

Teenuse nimetus

Kemoterapeutikumide ja bioloogiliste ravimite manustamiseks ettevalmistamine haiglaapteegis

Taotluse number – 1136

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks (taotluse punkt 3.1);

Taotluses on välja toodud põhjendused, et kemoterapeutikumide ja bioloogiliste ravimite kui potentsiaalselt ohtlike ainete manustamiseks ettevalmistamine haiglaapteegi puhasruumides tagab ühtlase kvaliteedi ravimite valmistamisel ja personali ning keskkonna tööohutuse. Ravimite manustamiseks ettevalmistamine toimub haiglaapteegis kontrollitud tingimustes väljaõppinud personali poolt, kes kasutavad selleks sobilikke isikukaitsevahendeid ja meditsiiniseadmeid, et tagada ravimite ohutu, nõuetekohane ja kvaliteetne käitlemine.

Taotluses kirjeldatud teenuse (kemoterapeutikumide ja bioloogiliste ravimite kui potentsiaalselt ohtlike ainete manustamiseks ettevalmistamine haiglaapteegi puhasruumides) osutamise eesmärkideks on tagada:

- 1) ühtlane kvaliteet ravimite valmistamisel
- 2) personali ja keskkonna tööohutus.

Rahvusvahelistele standarditele tuginevad töötajatele ja keskkonnale ohtlikku kokkupuute riski vähendavad töötingimused ja ruumid ohtlike ainete manustamiseks ettevalmistamiseks on hetkel Eesti haiglates olemas vaid taotluses väljatoodud haiglaapteekides. Haigla osakondades ei ole tehniliselt võimalik tagada mitmeid allpool punktis 2 väljatoodud tingimusi, nagu näiteks ohtlike ainete manustamiseks ettevalmistamine kohas, kus ei tegeleta teiste ravimite manustamiseks ettevalmistamisega. Tõenäoliselt oleks võimalik (ja ilmselt on seda ka teataval määral tehtud) osakondade personali asjakohane väljakoolitamine ravimite manustamiseks ettevalmistamise valdkonnas, kuid arvestades osakonna personali (õdede) muid tööülesandeid, on osakonnas nõuetekohase ohtlike ravimite manustamiseks ettevalmistamise tagamine keeruline.

Samuti on kindlasti võimalik sobilike isikukaitsevahendite kasutamine kui ravimi manustamiseks ettevalmistamine toimub väljaspool haiglaapteeki.

Ohutuse ja kvaliteedi tõstmise vajadusest on keemiaravimite manustamiseks ettevalmistamine suuremates Eesti haiglates juba täna koondatud haiglaapteekidesse.

2. Tõendus põhisisus

2.1. Kliiniliste uuringute järgi (taotluse punkt 3.2 ja 3.5);

Taotluses on välja toodud, et ohtlike ja potentsiaalselt ohtlike ravimite manustamiseks ettevalmistamisel haiglaapteegis on kirjeldatud järgnevad positiivsed tagajärgi:

1. Väiksem risk personali kokkupuuteks ohtlike ravimitega ja keskkonna saastumise ohu vähenemine
2. Parem ravikvaliteet – ravivigade vähendamine, mikrobioloogilise saastumise riski vähenemine.

Personali kokkupuude ohtlike ravimitega

Personali kokkupuude tagajärjel ohtlike ravimitega on kirjeldatud kahte tüüpi toksilisi tagajärgi:

- 1) lühiajalise mõjuga juhul, kui tekivad akuutse toksilisuse sümptomid (nt. nahalööve, juustekaotus, iiveldus ja oksendamine);
- 2) pikaajalise mõju ning sümptomite avaldumise latentsiajaga (nt. kasvajakasv, raseduse katkemised ja kaasasündinud väärarengud) (WHO/Pan American Health Organization 2013; NIOSH 2004).

Personali otsene kokkupuude ohtlike ravimitega võib toimuda kõigis ravimi käitlemise ja manustamise etappides, kuid peamiselt ravimi manustamiseks ettevalmistamise ja manustamise ajal (Connor *et al.* 2014; Kieffer *et al.* 2015).

Tervishoiutöötajate kõige sagedasem füüsiline kokkupuude ohtlike ravimitega toimub naha kaudu või sisse hingamise tagajärjel (Barle *et al.* 2014). Suurimat ohtlike ravimitega otsese kokkupuude riski on kirjeldatud pulbriliste või lüofiliseeritud ravimite manustamiseks ettevalmistamisel, kontamineerunud ravimivialide ja saastunud pindade (nt tööpind ravimite ettevalmistamiseks) puudutamisel ilma kaitsevahenditeta (Kopp *et al.* 2013).

