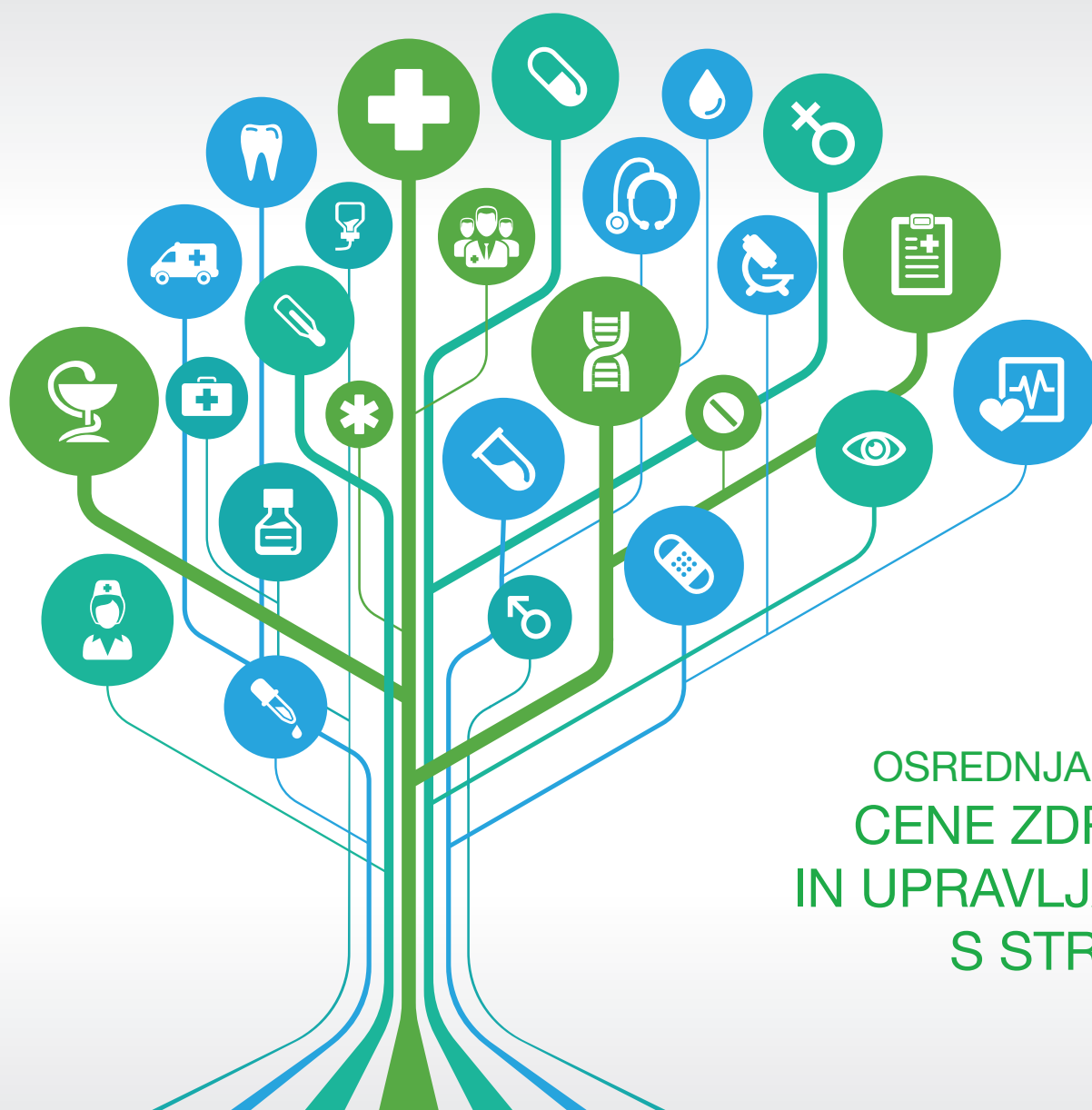


FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 3



OSREDNJA TEMA:
CENE ZDRAVIL
IN UPRAVLJANJE
S STROŠKI



Pot do zdravja

Natoli je zdrav in srečni ljudje. Svoje vlogo igrajo za prodajo zdravil z najhitrejšo proučbo telefonov za humano in vedno priskočijo na pomoč. Onkraj je naša hitrost, varnost in zanesljivost. Svoja dela opravljamo hitro in pravočasno. Pri vsaki naši pomoči sledimo klopni in izpolnimo ter druge zdravstvene in zdravstvene ustanove.

Zavedamo se, da nam privedejo ponudbo naših zdravil. Pomočimo jih z našimi znanstvenimi izpolnjevanjem, s kakovostnimi storitvami in s svojo hitrostjo, kar drugi zdravilci bomo skupaj s svojimi klijentami opravili tudi v prihodnosti.

01 472 93 00 | www.kemofarmacija.si





STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 3 | avgust 2015 | letnik 66

ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočevar Glavač

UREDNIŠKI ODBOR:
Tomaž Bratkovič
Mitja Kos
Janja Marc
Andrijana Tivadar
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk

IZDAJATELJSKI SVET:
Cvetka Bačar Bole
Darja Frankič
Janez Ilaš
Smilja Milošev Tuševljak
Aleš Obreza
Nina Pisk
Sonja Rupret

NASLOV UREDNIŠTVA /
ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:
Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana
T.: +386 (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.

Izhaja petkrat letno.
Letna naročnina je 70 EUR.
Za tuje naročnike 100 US\$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Naklada: 3.500 izvodov

Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US\$ 100.

Farmacevtski vestnik is regularly abstracted in:
BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL
ABSTRACTS, PHARMACEUTICAL ABSTRACTS,
MEDICAL & AROMATIC PLANTS ABSTRACTS
AND INBASE / Excerpta Medica

Farmacevtski vestnik sofinancira
Javna agencija za raziskovalno dejavnost
Republike Slovenije iz sredstev državnega
proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje
domaćih znanstvenih periodičnih publikacij.

DRAGI SAŠI V SLOVO

Hodnik, po katerem vsak dan hodim do pisarne, je tih in brezoseben. Do pred kratkim temu ni bilo tako. Vsakič, ko sem stopal po hodniku, sem z upanjem in pričakovanjem nečesa dobrega usmeril pogled na konec hodnika, dvoje vrat od moje sobe. Vsakič sem pogledal, ali so vrata v Tvojo pisarno odprta. To je pomenilo Tvojo prisotnost, pogovor, optimizem, poštenost, s svojimi dejanji in besedami si nam pokazala, kaj pomeni biti velika strokovnjakinja, skromna a preudarna oseba, predvsem pa ČLOVEK! Vrata Tvoje pisarne so bila na stežaj odprta za vse, sodelavce, študente, obiskovalce fakultete. In tak je bil tudi Tvoj značaj, Tvoje srce: odprto in zrcalo tvoje duše. Vedno si znala poslušati in slišati, a že samo Tvoj bežen pogled je bil dovolj, da smo vsi, ki smo bili v Tvoji bližini, občutili Tvojo pozitivno naravnost, energijo in moč. Hvala Ti za vse trenutke, ki so se za vedno vpisali v naša srca.

Draga Saša, tam, kjer si, je vse večno.

Zelo te bomo pogrešali, Tvoji prijatelji, sodelavci, kolegi in ustvarjalci Farmacevtskega vestnika.

Borut Štrukelj



VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 231** Nika Mardetko, Mitja Kos
Sistem zunanje primerjave cen zdravil z vidika Slovenije
External reference pricing system from the perspective of Slovenia
- 239** Mitja Kos
Elementi upravljanja s stroški zdravil v Sloveniji
Elements of medicine cost management in Slovenia
- 245** Simona Borštnar
Monoklonska protitelesa v zdravljenju raka dojk
Monoclonal antibodies for the treatment of breast cancer
- 250** Andreja Čufar
Biološka in podobna biološka zdravila – kako izmeriti podobnost?
Biologicals and biosimilars – how to measure similarity?
- 256** Borut Štrukelj
Varnost, kakovost in učinkovitost originalnih in podobnih bioloških zdravil
Safety, quality and efficacy of biologicals and biosimilars

ORIGINALNI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

- 260** Bratko Filipič, Lidija Gradišnik, Adriana Pereyra, Domen Jaklič, Jana Potokar
Imunomodulatorna aktivnost kombinacij arabinogalaktana in β -(1→3, 1→6)-glukana
in njuna indukcija protimikrobne aktivnosti
*The immunomodulatory activity of the combination of arabinogalactan
and β -(1→3, 1→6)-glucan in relation to their's induction of antimicrobial activity*

272 PREBRALI SMO ZA VAS

274 IZ DRUŠTVENEGA ŽIVLJENJA

276 PRIZNANJA SLOVENSKEGA FARMACEVTSKEGA DRUŠTVA 2015

285 OSEBNE VESTI

SISTEM ZUNANJE PRIMERJAVE CEN ZDRAVIL Z VIDIKA SLOVENIJE

EXTERNAL REFERENCE PRICING SYSTEM FROM THE PERSPECTIVE OF SLOVENIA

AVTOR / AUTHOR:

asist. Nika Marđetko, mag. farm.
izr. prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

*Katedra za socialno farmacijo, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: mitja.kos@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Sistem zunanje primerjave cen zdravil predstavlja enega izmed bolj razširjenih regulatornih postopkov, ki pripomore k racionalizaciji stroškov za zdravila. Opredejen je kot proces oblikovanja primerjalne oz. referenčne cene zdravila v posamezni državi, in sicer na osnovi cen zdravila v eni ali več referenčnih državah. Namen prispevka je predstaviti osnovne značilnosti in izzive sistema zunanje primerjave cen zdravil z vidika Slovenije. Slovenija cene zdravil oblikuje na podlagi primerjalnih cen iz Avstrije, Nemčije in Francije, obenem pa je sestavni del prepleta 17 držav, ki primerjajo cene s slovenskimi. Vlogo Slovenije kot referenčne države lahko pogojujejo razlike v lastnostih sistema zunanje primerjave cen zdravil, kot je število referenčnih držav, pravilo za izračun primerjalne cene zdravila, obseg zdravil na katere se sistem nanaša ali vrsta cene, ki se referira. Relativna majhnost slovenskega trga s potencialno velikim vplivom na cene zdravil v drugih državah postavlja Slovenijo v poseben položaj.

