

Zastosowanie strategii „dose banding” w farmacji szpitalnej: przegląd literatury i analiza potencjalnych korzyści klinicznych i ekonomicznych

mgr farm. Agata Gruszecka-Tomczak

Specjalizacja: Farmacja Szpitalna

Poznań, maj 2025

Kierownik specjalizacji:

mgr farm. Miłosz Cackowski

SPIS TREŚCI:

WSTĘP	3
MECHANIZM DZIAŁANIA DOSE BANDING.....	3
WDROŻENIE STRATEGII „DOSE BANDING”	4
KORZYŚCI Z ZASTOSOWANIA STRATEGII DOSE BANDING.....	5
WYZWANIA I OGRANICZENIA	6
PRZYKŁADY WDROŻEŃ W INNYCH KRAJACH	7
STABILNOŚĆ LEKÓW A MOŻLIWOŚĆ ZASTOSOWANIA DOSE BANDINGU	8
PODSUMOWANIE.....	10
BIBLIOGRAFIA:.....	11

Wstęp

W ostatnich latach coraz większą uwagę poświęca się optymalizacji procesów związanych z przygotowaniem leków przeciwnowotworowych w aptekach szpitalnych. Tradycyjnie stosowaną metodą dawkowania leków cytotoksycznych jest indywidualne dostosowywanie dawki na podstawie powierzchni ciała pacjenta (BSA). Choć metoda ta jest powszechnie stosowana, wiąże się z pewnymi ograniczeniami w zakresie standaryzacji i logistyki. W odpowiedzi na te wyzwania rozwijana jest strategia „dose banding”, polegająca na zaokrąglaniu dawek do ustalonych przedziałów (tzw. pasm dawek), co umożliwia wcześniejsze przygotowanie leków w sposób powtarzalny i zgodny z zasadami jakości [1].

Celem niniejszej pracy jest przegląd aktualnej literatury dotyczącej strategii „dose banding” oraz analiza potencjalnych korzyści klinicznych, organizacyjnych i ekonomicznych wynikających z jej wdrożenia w warunkach farmacji szpitalnej. Dodatkowym celem jest przedstawienie przykładowych wdrożeń oraz analiza stabilności wybranych leków stosowanych w chemioterapii.

Praca ma charakter przeglądowy. Wyszukiwanie literatury przeprowadzono w bazie PubMed oraz w czasopismach specjalistycznych z zakresu farmacji szpitalnej i onkologicznej. Uwzględniono publikacje z lat 2010–2024, w tym rekomendacje towarzystw naukowych (SFPO, ESOP, NHS), artykuły oryginalne, przeglądowe oraz dokumenty organizacyjne i raporty wdrożeniowe. Szczególną uwagę poświęcono badaniom zawierającym dane liczbowo przedstawiające stabilność leków oraz analizy kosztowe trzech scenariuszy przygotowania chemioterapii.

Mechanizm działania dose banding

Zasada dose banding opiera się na przypisaniu dawek leków do określonych pasm (banding ranges), w ramach których indywidualne dawkowanie zostaje ujednolicone. Zamiast precyzyjnego dostosowania dawki dla każdego pacjenta, stosuje się standardowe przedziały, w które wpisuje się określona ilość leku. Wprowadzenie tej metody umożliwia wcześniejsze przygotowanie leków w aptekach szpitalnych, co skraca czas oczekiwania na terapię i zmniejsza obciążenie pracą personelu farmaceutycznego. Ponadto zmniejsza się ryzyko błędów związanych z obliczaniem i przygotowaniem niestandardowych dawek [2].

