strmo narašča. Toksičnost klasičnih protitumor-
nih zdravil je dobro poznana, o škodljivosti tarčnih zdravil pa je zaenkrat na voljo manj podatkov. Ameriški Nacionalni inštitut za varnost in
zdravje pri delu (National Institute of Occupational Safety and Health [NIO-
SH]) je sprejel kriterije za opredelitev nevarnih zdravil (kancerogenost, ge-
notoksičnost, reprodukcijska toksičnost, teratogenost, toksičnost za organe
pri nizkih odmerkih pri ljudeh, podobnost nevarnim zdravilom po strukturi
ali toksičnosti); s pomočjo teh lastnosti učinkovin lahko ocenimo tveganje,
ki ga predstavlja dana snov pri delu za zdravstveno osebje. Za monoklonska
protitelesa v grobem velja, da zaradi svoje velikosti predstavljajo nizko tve-
ganje za sistemsko izpostavljenost, izjema so le konjugati protiteles s cito-
statiki (trastuzumab emtanzin, brentuksimab vedotin) (Connor, MacKenzie,
2011; Halsen, Krämer, 2011).

Peroralna tarčna zdravila kljub specifičnemu mehanizmu delovanja pred-
stavljajo tveganje za zdravstvene delavce, bolnike in njihove svojce. Krajši
razpolovni čas teh učinkovin zahteva dnevno odmerjanje, kar pomeni pogo-
stejši stik z zdravilom ter povečano možnost za neželjeno izpostavljenost ob
nepravilnem ravnanju. Izobraževanje o varni uporabi v domačem okolju je
zato zelo pomembno.

		
Gefitinib	Rastni hormon	Monoklonsko protitelo
55 atomov	3,000 atomov	25,000 atomov

Slika 1: Primerjava velikosti gefitiniba (inhibitor tirozin kinaze) z velikostjo bioloških zdravilnih učinkovin. (Wikipedia, 2015)

Fizikalno-kemične lastnosti bioloških protitumornih učinkovin zahtevajo pri pripravi in ravnanju dodatno skrb. Po zgradbi so biološka zdravila proteinske učinkovine s kompleksno tridimenzionalno strukturo, njihova konformacija pa je odvisna tudi od medija, v katerem je protein suspendiran. Med izdelavo pripravkov za intravensko aplikacijo moramo s pravilnim ravnanjem zmanjšati možnost za povzročitev kemijske ali fizikalne nestabilnosti, saj ti pojavi lahko znižajo učinkovitost zdravila. Pri pripravi zdravila na lastnosti učinkovine vplivajo sledeči procesi: temperaturne spremembe, izpostavljenost snovi kisiku, hitrost dodajanja topila, mešanje raztopine, prisotnost kovinskih ionov ter prisotnost nečistoč, ki jih lahko vnesemo z brizgami, zamaški, primarno ovojnino. Ti procesi lahko povzročijo neželene kemijske ali fizikalne spremembe zdravilne učinkovine in se jim zdravstveni delavci zato želimo izogniti (Astier, 2007; Lahlou et al., 2009).

Priporočila za ravnanje s peroralnimi tarčnimi zdravili (Lester, 2012)

Shranjevanje

- Zdravilo hranimo v originalni ovojnini, stran od dosega otrok.
- Pri shranjevanju zdravilo ne sme biti izpostavljeno sončni svetlobi, vlagi in povišani temperaturi (nad 25 °C).

Ravnanje z zdravilom

- Pred delom s peroralnimi tarčnimi zdravili in po tem si roke temeljito umijemo ali razkužimo.
- Izogibamo se delu z zdravilom brez uporabe zaščitnih rokavic.

- Tablet ni dovoljeno drobiti, žvečiti, deliti ali raztapljati, razen če je to navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila (angl. *Summary of Product Characteristics; SmPC*). Pri bolnikih, ki ne morejo požirati, lahko raztopino vnesemo skozi nazogastrično sondo. V tem primeru moramo tableto predhodno celo raztopiti v vodi.
- Tablet se nikoli ne dotikamo z rokami, ampak za to uporabljamo čisto žlico in pladenj, namenjen odmerjanju protitumornih zdravil. Po uporabi pribor temeljito umijemo.

Priporočila za pripravo razredčenih pripravkov bioloških zdravil za aplikacijo (Astier, 2007; Lahlou et al., 2009)

- Izogibamo se nenadnim temperaturnim spremembam, saj te lahko povzročijo agregacijo ali obarjanje zdravilne učinkovine.
- Raztopine za redčenje ne dodajamo s pomočjo kovinskih igel, saj te lahko sproščajo kovinske ione. To povzroči oksidacijo, agregacijo in hitrejši razpad pripravljene zdravila.
- Pri pripravi končne raztopine biološkega zdravila za aplikacijo te ne izpostavljammo sunkovitim premikom ali tresenju, saj to lahko povzroči denaturacijo, agregacijo, oksidacijo ali hidrolizo zdravilne učinkovine.
- Pripravkov z biološkimi protitumornimi učinkovinami za intravensko uporabo ne združujemo z ostalimi citostatiki v en vsebnik, ampak jih vedno apliciramo posamično.