KLJUČNE BESEDE:

sistem zunanje primerjave cen, zdravila, mreža, Slovenija

ABSTRACT

External reference pricing is one of the most common regulatory policies that contribute to rationalisation of medicine costs. It is defined as the practice of using the medicine price(s) in one or several countries in order to derive a benchmark or reference price for the purpose of setting or negotiating the price of the medicine in a given country. The article aims to present the characteristics and challenges of the external reference pricing system from the perspective of Slovenia. Slovenia defines medicine prices on the basis of prices in Austria, Germany and France, while 17 countries reference Slovenia. The different characteristics of the system such as county basket composition, calculation of the reference price, scope of medicines or type of comparable price could affect the role of Slovenia as a reference country. The relative size of the Slovenian market, with potentially large impact on the prices of medicines in other countries places Slovenia in a special position.

KEYWORDS:

external reference pricing, medicines, network, Slovenia



1 UVOD

Eden izmed bolj razširjenih regulatornih postopkov za upravljanje stroškov za zdravila je sistem zunanje primerjave cen zdravil. Opredeljen je kot proces oblikovanja primerjalne oz. referenčne cene zdravila v posamezni državi na podlagi cene zdravila v eni ali več referenčnih držav. Namen sistema je določiti primerjalno ceno zdravila, ki predstavlja izhodišče za nadaljnje oblikovanje in pogajanja o ceni zdravila (1-4). Sistem zunanje primerjave cen je prisoten v Sloveniji in večini držav Evropske unije (EU), z izjemo Velike Britanije in Švedske. Sistem uporabljajo tudi naslednje evropske države, ki niso članice EU: Norveška, Islandija, Švica, Srbija, Bosna in Hercegovina ter Turčija (5).

Vloga referenčne države pri oblikovanju cene zdravila je odvisna od značilnosti sistema v posameznih državah. Razlike se pojavljajo na ravni opredelitve velikosti košarice referenčnih držav, to je v številu referenčnih držav, v načinu izračuna primerjalne cene zdravila, v obsegu zdravil na katere se sistem zunanje primerjave cen zdravil nanaša, različna je lahko tudi vrsta cene, ki se referira (proizvajalčeva »ex factory«, veletrgovska, maloprodajna). Poleg tega lahko sistem zunanje primerjave cen zdravil predstavlja glavni kriterij za določanje cene zdravila, ali pa služi le kot podpora informacija o cenah zdravila v referenčnih državah (3, 5, 6).

2 NAMEN

Namen članka je predstaviti osnovne značilnosti in izzive sistema zunanje primerjave cen zdravil z vidika Slovenije.

3 SISTEM ZUNANJE PRIMERJAVE CEN ZDRAVIL V SLOVENIJI

Skladno z EU priporočili poteka regulacija cen zdravil v Sloveniji le za zdravila, ki so financirana iz javnih sredstev (7). S sistemom zunanje primerjave cen zdravil se v Sloveniji določajo najvišje dovoljene cene zdravil (NDC), natančneje

pa ga opredeljuje Pravilnik o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 32/15) (8). Pri tem se upoštevajo cene zdravil v treh referenčnih državah, in sicer v Nemčiji, Franciji in Avstriji.

Slovenija za določitev primerjalne cene originatorskih zdravil in biološko podobnih zdravil upošteva najnižjo ceno zdravila, medtem ko se za generike upošteva povprečje cen primerljivega zdravila v referenčnih državah (8). S tem Slovenija zajame dva načina določanja primerjalne cene zdravila in predstavlja specifikko, v primerjavi z ostalimi državami, ki imajo definiran enotni način izračuna primerjalne cene zdravila ne glede na vrsto zdravila.

4 VIR PODATKOV O CENAH ZDRAVIL V REFERENČNIH DRŽAVAH

Vir podatkov o cenah zdravil v referenčnih državah navadno predstavljajo nacionalne podatkovne baze. V primeru Slovenije se upoštevajo zadnje aktualne tiskane ali elektronske publikacije, in sicer za Avstrijo Erstattungskodex (publikacija ali spletni vir) ali publikacija Warenverzeichnis za cene zdravil, ki jih publikacija Erstattungskodex ne navaja, za Francijo Vidal (elektronska izdaja) in za Nemčijo Lauer-Taxe (elektronska izdaja ali spletni vir) ali cenik ABDA Datenbank (8). Pri tem se izhaja iz maloprodajnih cen v Avstriji in Franciji ter veleprodajnih cen v Nemčiji. Proizvajalčeva cena zdravil v referenčnih državah zdravila se nato preračuna s pomočjo faktorjev, ki so definirani v Pravilniku, s katerimi dobimo približek proizvajalčeve cene zdravila v referenčnih državah (5, 8).

Podatkovne baze vključujejo uradne cene zdravil in ne dejanskih cen zdravil, ki se na nacionalni ravni oblikujejo s pomočjo popustov, rabatov ali dogovorov o znižanju cene. Poleg tega je lahko v nekaterih primerih dostop do podatkov o cenah zdravil utežen. Slednje je v določenih državah olajšala uvedba evropske baze podatkov o cenah zdravil – Euripid, ki je bila implementirana za učinkovitejše izvajanje sistema zunanje primerjave cen zdravil (6).

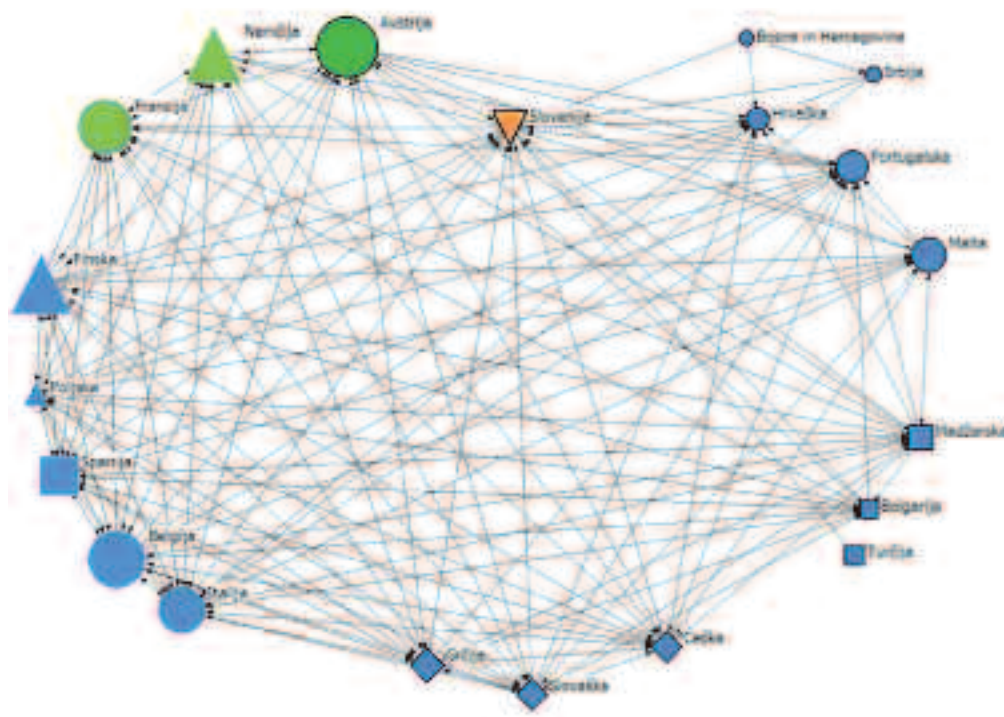
V Sloveniji se najvišje dovoljene cene zdravil, ki se določijo na osnovi sistema zunanje primerjave cen zdravil usklajujejo dvakrat letno, in sicer morajo proizvajalci za spremembo cene vložiti vlogo v obdobju kot je določeno s Pravilnikom o določanju cen zdravil (7, 8). Podoben dogo-

vor je sklenjen tudi v drugih državah, vendar se prakse nadzora nad spremembami cen zdravil med državami razlikujejo. Nekatere države, kot na primer Madžarska, nimajo regulatorno uvedenega pregleda cen zdravil, medtem ko Portugalska pregleduje cene zdravil vsako četrletje (3).

Lahko se zgodi, da primerljivo zdravilo ni prisotno v nobeni izmed referenčnih držav. Za Slovenijo je v Pravilniku o določanju cen zdravil navedeno, da se v primeru, ko zdravilo ni prisotno v referenčnih državah upošteva najnižja cena zdravila v državah EU ali EEA¹. Nekatere države pa imajo opredeljene t.i. alternativne (sekundarne) referenčne države. Primer je Hrvaška, ki ima kot alternativni referenčni državi definirani Španijo in Francijo (9, 10).

5 SLOVENIJA V MREŽI REFERENČNIH DRŽAV

Slovenija referira 14 držav EU, poleg tega pa še Srbija ter Bosna in Hercegovina. Potencialno Slovenija referira tudi Turčija, in sicer v primeru, ko je Slovenija država izvora zdravila in je cena zdravila v Slovenija nižja kot v primarnih referenčnih državah. Tako je Slovenija vpeta v mrežo 19 držav. Države, ki se prepletajo s Slovenijo, se obenem prepletajo tudi med seboj in drugimi državami, kar pripelje do izredno kompleksnega sistema držav in vpliva na cene zdravil. Na sliki 1 so predstavljene povezave med državami, ki referirajo Slovenijo in državami, ki jih referira Slovenija. Za



Slika 1: Slovenija v mreži referenčnih držav in držav, ki v okviru sistema zunanje primerjave cen zdravil referirajo Slovenijo.