Tervishoiutöötajate kokkupuudet ohtlike ravimitega on kirjeldatud mitmetes uuringutes, kus näiteks ohtlike ainete vahetult kokkupuutunud õdede uriinis on leitud mutageensete ainete markereid (Connor *et al.* 2006) ning ohtlike ravimite jälgi (Meade 2014). Kemoterapeutikume ot õdede uriinist leitud isegi juhul, kui töötajad on järginud kõiki ohutu ravimi valmistamise instruksioone (Odraska *et al.* 2013).

Ka onkoloogiaosakondades ohtlike ainete valmistamisega otseselt mittekokkupuutunud õdede uriiniproovidest on leitud mainitud ohtlike aineid ning kirjeldatud kromosoomianomaaliaid ning seda on seostatud nende õdede kaudse kokkupuutega näiteks saastunud pindade kaudu (McDiarmid *et al.* 2010). Mitmed uuringud on näidanud ruumide, tööpindade ja –vahendite saastumist ohtlike ainete (Odraska *et al.* 2014; Jorgenson *et al.* 2008).

Ohtlike ravimitega kokkupuude vähendamiseks soovitatakse kasutada erinevaid tehnilisi lahendusi (nt. bioohutuskapid, isolaatorid, “suletud süsteemid”, robotid), administratiivset kontrolli (nt. treeningprogrammid, tööeeskirjad, meditsiiniline kontroll) ja isikukaitsevahendite kasutamist (spetsiaalsed kindad, maskid ja prillid) (Sessink *et al.* 2015). Soovitav on ka see, et ohtlike ravimite manustamiseks ettevalmistamine ei toimu samas kohas teiste ravimite ettevalmistamisega, et vähendada kontaminatsiooni.

On näidatud, vaatamata kõigile ohutusabinõudele on ka bioohutuskapis valmistatud ravimite pakendid siiski ohtlike ainete saastunud, kuid suletud süsteemide kasutamine vähendab ravimite ettevalmistamise ruumides ning transpordi käigus pindade kontaminatsiooni ja personali kokkupuudet (Vyas *et al.* 2016; Wakui *et al.* 2013).

Parem ravikvaliteet

Ravivead on üks kõige sagedasemad kuid samas ennetatav ravimikasutuse iatrogenne komplikatsioon (Baker *et al.* 2004). Ravivead on sagedased ka kemoterapia tegemisel ning kuna suur osa kemoterapeutikumidest on kitsa terapeutilise vahemikuga ravimid, siis võivad ravivigade tagajärjed olla kliiniliselt olulise kaaluga ja letaalse lõpptulemusega (Gandhi *et al.* 2005; White *et al.* 2013; Gilbar 2014; Pongudom *et al.* 2011; Barzdo *et al.* 2009).

On näidatud, et kõigist tuvastatud ravivigadest <0,1% kuni 65% tekib ravimite manustamiseks ettevalmistamisel (Walsh *et al.* 2009; Parshuram *et al.* 2008). Kemoterapeutikumide manustamiseks ettevalmistamisel on kirjeldatud vigade protsent 0,23% kuni 6,6% kõigist vigadest (Martin *et al.* 2004; Escoms *et al.* 1996). Eluohtlike ravivigade tekkimise hulk kemoterapias ulatub 2,6% kuni 10%ni (Ranchon *et al.* 2011; Fyhr ja Akselsson 2012).

Paljud ravivead on ennetatavad haiglaapteekrite poolt (Slama *et al.* 2005). On näidatud, arsti poolt arvuti vahendusel tehtud kemoterapeutikumi tellimine ja ravimite manustamiseks ettevalmistamine haiglaapteegis muudab kemoterapeutikumide käitlemise ohutumaks (Kaushal *et al.* 2003; Nerich *et al.* 2010). Süstemaatiline ülevaaterikkal ja meta-analüüs näitasid ka seda, et apteegis kontrollitud tingimustes ravimite ettevalmistamine vähendab ravimite mikrobioloogilise kontaminatsiooni ohtu (Austin *et al.* 2015).

2.2.Oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega (taotluses punkt 4.1);

Vt. punkti 2.1.

2.3.Ravi võimalikud kõrvaltoimed (taotluse punktis 4.2 ja 4.3);

Kõrvaltoimed puuduvad.

2.4.Teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus (taotluse punkt 4.5);

Vt. punkti 2.1.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid (taotluse punktid 3.5, 3.2);

Ei ole antud taotluse puhul asjakohane.