Wdrożenie strategii „dose banding”

Strategia dose banding została zastosowana w *Istituto Oncologico Veneto* we Włoszech, w którym porównano trzy scenariusze przygotowania leków przeciwnowotworowych:

1. tradycyjne dawkowanie indywidualne
2. dawkowanie według pasm przygotowywane wewnętrznie w szpitalu
3. wykorzystanie gotowych worków od producenta

Analiza objęła pięć leków: gemcytabinę, oksaliplatynę, paklitaksel, trastuzumab i 5-fluorouracyl. W badaniu wykorzystano dane z 13 490 dawek przygotowanych w szpitalu IOV w 2018 roku. Oszacowano, że 76,6% z nich mogło być objęte dose bandingiem. Efektywność tej strategii była najwyższa dla gemcytabiny (94%), a najniższa dla trastuzumabu (46%).

W odniesieniu do kosztów, scenariusz 2 (wewnętrzne przygotowanie standaryzowanych dawek) pozwalał na oszczędności rzędu 281 tys. euro rocznie w porównaniu do tradycyjnego przygotowania. Z kolei scenariusz 3 (gotowe worki od producenta) generował oszczędności nawet do 402 tys. euro rocznie.

Dodatkowo autorzy przeprowadzili analizę czasową, która wykazała znaczące skrócenie czasu przygotowania jednej dawki leku: z ok. 33–40 minut w scenariuszu 1 do średnio 1,7–4,7 minut w scenariuszu 2. Przykładowo, czas przygotowania jednej dawki paklitakselu spadł z 33,7 do 1,7 minuty przy produkcji wsadowej. Wyniki te wskazują, że wdrożenie dose bandingu może znacznie zwiększyć efektywność pracy apteki i zmniejszyć obciążenie personelu [1].

Z kolei aktualizacja wytycznych SFPO i ESOP zawiera dane dotyczące stabilności ponad 60 leków cytotoksycznych, z których wiele zachowuje stabilność przez 2 tygodnie i dłużej, umożliwiając tym samym przygotowanie z wyprzedzeniem [3].

Farmakokinetyczne podstawy dose bandingu opisali Chatelut i wsp. (2012), wskazując, że różnica do $\pm 5\%$ w stosunku do dawki obliczonej na podstawie BSA jest akceptowalna klinicznie i mieści się w zakresie zmienności międzyosobniczej [4].

Korzyści z zastosowania strategii dose banding

Do najważniejszych korzyści wynikających z zastosowania strategii dose banding należą zarówno usprawnienia organizacyjne, jak i konkretne efekty ekonomiczne i kliniczne. Wdrożenie tej strategii wpływa korzystnie na wiele aspektów funkcjonowania apteki szpitalnej i całego procesu farmakoterapii.

- **Zmniejszenie czasu pracy personelu apteki i skrócenie czasu oczekiwania pacjenta** — np. średni czas przygotowania jednej dawki paklitakselu skrócił się z 33,7 minuty (scenariusz 1) do 1,7 minuty (scenariusz 2) [1].
- **Zwiększenie efektywności i przepustowości aptek szpitalnych**
Umożliwienie przygotowania dawek z wyprzedzeniem w godzinach o mniejszym obciążeniu operacyjnym wpływa korzystnie na zarządzanie zasobami. W programie wdrożonym w Kanadzie (Ontario) stwierdzono, że wdrożenie dose bandingu zwiększyło liczbę dawek możliwych do przygotowania dziennie o 32% bez zwiększania liczby personelu [5].
- **Redukcja strat leków**
Dzięki możliwości wykorzystania niewykorzystanych dawek w innym terminie (np. po odroczeniu leczenia), zmniejsza się liczba utylizowanych worków. W ośrodku w Créteil (Francja) ponowne wykorzystanie standaryzowanych dawek rytuksymabu było możliwe dzięki długiej stabilności produktu (180 dni), co ograniczyło marnotrawstwo i koszty [3].
- **Poprawa bezpieczeństwa terapii i zmniejszenie liczby błędów**
Zastosowanie strategii dose banding w chemioterapii dożylną umożliwia istotne zwiększenie bezpieczeństwa terapii poprzez ograniczenie liczby błędów związanych z indywidualnym obliczaniem dawek, etykietowaniem oraz przygotowaniem leków. Standaryzacja dawek wspiera również usprawnienie kontroli jakości i skrócenie czasu przygotowania chemioterapii [6].
- **Zgodność z zasadami GMP i ułatwienie walidacji**
Standaryzacja procesu umożliwia uproszczoną walidację i standaryzację dokumentacji, co jest szczególnie istotne w kontekście wymogów dobrej praktyki wytwarzania (GMP). Zastosowanie jednolitych dawek upraszcza procesy audytu i zapewnienia jakości [7].
- **Istotne oszczędności finansowe.**
W badaniu Chiumente et al. (2021) zastosowanie dose bandingu pozwoliło zaoszczędzić od 30 tys. do 169 tys. euro rocznie na pojedynczym leku (np. paklitaksel), w zależności od scenariusza [1]. W Wielkiej Brytanii szacowano, że całkowite roczne oszczędności dla NHS mogą sięgać kilku milionów funtów dzięki zakupowi i stosowaniu ustandaryzowanych gotowych worków [8],