Legenda: Slovenija: oranžen obrnjen trikotnik; Slovenija. Barva vozlišča: modra – države, ki referirajo Slovenijo; svetlo zelena – referenčni državi za Slovenijo; temno zelena – država, ki je referenčna država za Slovenijo in hkrati referira Slovenijo. Velikost vozlišča: skladnost z GDP na prebivalca v EUR. Oblika vozlišča: prikazuje pravilo izračuna primerjalne cene zdravila; krog – povprečje cen zdravila v referenčnih državah; kvadrat – najnižja cena v referenčnih državah; diamant – povprečje najnižjih treh cen zdravil v referenčnih državah; trikotnik – ni jasno definirane pravila. Okvir vozlišča: Črn okvir - sistem zunanje primerjave cen zdravil je glavni kriterij za določanje cene zdravila vozlov; siv okvir – sistem zunanje primerjave cen zdravil predstavlja glavni ali dodatni kriterij, odvisno od vrste zdravil; brez obarvanega okvirja - sistem zunanje primerjave cen zdravil predstavlja le podporno informacijo o ceni zdravila v referenčnih državah oz. dodatni kriterij.

Figure 1: Slovenia in the network of reference countries and countries that use Slovenia as reference country within the external reference pricing system.

1 EEA – European Economic Area; države, ki so vključene v Evropski gospodarski prostor.



Slovenijo so na mreži predstavljene vse povezave, medtem ko se ostale države povezujejo še z drugimi državami, ki niso nujno povezane s Slovenijo. Mreža referenčnih in referiranih držav za Slovenijo je bila izrisana s pomočjo programa UNICET6, ki je namenjen analizi socialnih omrežij.

6 VPLIV SLOVENIJE NA CENE ZDRAVIL DRUGIH DRŽAV

Glede na to, da Slovenijo referira 17 držav, bi lahko pričakovali, da imajo cene v Sloveniji zelo velik vpliv na cene drugih držav. Vendar je potrebno upoštevati, da je vloga referenčne države pri oblikovanju cene zdravila odvisna tudi od značilnosti sistema v posameznih državah, ki so prikazane v preglednici 1.

Prvi dejavnik, ki bi ga veljalo upoštevati, je število držav v košarici referenčnih držav. Med državami, ki referirajo Slovenijo, imajo najmanjše število držav v košarici referenčnih držav: Hrvaška, Portugalska, Srbija in Bosna in Hercegovina. Pričakujemo lahko, da je vpliv Slovenije v teh državah največji. Pri tem pa obstaja pomembna razlika v načinu določanja cen zdravil. Vse navedene države namreč uporabljajo povprečje cen referiranih držav. Potencialno najnižja cena zdravila v Sloveniji bi tako zagotovo imela vpliv na primerjalo ceno izbrane države, vendar ne tako velikega, kot v primeru, da bi se primerjalna cena oblikovala na podlagi najnižje cene zdravil v referenčnih državah ali povprečja treh najnižjih cen zdravil v referenčnih državah. Takšen princip je v veljavi med drugim tudi v Bolgariji, Španiji in na Češkem.

Ne glede na zgoraj navedeno pa lahko ugotovimo, da ima Slovenija relativno majhno verjetnost za večji vpliv na države, ki oblikujejo ceno na osnovi najnižje cene ali povprečja treh najnižjih cen zdravil v referenčnih državah. Ra-

ALI STE VEDELI?

- S sistemom zunanje primerjave cen zdravil se v Sloveniji določajo najvišje dovoljene cene zdravil. Pri tem se upoštevajo cene zdravil v treh referenčnih državah, in sicer v Nemčiji, Franciji in Avstriji.
- Slovenija je vpeta v mrežo 19 referenčnih držav, pri čemer 17 držav referira Slovenijo.

zlog je v tem, da ima večina držav, ki upošteva omenjeno pravilo, večje košarice referenčnih držav, med katerimi pa Slovenija ni nujno država z najnižjimi cenami zdravil.

Podobno kot v Sloveniji, je tudi v večini drugih držav sistem zakonsko opredeljen, vendar metodologija določanja primerjalne cene zdravila v nekaterih državah ni natančno opredeljena. To je predvsem v državah, kjer sistem zunanje primerjave ne predstavlja glavnega kriterija za določanje cene zdravil, ampak le podporno informacijo pri oblikovanju cene zdravila. V naboru držav, ki referirajo Slovenijo predstavlja sistem zunanje primerjave cen zdravil podporno informacijo v Belgiji, Italiji, Španiji, na Poljskem in na Finskem (1, 5). To pomeni, da za razliko od držav, kjer sistem zunanje primerjave cen zdravil predstavlja glavni kriterij, Slovenija v naštetih državah nima neposrednega in tako velikega vpliva na cene zdravil.

Pri opredeljevanju vloge posamezne referenčne države je potrebno upoštevati tudi prekrivanja povezav med državami, kar še dodatno oteži ocenjevanje vpliva posamezne referenčne države. V primeru Slovenije se takšna »dvojna« povezava kaže med Slovenijo in Avstrijo, ki referirata druga drugo. Opredelitev neposrednega vpliva posamezne referenčne države je zaradi izjemne raznolikosti med sistemi zunanje primerjave cene zdravil in prekrivanja povezav preko držav ter pomanjkljivih pravil v nekaterih državah težko izvedljiva (2, 6, 11).

7 IZZIVI SISTEMA ZUNANJE PRIMERJAVE CEN ZDRAVIL

Primerjana cena zdravila se določa na osnovi objavljenih oziroma uradnih cen zdravil, ki pa le redko kdaj predstavljajo tudi dejanske cene zdravil. Na nacionalnem nivoju se sklepajo še dogovori o znižanju cen, popusti, rabati in »pay-back-i«, ki pa večinoma niso transparentni oziroma javno objavljeni in jih zato ne moremo kredibilno upoštevati pri določanju cen zdravil na osnovi zunanje primerjave cen zdravil (5). Tako oblikovane primerjalne cene predstavljajo le hipotetične cene zdravil. Posledično je razumljiva tudi potreba javnih plačnikov, da na nivoju posamezne države uvajajo še druge regulatorne mehanizme za upravljanje s stroški zdravil (1, 3). Kar pomeni, da v Sloveniji najvišja dovoljena cena zdravila (NDC) navadno predstavlja le izhodišče za nadaljnje oblikovanje cene zdravila. V nadaljevanju

Preglednica 1: Pregled metodologije sistema zunanje primerjave cen zdravil, v državah, ki imajo v košarici referenčnih držav prisotno Slovenijo (1, 3, 5, 12).
Table 1: Overview of the external reference pricing methodology for the countries that have Slovenia in their county basket (1, 3, 5, 12).

Država	Način referiranja	Obseg sistema	Število referenčnih držav	Referenčne države	Pravilo	Vrsta referirane cene	Število držav, ki izbrano državo vključuje v sistem zunanje primerjave cen zdravil	GDP per capita (EUR)*
Slovenija	glavni kriterij	zdravila financirana iz javnih sredstev	3	Nemčija, Avstrija, Francija	najnižja cena (originatorji) ali povprečje (generiki)	proizvajalčeva cena	17	18.100
Bosna in Hercegovina	glavni kriterij	ni podatka	3	Slovenija, Hrvaška, Srbija	povprečje vseh	veleprodajna cena	0	3.900
Hrvaška	glavni kriterij	ni podatka	3	Slovenija, Italija, Češka	povprečje vseh	veleprodajna cena	12	10.200
Portugalska	glavni kriterij	zdravila na recept	3	Slovenija, Španija, Francija	povprečje vseh	proizvajalčeva cena	13	16.600
Srbija	glavni kriterij	ni podatka	3	Slovenija, Hrvaška, Italija	povprečje vseh	veleprodajna cena	1	4.800
Bolgarija	glavni kriterij	zdravila na recept	12	Slovenija, Danska, Estonija, Finska, Francija, Grčija, Italija, Latvija, Portugalska, Romunija, Slovaška, Španija	najnižja cena	proizvajalčeva cena	10	5.800
Malta	glavni kriterij	vsa zdravila	12	Ciper, Češka, Grčija, Španija, Madžarska, Italija, Latvija, Poljska, Portugalska, Slovenija, Slovaška, Velika Britanija	povprečje vseh	proizvajalčeva cena	8	18.500
Španija	podporna informacija	inovativna zdravila	17	Avstrija, Belgija, Ciper, Nemčija, Grčija, Estonija, Finska, Francija, Irska, Italija, Luksemburg, Latvija, Malta, Nizozemska, Portugalska, Slovenija, Slovaška	najnižja cena	proizvajalčeva cena	16	22.800