Stabilnost in učinkovitost bioloških protitumornih zdravil

Stabilnost pripravkov bioloških zdravil je pogojena s fizikalno-kemijsko stabilnostjo učinkovine ter mikrobiološko neoporečnostjo. Če je priprava potekala v nekontroliranih pogojih, je treba pripravek uporabiti nemudoma po redčenju, saj mikrobiološka neoporečnost ni zagotovljena. Priprava pod veljavnimi aseptičnimi pogoji pa omogoča podaljšanje časa uporabe končne raztopine - v tem primeru je stabilnost pripravka pogojena le s fizikalno-kemijsko stabilnostjo učinkovine (Astier, 2007).

Dejavniki, ki vplivajo na fizikalno-kemijsko stabilnost bioloških zdravil,:

- temperaturne spremembe,
- tresenje,
- izpostavljenost kisiku,

- izpostavljenost kovinam,
- adsorpcija molekul biološkega zdravila na površino vsebnika,
- sproščanje sestavin ovojnine v vsebino vsebnika, pri tem lahko pride tudi do sproščanja kovinskih ionov iz kovinskih igel,
- agregacija molekul biološkega zdravila – te lahko tvorijo dimere, tetramere ali večje agregate, kar pomeni izgubo aktivnosti pripravka, hkrati pa se lahko poveča tudi imunogenost.

Transport tarčnih zdravil

Končni pripravki tarčnih zdravil (intravenska ali peroralna oblika) morajo biti primerno označeni ter pripravljene za transport. Čeprav je tveganje za izpostavljenost višje pri pripravi in aplikaciji zdravil, je zagotavljanje varnosti pomembno tudi pri transportu. Zaščititi želimo neoporečnost pripravka, osebje, ki z njim dela, ter hkrati preprečiti onesnaženje prostorov ob morebitnem razlitju oz. razsutju zdravila. Osebje, ki prenaša zdravila, mora biti prav tako ustrezno poučeno o nevarnosti teh pripravkov. Za prenos zdravil znotraj bolnišnice je priporočena uporaba zabojnikov iz trde plastike, ki varujejo pripravek pred padci in poškodbami. Vsa tarčna zdravila prenašamo ločeno od ostalih necitotoksičnih zdravil, peroralna tarčna zdravila, ki jih bolniki odnesejo domov, pa pustimo v originalni ovojnini in opremimo z varnostnimi opozorili (SHPA, 2007; Lester, 2012).

Priporočila za prenos zdravil iz lekarne na oddelke (SHPA, 2007; Lester, 2012)

- Transportno sredstvo (voziček, kasete, torba) mora biti zasnovano tako, da preprečuje morebitno krajo pripravkov. V ta namen uporabljamo ključavnice in druge varnostne sisteme.
- Zdravila morajo biti pakirana in shranjena tako, da se med transportom ne morejo fizično poškodovati ali onesnažiti.
- Transportni zabojniki ali vrečke morajo biti čim bolj neprepustni za zrak in morajo omogočiti nadaljevanje hladne verige, če je to potrebno.
- Transportni zabojniki morajo biti obloženi s peno, da preprečimo nepotrebno tresenje/mešanje zdravila.
- Necitotoksična zdravila moramo transportirati ločeno od protitumornih pripravkov.

ZAKLJUČEK

Kljub pomanjkljivim podatkom o toksičnosti tarčnih zdravil z njimi ravnamo previdno. Pri delu z biološkimi zdravili, ki so po svoji naravi beljakovine, moramo upoštevati vse dejavnike, ki vplivajo na njihovo fizikalno-kemijsko stabilnost. Z upoštevanjem priporočil varnega ravnanja z biološkimi zdravili skozi celoten življenjski cikel uporabe zdravila zagotavljamo učinkovito in varno zdravljenje, z minimalnim vplivom na zdravstveno osebje. Z novimi pristopi ciljane dostave protitumornih učinkovin se lahko monoklonska protitelesa konjugirajo s citotoksično učinkovino, kar dodatno povečuje tveganje za izpostavljenost zdravstvenega osebja. Pri peroralnih tarčnih zdravilih upoštevamo splošna navodila za shranjevanje zdravil ter navodila o jemanju, ki so navedena v povzetku značilnosti zdravila.

LITERATURA

Astier A. The stability of anticancer drugs. Eur J Hosp Pharm Pract. 2007; 13(2): 90-2.

Connor TH, MacKenzie BM. Should monoclonal antibodies and their conjugates be considered occupational hazards. Saf Considerations Oncol Pharm 2011; 13-6.

Halsen G, Krämer I. Assessing the risk to health care staff from long-term exposure to anticancer drugs-the case of monoclonal antibodies. J Oncol Pharm Pract. 2011; 17(1): 68-80.

Lahlou A, Blanchet B, Carvalho M, et al. Mechanically-induced aggregation of the monoclonal antibody cetuximab. Ann Pharm Fr 2009; 67: 340-52.

Lester J. Safe Handling and Administration Considerations of Oral Anticancer Agents in the Clinical and Home Setting. Clin J Oncol Nursing. 2012; 16(6): 192-7.

SHPA Committee of Specialty Practice in Cancer Services. SHPA Standards of Practice for the Transportation of Cytotoxic Drugs from Pharmacy Departments. J Pharm Pract Res 2007; 37(3): 234-5.

Wikipedia. 2015. URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/gefitinib> (citirano 28.1.2015)