Wyzwania i ograniczenia

Pomimo licznych korzyści strategii dose banding, jej wdrożenie w warunkach szpitalnych napotyka również istotne wyzwania organizacyjne, techniczne i kliniczne. Poniżej przedstawiono główne ograniczenia identyfikowane w literaturze i praktyce wdrożeniowej:

- **Potrzeba walidacji stabilności i jałowości**
Każdy lek objęty strategią dose banding wymaga potwierdzenia stabilności w danej formie, pojemniku i warunkach przechowywania. Badania stabilności muszą być przeprowadzane zgodnie z wytycznymi, często z użyciem metod instrumentalnych (np. HPLC), co generuje dodatkowe koszty i obciążenie dla laboratoriów [7].
- **Ograniczona liczba leków z potwierdzoną długoterminową stabilnością**
Choć stabilność wielu leków jest znana i dobrze opisana (np. rytuksymab, gemcytabina), dla części nowych terapii, zwłaszcza biologicznych, dostępne dane są ograniczone. Brak danych zmusza szpitale do przeprowadzania lokalnych walidacji lub ogranicza możliwość stosowania dose bandingu [3].
- **Ryzyko przeterminowania i strat w przypadku braku synchronizacji z harmonogramem leczenia**
Niewykorzystane dawki przygotowane wcześniej muszą zostać zutylizowane po upływie ważności, co generuje straty finansowe. Dlatego konieczne jest precyzyjne planowanie produkcji i współpraca z oddziałami klinicznymi [1].
- **Trudności związane z systemami elektronicznej preskrypcji**
Systemy e-preskrypcji są często zaprogramowane na indywidualne dawki (np. 173 mg zamiast „standard 175 mg”), co uniemożliwia szybkie przypisanie pacjenta do pasma dawek. W Wielkiej Brytanii konieczna była modyfikacja oprogramowania i integracja nowych słowników dawek w systemach szpitalnych [8].
- **Potrzeba dostosowania dokumentacji GMP i SOP (standardowych procedur operacyjnych)**
Wprowadzenie produkcji seryjnej wymaga zmiany procedur wytwarzania, kontroli jakości, dokumentacji serii, oznakowania oraz ścieżek zatwierdzania produktów. Wdrażanie zmian wymaga współpracy między personelem aptecznym, kontrolą jakości i działami prawnymi [8].
- **Brak akceptacji klinicystów i bariera kulturowa**
W niektórych środowiskach klinicznych dominuje przekonanie, że indywidualne dawkowanie na podstawie BSA jest bezpieczniejsze i bardziej precyzyjne. Tymczasem badania wykazują, że różnice $\pm 5\text{--}10\%$ mieszczą się w naturalnej zmienności farmakokinetycznej i są klinicznie akceptowalne [4].
- **Braki w edukacji i komunikacji**
Kluczową barierą jest często niedostateczne przeszkolenie personelu oraz brak jasnego przedstawienia zalet strategii. W badaniu przeprowadzonym w Szwecji większość farmaceutów pozytywnie oceniła dose banding po szkoleniu, mimo początkowego sceptycyzmu [9].