Država	Način referiranja	Obseg sistema	Število referenčnih držav	Referenčne države	Pravilo	Vrsta referirane cene	Število držav, ki izbrano državo vključuje v sistem zunanje primerjave cen zdravil	GDP per capita (EUR)*
Česka	glavni kriterij	vsa zdravila	19	Belgija, Danska, Finska, Francija, Irska, Italija, Litva, Latvija, Madžarska, Nizozemska, Poljska, Portugalska, Grčija, Slovaška, Slovenija, Španija, Švedska, Velika Britanija, Hrvaška	povprečje najnižjih treh	proizvajalčeva cena	14	14.700
Grčija	glavni kriterij	vsa zdravila	22	vse EU države razen Hrvaška, Danska, Estonija, Malta, Švedska	povprečje najnižjih treh	proizvajalčeva cena	13	16.300
Avstrija	glavni kriterij	zdravila financirana iz javnih sredstev	27	vse EU države	povprečje vseh	proizvajalčeva cena	15	38.500
Belgija	podporna informacija	nekonistentni podatki (zdravila financirana iz javnih sredstev ali vsa zdravila)	27	vse EU države	povprečje vseh	proizvajalčeva cena	15	36.000
Italija	podporna informacija	zdravila financirana iz javnih sredstev	27	vse EU države	povprečje vseh	proizvajalčeva cena	16	26.600
Slovaška	glavni kriterij	zdravila financirana iz javnih sredstev	27	vse EU države	povprečje najnižjih treh	proizvajalčeva cena	16	13.900
Finska	podporna informacija	zdravila financirana iz javnih sredstev	30	vse EEA države	ni definiranega pravila	veleprodajna cena	15	37.400
Madžarska	glavni kriterij	zdravila financirana iz javnih sredstev	31	vse EEA države + Švica	najnižja cena	veleprodajna cena	12	10.500
Poljska	podporna informacija	zdravila financirana iz javnih sredstev	31	vse EEA države + Švica	ni definiranega pravila (najnižja cena)	proizvajalčeva cena	10	10.700
Turčija	glavni kriterij	ni podatka	ni podatka	ni podatka	najnižja cena	ni podatka	ni podatka	7.800

*Povzeto po Eurostat 2014. EEA pomeni »European Economic Area«: poleg 28 držav EU še Islandija, Lihtenštajn in Norveška.

lahko potekajo še dogovori o znižanju cene zdravila med proizvajalci in plačnikom – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije ali pa se izvajajo drugi regulatorni postopki kot je generična zamenjava ali sistem terapevtskih skupin zdravil.

Ključen vpliv na ceno zdravil ima izbor referenčnih držav, in sicer lahko večje znižanje cene dosežemo z vključitvijo države, ki ima nizke cene zdravil. S tem pripomoremo k znižanju stroškov za zdravila, hkrati pa sprejmemo tveganje, da zdravilo ne bo razpoložljivo na trgu oz. bo v sistem umeščeno kasneje. Sistem zunanje primerjave cen namreč farmacevtsko industrijo posredno stimulira, da zdravila najprej umešča v državah z višjimi cenami zdravil (5, 13). Slovenija referira tri države v katerih se zdravila relativno hitro umeščajo, obenem pa nimajo najnižjih možnih cen v evropskem prostoru.

Sistem zunanje primerjave cen predstavlja poseben izziv za države, ki ne predstavljajo velikega trga zdravil in obenem poskušajo v večji meri, kot druge države zniževati stroške za zdravila (3). Navedeno velja tudi za Slovenijo. Vsaj na prvi pogled predstavlja mreža referenčnih držav velik vpliv Slovenije na številne druge trge. V preteklosti smo že slišali, da ne bi bil večji problem dodatno znižati cene v Sloveniji, če takšna odločitev ne bi dramatično vplivala na številne druge, večje trge. Posledično so se posamezna zdravila že umikala iz slovenskega trga, nekatera pa verjetno ne bodo nikoli prišla. Sistem zdravstvenega varstva se seveda problema zaveda in je takšen izziv večinoma reševal z zmanjševanjem transparentnosti cen zdravil na slovenskem trgu. Za določena zdravila tako javnost ne more pridobiti informacije o dejanskih dogovorjenih cenah. Sistem je tako ujet med odločitvijo za večjo transparentnost cen in ustrezno razpoložljivostjo zdravil na slovenskem trgu.

Izziv pri določanju primerjalnih cen zdravil lahko predstavlja pomanjkanje razpoložljivih informacij o cenah zdravil in heterogenost informacij, kar pomeni različne vrste cen v podatkovnih bazah. Težavno je lahko iskanje primerljivega zdravila v referenčni državi, in sicer zaradi razlik v lastniškem imenu zdravila, jakosti, formulaciji in pakiranju zdravila. Nekateri avtorji predvidevajo, da je neujemanje med državami spodbujeno s strani farmacevtske industrije (5). Državam, ki imajo manj definirana in manj transparentno predstavljena pravila pa se očita razkorak pravil z dejanskim določanjem cen zdravil v praksi (6).

Poseben izziv je povezan tudi z redno nadgradnjo cen zdravil ob morebitnih spremembah cen v referenčnih državah (5, 13). V večini držav ne gre za avtomatiziran proces, javljanje sprememb v cenah pa je dolžnost imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom, kar pa v praksi ni nujno vedno ažurno oziroma konsistentno.

8 SKLEP

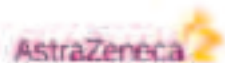
Sistem zunanje primerjave cen zdravil je široko razširjena cenovna politika v evropskih državah. Slovenija je v okviru sistema zunanje primerjave cen zdravil vezana na skupno 19 držav. Med temi se pri določanju cen zdravil sklicuje na tri države Nemčijo, Francijo in Avstrijo, pri čemer Avstrija in Slovenija referirata druga drugo. V svoji košarici referenčnih držav ima skupno 17 držav tudi Slovenijo. Najverjetnejši je vpliv Slovenije na cene zdravil na Hrvaškem, Portugalskem, v Srbiji ter Bosni in Hercegovini. Na sistem zunanje primerjave cen zdravil so vezani številni izzivi, izpostavlja se predvsem referiranje uradnih oziroma hipotetičnih cen zdravil, ki se v praksi nikoli ne plačujejo.

9 LITERATURA

1. Vogler S, Habimana K. *Pharmaceutical pricing policies in European countries*. http://ctwinvestmentgroup.com/walgreen/wp-content/uploads/2014/12/GOe_FP_Pharmaceutical_Pricing_Europe_CtWInv_final_forPublication.pdf. Dostop: 20-05-2015.
2. Leopold C, Mantel-Teeuwisse AK, Seyfang L, et al. *Impact of external price referencing on medicine prices - a price comparison among 14 European countries*. *South Med Rev*. 2012; 5: 34-41.
3. Leopold C, Vogler S, Mantel-Teeuwisse AK, et al. *Differences in external price referencing in Europe: a descriptive overview*. *Health Policy*. 2012; 104: 50-60.
4. Barros PP. *Pharmaceutical policies in European countries*. *Adv Health Econ Health Serv Res*. 2010; 22: 3-27.
5. Taumi M, Remuzat C, Vataire A, et al. *External reference pricing of medicinal products: simulation-based considerations for cross-county coordination*. http://ec.europa.eu/health/healthcare/docs/erp_reimbursement_medicinal_products_en.pdf. Dostop: 20-05-2015.
6. Ruggeri K, Nolte E. *Pharmaceutical pricing The use of external reference pricing*. http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/research_reports/R200/RR240/RAND_RR240.pdf. Dostop: 20-05-2015.



7. Javna Agencija za zdravila in medicinske pripomočke. Cene zdravil - najvišje dovoljene cene zdravil. http://www.jazmp.si/si/cenezdravil/najvisje_dovoljene_cene_zdravil/. Dostop: 01-06-2015.
8. Pravilnik o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 32/15) 2015. <http://pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV12442>. Dostop: 01-06-2015.
9. Marcheva M, Tosheva-Konteva L, Perova G. Pricing and reimbursement of medicines in central and East European countries. *WJPPS*. 2013; 2: 4311-28.
10. Godman B, Kwon H, Brkicic L, et al. Pharmaceutical pricing in Croatia: a comparison of ordinances to provide future guidance. *GaBIJ*. 2015; 4: 79-89.
11. Stargardt T, Schreyogg J. Impact of cross-reference pricing on pharmaceutical prices: manufacturers' pricing strategies and price regulation. *Appl Health Econ Health Policy*. 2006; 5: 235-47.
12. EFPIA. Principles for application of international reference pricing system. http://www.efpia.eu/uploads/Principles_for_application_of_international_reference_pricing_systems_June_2014_Position_Paper.pdf. Dostop 20-05-2015.
13. Carone G, Schwierz C, Xavier A. Cost-containment policies in public pharmaceutical spending in the EU. http://ec.europa.eu/economy_finance/publications/economic_paper/2012/pdf/ecp_461_en.pdf. Dostop: 01-06-2015.



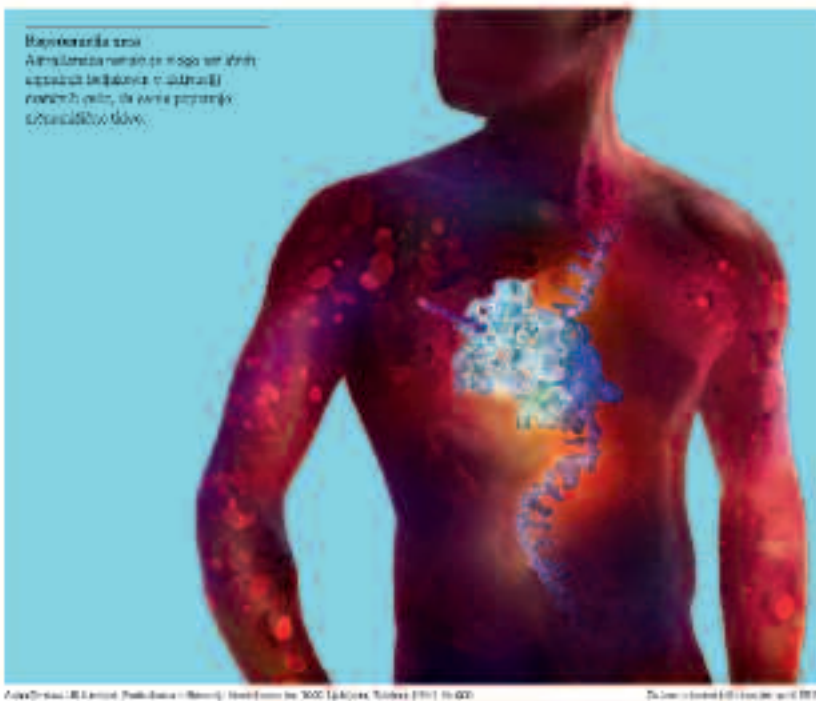
Kaj znanost zmore

V podjetju AstraZeneca razvijamo, da nam znanost lahko odpre vrata, namreč izboljša, kot so rak, sladkorna bolezen, HIV in... Vse to urši, da je do zdravilni

znanost in odkritja, ki bo vodila do odličja in zdravja naših bolnikov. Znanost, znanost in znanost... platforme, ki so lahko izboljšale

podobno in znanost znanost, industrije in akademije sveta in... znanost, ki je znanost, da je znanost... znanost, ki je znanost, ki je znanost...