4. Tõendus põhisis Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel (taotluses punkt 3.3);

Isikukaitsevahendite kasutamise vajadust tsütostaatikumide ja teiste potentsiaalselt ohtlike ravimite ettevalmistamisel rõhutavad kõik rahvusvahelised ja kohalikud tegevusjuhendid, mis on lisatud taotlusele.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis (taotluses punkt 3.4);

Ohutuse ja kvaliteedi tõstmise vajadusest on keemiaravimite manustamiseks ettevalmistamine suuremates Eesti haiglates koondatud haiglaapteekidesse.

Eestis alustati kemoterapeutikumide tsentraalset lahustamist haiglaapteegis 2008. aasta märtsis SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla apteegis. 2016 aastal toimub keemiaravimite tsentraalne lahustamine 4 Eesti haiglaapteegis.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus (taotluses punkt 6, punkt 4.4 ja 8.2);

Teenuse tegevus toimub vastavat tegevusluba omavates haiglaapteekides spetsiaalselt väljakoolitatud personali poolt.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos (taotluses punktid 5.1 ja 5.2.);

Taotluses on välja toodud eelmistel aastatel neljas Eesti Haiglaapteegis tehtud kemoterapeutikumide ja bioloogiliste ravimite lahustamise arv ning prognoos 2016 aastaks on umbes 80 tuhat lahustamist.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele (taotluses punkt 4.6.);

Ei ole antud taotluse puhul oluline.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele (taotluses punkt 7);

9.1. Teenuse osutaja;

Haiglaapteek, mille tegevusloal on vastavad eritingimused (kasvajavastaste ravimite aseptiline ettevalmistamine manustamiseks, tsütotoksiliste ainete käitlemine).

9.2. Infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Haiglaapteek koos seal paiknevate puhasruumidega ravimite manustamiseks ettevalmistamiseks; kemoterapeutikumide ja bioloogiliste ravimite manustamiseks ettenähtud osakonnad koos vastava kvalifikatsiooniga meditsiinipersonaliga.

9.3. Personali täiendava väljaõppe vajadus;

Väljaõppinud personal on olemas, vajalik väljaõpe toimub haiglaapteekides kohapeal vastavalt vajadusele. Lisaks väljaõppele on vajalik personali regulaarne koolitus.

9.4. Minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Mahud olenevad ravikuuride arvust.

9.5. Teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Kvalifitseeritud personal, nõuetekohased tingimused ja kaitse- ja töövahendite kasutamine tagab patsiendile, personalile ja keskkonnale ohutu ja kvaliteetse teenuse.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule (taotluse punkt 3.6 ja 3.7);

Hetkel alternatiivne teenus puudub.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus (taotluse punkt 8.1);

Ühe ravimi valmistamiseks kulub keskmiselt 10.07 EUR. See summa on saadud meditsiiniseadmete ja isikukaitsevahendite kulu jälgimisega SA PERH, SA TÜK ja AS ITK haiglaapteekides kokku lepitud ajaperioodi (6 kuud) jooksul ja arvatud keskmine kulu ühe ravimi valmistamisel kuluvatele meditsiiniseadmetele ja isikukaitsevahenditele sama ajaperioodi jooksul.

12. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte taotluse kohta järgmises tabelis:

	Vastus
Teenuse nimetus	Kemoterapeutikumide ja bioloogiliste ravimite manustamiseks ettevalmistamine haiglaapteegis
Ettepaneku esitaja	Eesti Haiglaapteekrite Selts (EHAS)
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	Otseselt ei ole teenuse tõenduspõhisust võimalik klassikalisel viisil hinnata, kuna kemoterapeutikumide manustamiseks ettevalmistamisel tekkinud riske personali tervisele on enamasti hinnatud vaatlusuuringute või üksikjuhtude kirjeldusena.
Mõju/tulemus tervisele	Personali risk kokkupuuteks ohtlike ainetega väheneb ning ilmselt väheneb ka ravivigade tekke ning mikrobioloogilise kontaminatsiooni risk.
Senine praktika Eestis	2016 aastal toimub keemiaravimite tsentraalne lahustamine 4 Eesti haiglaapteegis. Eestis alustati kemoterapeutikumide tsentraalset lahustamist haiglaapteegis 2008. aastal.
Vajadus	Olemas
Muud asjaolud	Puuduvad
Kohaldamise tingimuste lisamine	Puuduvad