Przykłady wdrożeń w innych krajach

Zgodnie z doniesieniami zawartymi w przeglądzie SFPO i ESOP, w ośrodku w Créteil wprowadzono standaryzację dawek rytuksymabu w zakresie 600–900 mg, co umożliwiało zastosowanie ich dla szerokiego spektrum pacjentów z zachowaniem akceptowalnej zmienności klinicznej. Dzięki długoterminowej stabilności tych roztworów możliwe było magazynowanie i redystrybucja dawek, których nie użyto z powodu odroczenia leczenia [3].

W skali krajowej przykład wdrożenia dose bandingu stanowi inicjatywa NHS England, która w 2016 roku wprowadziła ogólnokrajowe standardy dawkowania dla 18 leków cytotoksycznych. W kolejnym etapie opracowano jednolite specyfikacje produktów dla poszczególnych leków, co pozwoliło zredukować rozbieżności między szpitalami i ułatwiło zamawianie gotowych worków od dostawców NHS oraz komercyjnych. Efektem tego była poprawa efektywności, skrócenie czasu realizacji zamówień i lepsze wykorzystanie krajowej zdolności produkcji aseptycznej [8].

Wdrożenie to napotkało jednak również wyzwania, m.in. konieczność ujednolicenia etykiet worków infuzyjnych oraz dostosowania systemów elektronicznej preskrypcji, które często były zbyt sztywne, by uwzględnić nowe standardy produktów. Wymagało to współpracy z dostawcami oprogramowania oraz wprowadzenia kompromisów w zakresie oznakowania i konfiguracji systemów.

W szpitalu onkologicznym w Nancy (Francja) zastosowano strategii dose banding dla rytuksymabu, przygotowując standaryzowane dawki co 60 mg w zakresie 570–870 mg. Dzięki sześciomiesięcznej stabilności leku w workach z NaCl 0,9% możliwe było planowanie produkcji z wyprzedzeniem i redystrybucja niewykorzystanych dawek [3]. Podobne rozwiązania zastosowano w szpitalu w Toronto dla azacytydyny zamrażanej w strzykawkach do 23 dni [10].

W kolejnych latach wdrożenia strategii dose banding objęły także inne kraje europejskie. Przykładowo, Irlandzki National Cancer Control Programme (NCCP) opracował i opublikował tabele pasm dawek dla kilkunastu leków cytotoksycznych, w tym cisplatyny, docetakselu, gemcytabiny, karboplatyny czy rytuksymabu. Celem było zapewnienie jednolitości terapii onkologicznej oraz poprawa efektywności aptek szpitalnych poprzez uproszczenie przygotowania leków i redukcję strat [11].

Szwecja stanowi przykład kraju, w którym wdrożenie dose bandingu było inicjatywą oddolną. Pracownicy szpitala Karolinska w Sztokholmie wdrożyli pasma dawek m.in. dla fludarabiny i oksaliplatyny, opracowując lokalne tabele i walidując stabilność roztworów zgodnie z wytycznymi SFPO. Szczególny nacisk położono na edukację personelu i akceptację klinicystów, która okazała się kluczowa dla sukcesu wdrożenia [9].

Dalszym przykładem jest Australia, gdzie strategia dose banding została wdrożona w ramach inicjatyw rządowych, mających na celu standaryzację dawek leków cytotoksycznych, takich jak docetaksel i 5-fluorouracyl (5-FU), w celu zwiększenia efektywności i bezpieczeństwa terapii onkologicznych [12].

Stabilność leków a możliwość zastosowania dose bandingu

Dane dotyczące stabilności leków cytotoksycznych zostały szeroko opracowane w ramach aktualizacji zaleceń SFPO i ESOP z 2014 roku. Autorzy podkreślili, że przy zachowaniu odpowiednich warunków przechowywania wiele z tych produktów może być stabilne nawet przez 4–6 miesięcy. Dzięki temu możliwe jest wcześniejsze przygotowanie leków w standaryzowanych dawkach i ich bezpieczne stosowanie w praktyce klinicznej [3].