Naše znanost
AstraZeneca razvija nove in inovativne zdravila, ki pomagajo bolnikom, da živijo bolj zdravo življenje.



AstraZeneca | AstraZeneca | AstraZeneca | AstraZeneca | AstraZeneca | AstraZeneca | AstraZeneca | AstraZeneca | AstraZeneca | AstraZeneca

AstraZeneca | AstraZeneca | AstraZeneca | AstraZeneca | AstraZeneca | AstraZeneca | AstraZeneca | AstraZeneca | AstraZeneca | AstraZeneca

ELEMENTI UPRAVLJANJA S STROŠKI ZDRAVIL V SLOVENIJI

ELEMENTS OF MEDICINE COST MANAGEMENT IN SLOVENIA

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

Katedra za socialno farmacijo, Fakulteta
za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E- pošta: mitja.kos@ffa.uni-lj.si

Telefon: 01 47 69 686

1 UVOD

Sistem zdravstvenega varstva v Sloveniji je oblikovan na podlagi Bismarckovega modela sistema zdravstvenega varstva. Ključni sestavni del tega modela je obvezno z zakonom predpisano javno zdravstveno zavarovanje, ki ga opredeljuje Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju (1). V ta namen je oblikovana posebna, avtonomna blagajna v katero se zbirajo sredstva tako od zavarovancev, kot tudi delodajalcev (2). Zanj skrbi Zavod

POVZETEK

Članek opisuje elemente upravljanja s stroški zdravil z vidika plačnika v Sloveniji. Sistem zunanje primerjave cen, ki ga vodi JAZMP, omogoča določitev najvišje dovoljene cene. V nadaljevanju se preko postopka razvrščanja, ki ga vodi ZZZS, oblikujejo dogovorjene cene. ZZZS ima poleg razvrščanja na liste na razpolago tudi druge mehanizme upravljanja s stroški zdravil vključujoč: omejitve predpisovanja, sistem najvišje priznane vrednosti za medsebojno zamenljiva zdravila in zdravila v terapevtskih skupin ter dogovore o deljenju tveganja med ZZZS in ponudniki zdravil.

KLJUČNE BESEDE:

upravljanje s stroški zdravil, sistem zunanje primerjave cen, sistem notranje primerjave cen, omejitve predpisovanja, dogovori o deljenju tveganja

ABSTRACT

The aim of the article is to describe cost management elements of medicines from the perspective of health care payer in Slovenia. External reference pricing that is processed by JAZMP defines the maximum allowed price. Subsequently, ZZZS through the inclusion of medicine on the list negotiates a price lower than the maximum allowed price. Additionally, ZZZS manages medicine cost by limiting prescribing, generic substitution, therapeutic groups and risk sharing agreements.

KEYWORDS:

management of medicine cost, external reference pricing, internal reference pricing, prescribing limitations, risk sharing agreements

za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) (3). V sistem je vgrajen princip pravičnosti in solidarnosti. Prispevki so opredeljeni kot delež dohodka, tako da osebe z višjimi dohodki plačujejo več, kot osebe z nižjimi dohodki. Hkrati so zdravi solidarni z bolnimi in mlajši s starejšo populacijo, ki ima večje potrebe po zdravstvenih storitvah. Država ima manjšo, predvsem arbitrarno vlogo v pogajanjih med partnerji v zdravstvu, to so izvajalci zdravstvene dejavnosti, zavarovanci in delodajalci.

Sistem se imenuje po princu Otto von Bismarcku. Uvedli so ga v Nemškem kraljestvu leta 1883 in predstavlja najstarejši model zdravstvenega varstva. Sistem je bil v Avstro-Ogrski



uveden leta 1889. Slovenija, ki je bila v sestavi takratnih dežel, pa ga je povzela leta 1892 in oblikovala t.i. Bratovske skladišnice. V času Jugoslavije smo imeli sistem z večjo vlogo države, kjer so se sredstva zbirala preko davkov, storitve pa plačevale iz proračuna. Sistem je bil oblikovan skladno s Semaškovim modelom zdravstvenega varstva, ki je bil značilen za države vzhodnega bloka. Podoben sistem s primarno vlogo države, je Beveridgeov model nacionalnega zdravstvenega varstva, katerega zametke še vedno najdemo npr. v Angliji in se od Semaškovega modela loči predvsem v ideologiji. V okviru Semaškovega modela npr. ni bilo dovoljeno zasebnitvo. Z oblikovanjem nove države Slovenije smo se ponovno vrnili k Bismarckovemu modelu zdravstvenega varstva in leta 1992 na podlagi Zakona o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju ustanovili Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. (4)

Stroški za zdravila se plačujejo iz obveznega zdravstvenega zavarovanja, vendar ne vsi in ne v celoti. Načeloma bi morali pacienti v teh primerih zdravila doplačati iz svojega žepa. Neposrednih doplačil večinoma ni potrebno izvajati glede na to, da imamo oblikovano tudi dopolnilno zdravstveno zavarovanje in premije vanj vplačuje večina Slovencev. Gre za obliko prostovoljnega zdravstvenega zavarovanja, katerega ključni namen je kritje razlike med vrednostjo, ki jo krije obvezno zdravstveno zavarovanje in polno ceno. Takšno obliko zdravstvenega zavarovanja trenutno ponujajo Vzajemna zdravstvena zavarovalnica, d.v.z., Zavarovalnica Triglav, d.d. in Adriatic Slovenica, d.d. (5, 6, 7). Dopolnilno zdravstveno zavarovanje je rezultat stiske v kateri se je zdravstveni sistem znašel pred časom, saj s sredstvi, ki jih je uspel zbrati, ni zmožal več pokrivati celotne košarice pravic. Dopolnilno zdravstveno zavarovanje je v tistem času prinašalo rešitev z dodatnimi viri, ki so bila predmet odločitve posameznika. Za razliko od obveznega zdravstvenega zavarovanja pa dopolnilno zavarovanje ne vsebuje elementov solidarnosti, saj vsi zavezanci plačujejo enako premijo. Dopolnilno zdravstveno zavarovanje predstavlja tudi eno večjih dilem oz. izhodiščnih elementov za reformo slovenskega zdravstvenega sistema.

Sredstva, ki se zberejo preko dopolnilnega zdravstvenega zavarovanja so primarno vezana na storitve in doplačevanje storitev, ki jih ne krije obvezno zdravstveno zavarovanje. ZZS ima tako neposredno in glavno pogajalsko moč in odloča o načinu umeščanja oz. koriščenja zdravstvenih tehnologij, predstavniki zavarovalnic, ki ponujajo dopolnilno zdravstveno zavarovanje, pa le posredno. Posledično je večina elementov upravljanja s stroški zdravil v domeni ZZS.

ALI STE VEDELI?

- Najvišja dovoljena cena, ki jo oblikuje JAZMP na podlagi treh referenčnih držav Avstrije, Francije in Nemčije, še ne predstavlja končne cene zdravil. Dogovorjena cena se oblikuje tekom postopka razvrščanja zdravil na ZZS.
- Poleg sistema zunanje primerjave cen je v Sloveniji v veljavi tudi sistem notranje primerjave cen. V okviru tega sistema so določene najvišje priznane vrednosti zdravil tako za medsebojno zamenljiva zdravila (t.i. generična zamenjava, od leta 2003 naprej), kot tudi za zdravila, ki so v sistemu terapevtskih skupin (od leta 2013 naprej).

2 NAMEN

Namen članka je predstaviti osnovne elemente upravljanja stroškov z zdravili z vidika plačnika v Sloveniji. Slika 1 prikazuje pregled nad posameznimi elementi.



Slika 1: Elementi upravljanja s stroški zdravil z vidika plačnika v Sloveniji.
Figure 1: Elements of medicine cost management in Slovenia from the perspective of the health care payer.

3 NAJVIŠJA DOVOLJENA CENA ZDRAVILA

Najvišje dovoljene cene zdravil (NDC) se oblikujejo na podlagi cen v primerjalnih državah. V Sloveniji v ta namen uporabljamo referenčne cene zdravil, ki so financirane iz javnih sredstev v Avstriji, Franciji in Nemčiji. Najvišja dovoljena cena zdravila se oblikuje v okviru postopka, ki ga vodi Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) in ga opredeljuje Pravilnik o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini (8, 9). Postopek je sestavni del tako imenovanega sistema zunanje primerjave cen zdravil, ki smo ga opisali v posebnem članku (10).

NDC predstavlja nekakšno zgornjo mejo cene zdravila. V primerjavi s prostim trgom, kjer bi bila cena oblikovana na podlagi ponudbe in povpraševanja, predstavlja ta postopek način regulacije cene zdravila preko katerega po vnaprej definiranem načinu pridemo do bistveno nižjega izhodišča za nadaljnja pogajanja o ceni zdravila.