13. Kasutatud kirjandus

- Austin *et al.* Systematic review and meta-analysis of the risk of microbial contamination of parenteral doses prepared under aseptic techniques in clinical and pharmaceutical environments: an update. *J Hosp Infect* 91.4 (2015): 306-318;
- Baker *et al.* The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ* 2004; 170: 1678–1686;
- Barle *et al.* Cancer risk of immunosuppressants in manufacturing. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2014; 70:122-124;
- Barzdo *et al.* Erroneous administration of vinblastine. *Pharm World Sci*, 2009;31:362–364;
- Connor *et al.* Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *J Occup Environ Med.* 2014; 56:901-910;
- Connor *et al.* Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings, *CA Cancer J Clin* 2006; 56, 354-365;
- Escoms *et al.* Errors evolution and analysis in antineoplastic drug preparation during one year. *Pharm World Sci*, 1996;18:178–181;
- Fyhr ja Akselsson. Characteristics of medication errors with parenteral cytotoxic drugs. *Eur J Cancer Care*, 2012;21:606–613;
- Gandhi *et al.* Medication safety in the ambulatory chemotherapy setting. *Cancer* 2005; 104: 2477–2483;
- Gilbar PJ. Intrathecal chemotherapy: potential for medication error. *Cancer Nurs*, 2014;37:299–309;
- Jorgenson *et al.* Contamination Comparison of Transfer Devices Intended for Handling Hazardous Drugs. *Hosp Pharm* 2008;43(9):723–727;
- Kaushal *et al.* Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. *Arch Intern Med*, 2003;163:1409–1416;
- Kieffer *et al.* Preventing the contamination of hospital personnel by cytotoxic agents: evaluation and training of the para-professional healthcare workers in oncology units. *Eur J Cancer Care.* 2015; 24:404-410;
- Kopp *et al.* Environmental and biological monitoring of platinum-containing drugs in two hospital pharmacies using positive air pressure isolators. *Ann Occup Hyg.* 2013; 57:374-383;
- Martin *et al.* Prevention of preparation errors of cytotoxic drugs in centralized units: from epidemiology to quality assurance. *Bull Cancer*, 2004;91:972–976;
- McDiarmid *et al.* Chromosome 5 and 7 Abnormalities in Oncology Personnel Handling Anticancer Drugs, *J. Occup. Environ. Medicine*, 2010, 52 (10), 1028-1034;
- Meade E. Avoiding accidental exposure to intravenous cytotoxic drugs. *Br J Nurs* 2014; 23:S34, S36-39;
- Nerich *et al.* Computerized physician order entry of injectable antineoplastic drugs: an epidemiologic study of prescribing medication errors. *Int J Med Inform*, 2010;79:699–706;
- NIOSH Alert Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, 2004;

- Odraska *et al.* Evaluation of the efficacy of additional measures introduced for the protection of healthcare personnel handling antineoplastic drugs. *Ann Occup Hyg* 2013; 57:240-250;
- Odraska *et al.* Association of surface contamination by antineoplastic drugs with different working conditions in hospital pharmacies. *Arch Environ Occup Health* 2014; 69:148-158;
- Parshuram *et al.* Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication. *CMAJ* 2008; 178: 42–48;
- Pongudom *et al.* Inadvertent intrathecal vincristine administration: report of a fatal case despite cerebrospinal fluid lavage and a review of the literature. *J Med Assoc Thai*, 2011;94:258–263;
- Ranchon *et al.* Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients: attributable damage and extra costs. *BMC Cancer*, 2011;11:478;
- Sessink *et al.* Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. *J Oncol Pharm Pract* 21.2 (2015): 118-127;
- Slama *et al.* Prescription errors with cytotoxic drugs and the inadequacy of existing classifications. *Pharm World Sci* 2005;27:339–43;
- Vyas *et al.* Evaluation of a closed-system cytotoxic transfer device in a pharmaceutical isolator. *J Oncol Pharm Pract* 22.1 (2016): 10-19;
- Walsh *et al.* Medication errors among adults and children with cancer in the outpatient setting. *J Clin Oncol* 2009; 27;
- Wakui *et al.* Development of a closed drug preparation method for oral anticancer drugs. *J Oncol Pharm Practice* 2013; 19:315-320;
- White *et al.* "Intravenous chemotherapy preparation errors: Patient safety risks identified in a pan-Canadian exploratory study." *Journal of Oncology Pharmacy Practice* (2013): 1078155212473000;
- WHO/Pan American Health Organization: Safe Handling of Hazardous Chemotherapy Drugs in Limited-Resource Settings 2013, Washington D.C. U.S.A.