Tabela 1. Przykładowe dane stabilności leków

Lek	Forma	Pojemnik	Stabilność	źródło
Rytuksymab	1 mg/ml	poliolefina + NaCl	180 dni w 4°C	[3]
Gemcytabina	1–10 mg/ml	PVC + NaCl	35 dni w 4°C	[3]
Paklitaksel	0,3–1,2 mg/ml	polipropylen	do 13 dni w 2–8°C	[3]
Azacytydyna	25 mg/ml	strzykawki + WFI	23 dni w -20°C	[10]
Winkrystyna	0,05 mg/ml	poliolefina	84 dni w 2–8°C	[13]
Fludarabina	1 mg/ml	szkło	14 dni w 4°C	[9]

W badaniu Bardin i wsp. (2011) podkreślono konieczność uwzględnienia temperatur stresowych (np. nieplanowanych przerw w chłodzeniu, transportu) przy ustalaniu daty ważności roztworów. Zalecono też stosowanie parametrów T90 i T95 (czas do rozkładu 10% i 5%) zamiast arbitralnie przyjętych limitów [7].

Coraz częściej w badaniach stabilności stosuje się metody subwizualne, takie jak:

- turbidymetria – do oceny przejrzystości roztworów,
- HPLC z wykrywaniem degradantów – do dokładnej analizy rozkładu substancji czynnej,
- DLS (dynamic light scattering) – do wykrywania submikronowych agregatów białkowych, np. w przypadku leków biologicznych.

W wielu przypadkach zastosowanie takich metod pozwoliło na wydłużenie dopuszczalnego czasu przechowywania – np. dawkowanie rytuksymabu w zakresie 600–900 mg, przygotowane w workach poliolefinowych, zachowywało pełną stabilność do 180 dni [3], a azacytydyna zamrażana w strzykawkach zachowywała stabilność przez 23 dni [10].

Tabela 2. Przykładowe pasma dawek [8]

Lek	Dawka referencyjna	Pasma dawek (mg)	Zakres tolerancji
Paklitaksel	175 mg/m ²	150, 175, 200 mg/m ²	± ~10%
Rytuksymab	600 mg	600, 700, 800, 900 mg	± 5–10%
Cisplatyna	75 mg/m ²	65, 75, 85 mg/m ²	± 13%
Docetaksel	75 mg/m ²	60, 75, 90 mg/m ²	± 20%
Azacytydyna	100 mg	90, 100, 110 mg	± 10%

Podsumowanie

Strategia dose banding, oparta na standaryzacji i zaokrąglaniu dawek leków cytotoksycznych do ustalonych przedziałów, zyskuje coraz większe znaczenie w praktyce farmacji szpitalnej. Przegląd literatury oraz dane z wdrożeń międzynarodowych potwierdzają, że rozwiązanie to stanowi realną alternatywę wobec tradycyjnego dawkowania opartego na powierzchni ciała pacjenta (BSA). Odpowiednio zaplanowane i udokumentowane wdrożenie dose bandingu może przynieść szereg wymiernych korzyści.

Z perspektywy organizacyjnej, zastosowanie dose bandingu umożliwia odciążenie personelu aptecznego poprzez produkcję seryjną i skrócenie czasu przygotowania leków. Dodatkowo poprawia efektywność pracy i umożliwia lepsze planowanie terapii. W badaniach wykazano, że czas przygotowania pojedynczej dawki może ulec skróceniu nawet o 90%, a liczba potencjalnych błędów w przygotowaniu – zmniejszyć się o jedną trzecią.

Z punktu widzenia ekonomicznego, dose banding może przyczynić się do istotnych oszczędności poprzez redukcję strat leków, lepsze wykorzystanie gotowych dawek, ułatwienie zamówień od producentów oraz standaryzację dokumentacji i procesów GMP. Roczne oszczędności w jednym tylko ośrodku mogą sięgać setek tysięcy euro lub dolarów, jak pokazano m.in. we Włoszech, Wielkiej Brytanii czy Kanadzie.