4 RAZVRŠČANJE ZDRAVIL

Najvišja dovoljena cena, ki se oblikuje v okviru JAZMP, še ne predstavlja končne cene zdravila. V nadaljevanju postopek vodi ZZZS in izvaja t.i. razvrščanje zdravil. Ime je postopek dobil po razvrščanju zdravil na recept na liste, ki predstavlja klasičen način določanja, katera zdravila bo sistem plačeval in katera ne. ZZZS razvršča zdravila, ki se predpisujejo na recept na pozitivno ali vmesno listo. Negativna lista ne obstaja, ker bi takšen izraz neustrezno opisoval zdravila, katerih značilnost je predvsem ta, da jih sistem zdravstvenega zavarovanja ne krije in so v celoti samoplačniška. V tem primeru govorimo o nerazvrščenih zdravilih, ki se sicer lahko predpisujejo na beli, samoplačniški receptni obrazec.

Zdravila, ki so razvrščena na pozitivno listo, obvezno zdravstveno zavarovanje večinoma krije do 70 % deleža (pozitivna lista P70), zdravila, ki so razvrščena na vmesno listo (vmesna lista V), pa do 10 % deleža. Sistem okrajšav za liste zdravil na recept je prikazan na sliki 2. Razliko do polne cene krije dopolnilno zdravstveno zavarovanje oz.

zavarovana oseba, če nima sklenjenega dopolnilnega zdravstvenega zavarovanja. Nekatera zdravila so lahko razvrščena na pozitivno listo, ki jih obvezno zdravstveno zavarovanje krije v celoti (pozitivna lista P100). V tem primeru gre za zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje oseb, bolezni in stanj, ki so podrobneje navedene v 23. členu Zakona o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju (11). To so npr. zdravila za zdravljenje in rehabilitacijo malignih bolezni, mišičnih in živčno-mišičnih bolezni, paraplegije, tetraplegije, cerebralne paralize, epilepsije, hemofilije, duševnih bolezni, razvitih oblik sladkorne bolezni, multiple skleroze in psoriaze, infekcije HIV, kot tudi obvezna cepljenja, imunoprofilaksa in kemoprofilaksa skladno s programom. Posebno skrb se posveča tudi otrokom, učencem, dijakom, vajencem in študentom ter otrokom z motnjami v duševnem in telesnem razvoju, ki imajo krita zdravila na pozitivni ali vmesni listi v celoti.



Slika 2: Sistem okrajšav za liste zdravil na recept.
Figure 2: Prescription medicine list abbreviations system.

Poleg zdravil, ki se predpisujejo na recept, ZZZS razvršča tudi bolnišnična zdravila. Poseben status ima nabor dragih bolnišničnih zdravil. Na seznam B so tako razvrščena bolnišnična zdravila, če njihova cena v priporočenem odmerku presega vrednost 5000 EUR na osebo v enem letu. Dne 1. julija 2015 je seznam vključeval 89 zdravil (49 različnih učinkovin), večinoma iz skupine zdravil za bolezni krvi in krvotvornih organov (ATC skupina B) ter zdravil z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji (ATC skupina L). ZZZS razvršča tudi ampulirana in nekatera druga zdravila, ki se uporabljajo izključno ambulantno, na seznam A. Namen obeh seznamov je predvsem nadzor nad stroški dražjih zdravil oz. boljši pregled nad porabo zdravil. Zdravila s seznamom B se npr. financirajo na osnovi mesečnih zahtevkov bolnišnic glede na njihovo dejansko porabo. (12)

Razvrščanje zdravil poteka skladno s Pravilnikom o razvrščanju zdravil na liste ter ponavadi na podlagi strokovnega mnenja Komisija za razvrščanje zdravil na listo



oz. drugih relevantnih strokovnih mnenj (13). Pravilnik posebej opredeljuje merila s pomočjo katerih se ovrednotijo zdravila (13). Ta vključujejo:

1. pomen zdravila z vidika javnega zdravja,
2. prednostne naloge izvajanja programa zdravstvenega varstva,
3. terapevtski pomen zdravila,
4. relativna terapevtska vrednost zdravila,
5. ocena farmakoekonomskih podatkov za zdravilo,
6. ocena etičnih vidikov,
7. prioritete programov zdravstvenega varstva ter
8. podatki in ocene iz referenčnih virov.

Navedeni postopek lahko štejeemo za del aktivnosti vrednotenja zdravstvenih tehnologij (ang. Health Technology Assessment). Gre za postopek, ki sistematično, pregledno in nepristransko združuje informacije o medicinskih, socialnih, ekonomskih in etičnih vprašanjih v zvezi z uporabo zdravstvene tehnologije (14). Izraz zdravstvena tehnologija (ang. Health Technology) v naveden primeru ne opisuje samo fizičnih tehnologij, kot so zdravila in medicinski pripomočki, temveč tudi programe, postopke in organizacijske sisteme. Za Slovenijo je značilno, da se za razliko od nekaterih drugih držav, postopki vrednotenja preostalih zdravstvenih tehnologij vodijo ločeno od zdravil in sicer na Zdravstvenem svetu (15). Izjema so cepiva, ki sicer spadajo pod zdravila, a se vrednotijo na Zdravstvenem svetu in ne na Komisiji za razvrščanje zdravil ZZS.

5 OMEJITVE PREDPISOVANJA IN IZDAJANJA ZDRAVIL

ZZS lahko za posamezno zdravilo v okviru postopkov razvrščanja zdravil omeji predpisovanje in/ali izdajanje zdravila (13, 16). To pomeni, da lahko pooblaščen zdravnik zdravilo predpiše le v okviru omejitve predpisovanja, izven teh pa le kadar iz zdravstvenih razlogov enakovredno zdravljenje ni mogoče z drugim zdravilom, ki nima določene omejitve predpisovanja. Zdravilo z omejitvijo predpisovanja ali izdajanja se označi z zvezdico ob oznaki liste zdravil (npr. P70*, glej sliko 2).

Skladno s Pravilnikom o razvrščanju zdravil na listo se lahko omejitev predpisovanja in izdajanja nanaša na:

1. populacijsko skupino, ki lahko zdravilo prejema, določeno s starostjo ali drugimi populacijskimi značilnostmi,

2. indikacijsko področje, za katero se zdravilo lahko predpiše; izbere se lahko ena ali več odobrenih terapevtskih indikacij iz povzetka glavnih značilnosti zdravila; v okviru indikacijskega področja se lahko omeji tudi čas zdravljenja,
3. stopnjo izraženosti bolezni, za katero se zdravilo lahko predpiše,
4. vrsto specializacije zdravnika, ki zdravilo lahko predpiše, to je klinično specialnost ali skupino pooblaščenih zdravnikov, ki lahko predpišejo zdravila,
5. obveznost predhodne odobritve strokovne komisije, ki odloča o predpisovanju določenih zdravil, pridobljenih z biotehnoškimi postopki,
6. časovno ali količinsko omejitev izdajanja,
7. bolnišnico, ki v skladu z dovoljenjem ministrstva, pristojnega za zdravje, izvaja zdravstveni program s tem zdravilom.

6 NAJVIŠJA PRIZNANA VREDNOST

Gre za postopek tako imenovanega sistema notranje primerjave cen zdravil. Sistem smo v slovenski zdravstveni sistem najprej uvedli za medsebojno zamenljiva zdravila leta 2003. To so zdravila z enako učinkovino, ATC oznako, jakostjo in primerljivo farmacevtsko obliko, ki jih je JAZMP predhodno uvrstil na seznam medsebojno zamenljivih zdravil. Zdravstveno zavarovanje (obvezno in dopolnilno skupaj) krije medsebojno zamenljiva zdravila le do vrednosti najcenejšega zdravila v skupini, ki ima v preteklem mesecu vsaj 0,5 % tržni delež (17). Za zdravila, katerih cena je višja od najvišje priznane vrednosti (NPV), je potrebno doplačati razliko med dejansko ceno zdravila in najvišjo priznano vrednostjo. Znotraj posamezne skupine zdravil je vedno vsaj eno zdravilo, za katero zavarovancu ni potrebno doplačati razlike.

Sistem najvišje priznane vrednosti je bil nadgrajen s sistemom terapevtskih skupin zdravil šele v letu 2013 in sicer na podlagi Zakona o uravnoteženju javnih financ (18). Predhodni poskusi sprememb zakonodaje namreč niso bili uspešni. Terapevtske skupine zdravil združujejo različna zdravila, ki so namenjena zdravljenju iste bolezni. Pomeni, da ne gre več za isto učinkovino, ampak za skupino zdravil, ki se med seboj ločijo po svojih značilnostih. Med zdravili naj sicer ne bi bilo pomembnih razlik v učinkovitosti in

varnosti. To pomeni, da so ta zdravila primerljiva, se pa lahko razlikujejo v ceni. ZZS podobno kot v primeru medsebojno zamenljivih zdravil krije zdravila samo do višine cene referenčnega zdravila, ki je običajno najcenejše zdravilo znotraj terapevtske skupine oz. podkategorije zdravil s primerljivo jakostjo. Tudi v tem primeru obstaja varovalka, katero zdravilo lahko postane referenčno zdravilo in sicer na podlagi tržnega deleža učinkovine, ki jo vsebuje. Ta mora znašati najmanj $100\% / (n+1)$, kjer je "n" število učinkovin v terapevtski skupini zdravil. V sistem je bila najprej uvedena terapevtska skupina zaviralcev protonske črpalke, nato skupina zdravil zaviralcev angiotenzinske konvertaze ter skupina zdravil za zmanjševanje holesterola. V letu 2015 imamo skupaj oblikovanih 7 terapevtskih skupin, ki se bodo v nadaljevanju zagotovo še nadgrajevale.