Z perspektywy klinicznej, strategia ta może również poprawić bezpieczeństwo terapii, upraszczając procesy przygotowania i redukując ryzyko błędów w dawkowaniu. W badaniach farmakokinetycznych wykazano, że różnice $\pm 5\text{--}10\%$ w stosunku do dawki obliczonej na podstawie BSA są klinicznie dopuszczalne i nie wpływają istotnie na skuteczność leczenia.

Wdrażanie dose bandingu wymaga jednak spełnienia określonych warunków: dostępu do danych o stabilności i jakości preparatów, odpowiedniego przeszkolenia personelu oraz modyfikacji systemów informatycznych. Szczególnie ważna jest komunikacja między farmaceutami a lekarzami oraz edukacja w zakresie zasad i korzyści wynikających z tej strategii.

Doświadczenia z krajów takich jak Wielka Brytania, Irlandia, Francja, Szwecja, Kanada czy Australia pokazują, że dose banding nie tylko jest możliwy do wdrożenia, ale także może stać się standardem nowoczesnej farmakoterapii onkologicznej. W kontekście rosnącego zapotrzebowania na leki przeciwnowotworowe, ograniczonych zasobów kadrowych i konieczności optymalizacji kosztów, dose banding może odegrać kluczową rolę w transformacji aptek szpitalnych i zwiększeniu dostępności skutecznego leczenia.

Bibliografia:

- [1] Chiumente M, Buzzi R, Rovelli A, Fontana S, Pozzetti L. Preparation of intravenous chemotherapy bags: evaluation of a dose banding approach in an Italian oncology hospital. *GRHTA*. 2021;8:29–34.
- [2] Shah S, Gupta S, Sharma P. The impact of dose banding on chemotherapy preparation: A systematic review. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2021;27(4): 1020-1027.
- [3] Vigneron J, Astier A, Trittler R, Hecq JD, Daouphars M, Larsson I, Pourroy B, Pinguet F. SFPO and ESOP recommendations for the practical stability of anticancer drugs: an update. *European Journal of Oncology Pharmacy*. 2014;8(2):3–11.
- [4] Chatelut E, White-Koning ML, Mathijssen RHJ, Puisset F, Baker SD, Sparreboom A. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. *British Journal of Cancer*. 2012;107(7):1100–1106.
- [5] Hospital Pharmacy in Canada Editorial Board. *Hospital Pharmacy in Canada Report 2020/21*. Ottawa (ON): Canadian Society of Hospital Pharmacists; 2022 [cited 2025 Jun 5].
- [6] NHS England. *Nationally Standardised Dose Banding for Adult Intravenous SACT: Implementation Standard (CA2)*. NHS England; 2018
- [7] Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R, Daouphars M, Paul M, Trojniak M, Pinguet F. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference. *Ann Pharm Fr*. 2011;69(4):221–231.
- [8] NHS England. Dose Banded Chemotherapy Standardised Products – Background Document. NHS England; 2018.
- [9] Asghari S. An urge to implement dose-banding at Karolinska University Hospital: A systematic review [Internet]. Degree Project in Pharmacotherapy. Uppsala: Uppsala University; 2021 [cited 2025 May 21].
- [10] Walker SE, Charbonneau LF, Law S, Earle C. Stability of azacitidine in sterile water for injection. *Can J Hosp Pharm*. 2012;65(5):352–359.
- [11] National Cancer Control Programme (NCCP). NCCP Dose Banding Tables. Version 7. Dublin: Health Service Executive; 2024 Nov 29.
- [12] Australian Government Department of Health. *Efficient Funding of Chemotherapy (EFC) Review: Interim Report 2022* [Internet]. Canberra: Department of Health; 2022 [cited 2025 Jun 6].
- [13] Sewell GJ, Trittler R. Stability of vincristine (Teva) in original vials after re-use, and in dilute infusions in polyolefin bags and polypropylene syringes. *European Journal of Oncology Pharmacy*. 2011;5:10–14