Sistem najvišje priznane vrednosti pomeni za pacienta potencialno menjavo že obstoječih zdravil, zato je pomembno njihovo razumevanje sistema. Raziskava Fakultete za farmacijo, ki je nastala v sodelovanju s Slovenskim farmacevtskim društvom v letu 2014, kaže na to, da pacienti razumejo osnovno značilnost sistema terapevtskih skupin zdravil in sicer, da je zdravilo potrebno doplačati, ko njegova cena presega ceno referenčnega zdravila (19). Bistveno manj pa razumejo ostale pravice in dolžnosti pacientov v okviru sistema. V sistemu vidijo nepotrebno breme in razlog za zmanjševanje zaupanja v slovenski zdravstveni sistem. Poseben izziv predstavljajo starejši, pacienti, ki so slabše izobraženi, s slabšim zdravstvenim stanjem, nižjim neto mesečnim dohodkom, slabšim razumevanjem sistema terapevtskih skupin zdravil, s sočasno predpisanimi več zdravili.

Pacienti so se na sistem najvišjih priznanih vrednosti prilagodili tako, da doplačujejo razliko z namenom, da ohranijo obstoječa zdravila. Za prve tri terapevtske skupine, ki so bile najprej uvedene znašajo v povprečju 6,92 EUR. Povprečni najvišji znesek doplačila, ki so ga pacienti pripravljani doplačati za trimesečno zdravljenje z zdravilom pa znaša 10,4 EUR. Z večanjem števila terapevtskih skupin se potemtakem z doplačili lahko zelo hitro preseže pripravljenost pacientov za doplačila.

Praksa je oblikovala svoje rešitve. Tako so pogosti popusti na ravni veleprodaje za zdravila, ki so dražja od referenčnega zdravila. Ta se prenesejo do pacientov, ki tako na koncu ne doplačajo zdravila, čeprav je njegova formalna cena zavedene npr. v Centralni bazi zdravil (20) višja od najvišje priznane vrednosti referenčnega zdravila. S tem

ponudniki zdravil ohranjajo tržni delež, obenem pa formalno ne definirajo nižje cene zdravila.

7 DOGOVORI O CENI ZDRAVILA

ZZS v relaciji do ponudnikov zdravil vzpostavlja aktivno vlogo. Glede cene se pogaja in skuša dogovoriti čim nižjo končno ceno zdravila. Ta t.i. dogovorjena cena je seveda nižja od najvišje dovoljene cene, ki se oblikuje preko postopka na JAZMP.

Poleg neposrednega znižanja cene zdravila so mogoči tudi popusti in rabati na zdravilo. Popust na ceno zdravila pomeni, da imetnik dovoljenja za promet zniža ceno zdravila pod pogoji, dogovorjenimi v dogovoru o ceni zdravila. Rabat pa pomeni finančni ali količinski popust za zdravilo, ki ga imetnik dovoljenja za promet izvede po določenem obdobju in pod pogoji, dogovorjenimi v dogovoru o ceni zdravila.

Popusti in rabati predstavljajo v Sloveniji pomemben korektiv cen zdravil. Države, ki referirajo Slovenijo v sistemu zunanje primerjave cen vzamejo za osnovo javno objavljene cene. V primeru popustov in rabatov pa je dejanska, končna cena prikrita. To je način, ki sicer vodi v ne-transparenčnost cen zdravil v Sloveniji, po drugi strani pa pragmatična rešitev zato, da ponudniki ostajajo na slovenskem trgu. V primeru prevelikega znižanja cen v Sloveniji bi se vsaj v nekaterih primerih ponudniki zdravil lahko odločili za umik s tržišča, ker bi imeli prevelike izgube s padcem cen v državah, ki referirajo Slovenijo.

Umeščanja novih zdravil predstavlja določeno tveganje za plačnika v primeru, da zdravilo ne bi izkazovalo vseh nakazanih koristi v času pred pričetkom trženja zdravila. V zadnjem obdobju se uveljavljajo dogovori z namenom deljenja tveganj, čeprav obstajajo tudi nekateri pomisleki o učinkovitosti takšnih sistemov (ang. Risk sharing agreements) (21, 22). V Sloveniji poznamo tri vrste takšnih dogovorov:

- Dogovor o razmerju cena zdravila – obseg prodaje zdravila pomeni, da se cena zdravila s povečanjem obsega njegove prodaje zniža za delež, dogovorjen v dogovoru o ceni zdravila.



- Dogovor o povračilu prekoračenih izdatkov za zdravilo pomeni, da imetnik dovoljenja po zaključku dogovorjenega obdobja povrne Zavodu dogovorjeno razliko med realiziranim in dogovorjenim zneskom za zdravilo, če je bil slednji presežen.
- Dogovor o delitvi tveganja pa pomeni delitev financiranja zdravila med imetnikom dovoljenja in Zavodom glede na doseganje kliničnih meril, določenih v dogovoru o ceni zdravila.

8 SKLEP

Plačnik ima v sistemu paleto ukrepov s katerimi skuša zagotavljati dolgoročno vzdržnost sredstev, ki jih zdravstvena blagajna lahko nameni za zdravila. Obenem pa je predstavljen pred izziv, da v sistem umešča tudi nova, učinkovitejša in varnejša zdravila.

9 LITERATURA

1. *Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju. Uradni list RS, št. 72/06 – uradno prečiščeno besedilo, 114/06 – ZUTPG, 91/07, 76/08, 62/10 – ZUPJS, 87/11, 40/12 – ZUJF, 21/13 – ZUTD-A, 91/13, 99/13 – ZUPJS-C, 99/13 – ZSVarPre-C, 111/13 – ZMEPIZ-1, 95/14 – ZUJF-C in 47/15 – ZZSDT. URL: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?sop=1992-01-0459> (Dostop 5.7.2015)*
2. *Zakon o prispevkih za socialno varnost. Uradni list RS, št. 5/96, 18/96 – ZDavP, 34/96, 87/97 – ZDavP-A, 3/98, 7/98 – odl. US, 106/99 – ZPIZ-1, 81/00 – ZPSV-C, 97/01 – ZSDP, 97/01, 62/10 – odl. US, 40/12 – ZUJF, 96/12 – ZPIZ-2, 91/13 – ZZVZ-M, 99/13 – ZSVarPre-C in 26/14 – ZSDP. URL: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO984> (Dostop 5.7.2015)*
3. *Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. URL: www.zzs.si* (Dostop 15.7.2015)
4. *Zaletel-Kragelj L, Eržen I, Premik M. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje. Ljubljana, 2007.*
5. *Vzajemna zdravstvena zavarovalnica, d.v.z. URL: <https://www.vzajemna.si/>* (Dostop 8.7.2015)
6. *Zavarovalnica Triglav, d.d. URL: <https://www.triglav.si/>* (Dostop 8.7.2015)
7. *Adriatic Slovenica, d.d. URL: <http://www.adriatic-slovenica.si/>* (Dostop 8.7.2015)
8. *Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke. URL: www.jazmp.si* (Dostop 8.7.2015)
9. *Pravilnik o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini. Uradni list RS, št. 32/15. URL: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV12442>* (Dostop 15.7.2015)
10. *Mardetko N, Kos M. Sistem zunanje primerjave cen zdravil z vidika Slovenije. Farm Vestn 2015; 66: 231-238.*
11. *Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju. Uradni list RS, št. 72/06 – uradno prečiščeno besedilo, 114/06 – ZUTPG, 91/07, 76/08, 62/10 – ZUPJS, 87/11, 40/12 – ZUJF, 21/13 – ZUTD-A, 91/13, 99/13 – ZUPJS-C, 99/13 – ZSVarPre-C, 111/13 – ZMEPIZ-1, 95/14 – ZUJF-C in 47/15 – ZZSDT. URL: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?sop=1992-01-0459> (Dostop 30.6.2015)*
12. *Novi predpisi na področju zdravil. Recept, Bilten o zdravilih iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. ZZS 2011; 9 (1), 104-105.*
13. *Pravilnik o razvrščanju zdravil na liste. Uradni list RS, št. 35/2013. <https://www.uradni-list.si/1/content?id=112932>* (Dostop: 15.7.2015)
14. *Humar M in sod. Farmacevtski terminološki slovar. Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša ZRC SAZU. Ljubljana, 2013. URL: <http://isjfr.zrc-sazu.si/sl/terminologisce/slovarji/farmacevtski#v>* (Dostop: 25.6.2015)
15. *Zdravstveni svet. URL: http://www.mz.gov.si/si/o_ministrstvu/zdravstveni_svet_in_ostala_posvetovalna_teleza/zdravstveni_svet/* (Dostop 5.7.2015)
16. *Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini. Uradni list RS, št. 86/08, 45/10, 38/12 in 17/14 – ZZdr-2 URL: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV8737>* (Dostop 5.7.2015)
17. *Najvišje priznane vrednosti za medsebojno zamenljiva zdravila in terapevtske skupine zdravil. ZZS. Ljubljana, 2015. URL: https://partner.zzs.si/wps/portal/portal/aizv/zdravila_in_zivila_za_osebne_zdravstvene_namene/predpisovanje_in_izdajanje/najvisje_priznane_vredn_za_meds_zam_zdr_in_terap_skup_zdravil!/u_t/p/b0/04_Sj9CPyKssy0xPLMnMz0vMAfGzQJNDF093Y39DTz9_UxMDBwdw4C0ZYCxcgZeZfkG2oylA5nTGbg!!/* (Dostop 5.7.2015)
18. *Zakon za uravnoteženje javnih financ. Uradni list RS, št. 40/12, 96/12 – ZPIZ-2, 104/12 – ZIPRS1314, 105/12, 25/13 – odl. US, 46/13 – ZIPRS1314-A, 56/13 – ZŠtip-1, 63/13 – ZOsn-I, 63/13 – ZJAKRS-A, 99/13 – ZUPJS-C, 99/13 – ZSVarPre-C, 101/13 – ZIPRS1415, 101/13 – ZDavNepr, 107/13 – odl. US, 85/14, 95/14 in 24/15 – odl. US. URL: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO6388>* (Dostop 5.7.2015)
19. *Mardetko N, Kos M. Raziskava razumevanja in odnosa pacientov do sistema terapevtskih skupin zdravil. Fakultete za farmacijo v sodelovanju s Slovenskim farmacevtskim društvom. Novinarska konferenca, Ljubljana, 21.10.2014. URL: <http://www.sfd.si/?mod=aktualno&action=viewOne&ID=914>* (Dostop 15.7.2015).
20. *Centralna baza zdravil. MZ, JAZMP, ZZS, NIJZ 2015. URL: www.cbz.si* (Dostop 5.7.2015)
21. *Carlsona JJ, Sullivana SD, Garrisona LP, Neumann PJ, Veenstra DL. Linking payment to health outcomes: A taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. Health Policy 2010; 96: 179-190.*
22. *Neumann PJ, Chambers JD, Simon F, Meckley LM. Risk-Sharing Arrangements That Link Payment For Drugs To Health Outcomes Are Proving Hard To Implement. Health Affairs 2011; 30: 2329-2337.*

MONOKLONSKA PROTITELESA V ZDRAVLJENJU RAKA DOJK

MONOCLONAL ANTIBODIES FOR THE TREATMENT OF BREAST CANCER

AVTOR / AUTHOR:

Dr. Simona Borštnar, dr. med.

*Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut,
Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: sborstnar@onko-i.si

1 UVOD

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah. V Sloveniji vsako leto zbolijo več kot 1200 bolnic, umre pa okoli 400 bolnic (1). Rak dojk je heterogena bolezen, ki jo delimo na podtipa (2). Približno petino rakov dojk označuje prekomerna izraženost receptorja za epidermalni rastni dejavnik tipa 2 (HER2) oziroma prekomerna izraženost onkogene z enakim imenom (3). Imenujemo jih HER2 pozitivni raki. Prekomerna izraženost HER2 vodi v povečano aktivacijo dveh celičnih signalnih poti: MAPK in PI3K/Akt in s tem v povečano rast in razmnoževanje rakavih celic (4). Prekomerna izraženost HER2 je zato povezana s krajšim

POVZETEK

Podtip raka dojk, kjer najdemo prekomerno izražen receptor za epidermalni rastni dejavnik tipa 2 (HER2) predstavlja okoli 20 % vseh rakov dojk in je povezan z bolj agresivnim potekom bolezni. Uvedba anti-HER2 monoklonskega protitelesa trastuzumaba v standardno zdravljenje HER2 pozitivnega raka dojk je privedla do dramatičnega izboljšanja uspeha zdravljenja bolnikov s to agresivno obliko bolezni. Uvajanje novih anti-HER2 zdravil kot sta pertuzumab in T-DM1 pa nudi še dodatno možnost močne in dolgotrajne zavore HER2 signalne poti v več linijah zdravljenja. S potekom patentne zaščite trastuzumaba v letu 2014 so razvili številna trastuzumabu podobna biološka zdravila.

KLJUČNE BESEDE:

*HER2, trastuzumab, pertuzumab, TDM-1,
podobna biološka zdravila*

ABSTRACT

Breast tumours positive for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) represent approximately 20 % of all breast cancer cases and are associated with an aggressive natural history. The incorporation of anti-HER2 monoclonal antibody trastuzumab as part of the standard of care for HER2-positive breast cancer has led to dramatic improvements in outcome for patients with this aggressive disease. The introduction and availability of novel agents such as pertuzumab and T-DM1 now offer the ability to provide deep and prolonged inhibition of the HER2 pathway across multiple lines of treatment. With the expiry of the patent of trastuzumab in year 2014 several biosimilar trastuzumab have been developed.

KEYWORDS:

*HER2, trastuzumab, pertuzumab, TDM-1,
biosimilar*

časom do napredovanja bolezni in slabšim preživetjem (2,3). Normalna celica izraža okoli 20 000 receptorjev HER2, medtem ko jih celica HER2 pozitivnega raka dojk izraža 1-2 milijona (5). HER2 receptor je bil že pred skoraj 30 leti razpoznan kot atraktivna tarča za tarčno zdravljenje.



2 TRASTUZUMAB

Kot prvo tarčno zdravilo usmerjeno proti HER2 receptorju je bilo razvito humanizirano monoklonsko protitelo trastuzumab, usmerjeno proti zunajcelični domeni transmembranskega receptorja HER2, ki je pomenilo neverjeten preboj v zdravljenju HER2 pozitivnih rakov in eno najučinkovitejših zdravil v zdravljenju raka dojk nasploh. Vezava trastuzumaba na HER2 receptor sproži številne učinke:

- zmanjša celično signaliziranje
- poveča razgradnjo HER2 receptorjev po endocitozi
- aktivira imunski odgovor
- spodbudi od protitelesa odvisno celično citotoksičnost (ADCC) (6).

Nerandomizirane klinične raziskave faze II s trastuzumabom v monoterapiji HER2 pozitivnega razsejanega raka dojk so pokazale odgovor v 11-15 % pri predhodno zdravljenih bolnicah (7,8) in odgovor pri četrtini bolnikov, če so ga prejele kot prvo zdravljenje razsejane bolezni (9). Izvorna in ključna raziskava, ki je pomenila preboj in nadaljnjo uspešno pot trastuzumaba pa je bila klinična raziskava faze III Slamona s sod, v kateri so vključili 469 bolnic s HER2 pozitivnim razsejanim rakom dojk, ki so prejele bodisi kemoterapijo v kombinaciji s trastuzumabom bodisi kemoterapijo samo. V skupini bolnic, ki so poleg kemoterapije prejele tudi trastuzumab je bil dosežen večji delež odgovorov (50 vs. 32 %), daljši čas do napredovanja bolezni (7,4 vs. 4,6 mesecev) in daljše preživetje (25 vs. 20 mesecev) (10). Kombinacije trastuzumaba z različnimi citostatiki so v raziskavah, ki so sledile, pokazale 42-88 % delež odgovorov (6). Tako je v začetku tega tisočletja kombinacija trastuzumaba s kemoterapijo postala prvi izbor zdravljenja bolnic z razsejanim HER2 pozitivnim rakom dojk. V zdravljenju razsejane bolezni trastuzumab dajemo do dokazanega napredovanja bolezni, v začetku nekaj mesecev s kemoterapijo, nato kot vzdrževalno zdravljenje v monoterapiji. Če ima bolnica poleg pozitivnega HER2 receptorja hkrati pozitivne tudi hormonske receptorje, je dokazano učinkovita tudi kombinacija trastuzumaba s hormonsko terapijo (11).

Kot pri večini protirakavih zdravil pri raku dojke, katerih učinkovitost je najprej dokazana pri razsejani bolezni, nato pa preide v zgodnejšo fazo, torej dopolnilno zdravljenje

zgodnjega raka dojk, se je to zgodilo tudi s trastuzumabom. Pet randomiziranih kliničnih raziskav, ki so primerjale kombinacijo trastuzumaba in kemoterapije proti kemoterapiji sami, je nedvoumno pokazalo, da dodatek trastuzumaba kemoterapijo zmanjša verjetnost ponovitve bolezni za 35-50%, smrti pa za 26-59% (12-16). Trastuzumab je postal del rutinskega dopolnilnega zdravljenja bolnic s HER2 pozitivnim rakom v letu 2005. Apliciramo ga lahko na dva načina, v obliki infuzije v veno ali podkožno.

Priporočeno trajanje dopolnilnega zdravljenja s trastuzumabom je eno leto. Daljše dopolnilno zdravljenje s tem zdravilom se ni izkazalo kot učinkovitejše (15).

3 PERTUZUMAB

Pertuzumab je rekombinantno, humanizirano monoklonsko protitelo usmerjeno proti receptorju HER2. Veže se na drug del zunajceličnega dela receptorja HER2 kot trastuzumab in sicer na dimerizacijsko podenoto, ki je ključna za heterodimerizacijo. Tako pertuzumab prepreči heterodimerizacijo z drugimi člani družine HER2 receptorjev, to so: EGFR ali HER1, HER3 in HER4 (17). Deluje sinergistično s trastuzumabom.

V randomizirani, dvojno slepi klinični raziskavi faze III CLEOPATRA so pri bolnicah s prvim razsojem HER2 pozitivnega raka dojke preučili kombinacijo pertuzumaba, trastuzumaba in citostatika docetaksela v primerjavi s trastuzumabom in docetakselom samim. V raziskavo so randomizirali 808 bolnikov in ugotovili podaljšanje srednjega časa do napredovanja bolezni pri bolnicah za 6,6 mesecev ter podaljšanje srednjega preživetja za 15,7 mesecev (18).

V predoperativnem zdravljenju sta klinični raziskavi faze II NEOSPHERE in TryPhaena pokazali pomembno večji delež patoloških popolnih odgovorov, če je bil pertuzumab dodan trastuzumabu in kemoterapiji (19, 20).

Klinična raziskava uporabe pertuzumaba v dopolnilnem zdravljenju še poteka. Gre za veliko dvojno slepo randomizirano klinično raziskavo APHINITY, ki je vključila skoraj 5000 bolnic po celem svetu, tudi v Sloveniji. Vključevanje je bilo zaključeno avgusta 2013, poteka spremljanje bolnic (21).

4 TRASTUZUMAB EMTANZIN (T-DM1)

T-DM1 je konjugat trastuzumaba in citostatika- zaviralca mikrotubulov DM-1, ki je derivat majtanzina, izvlečka krhlikovk, mlečkovk in tudi nekaterih mahov (22). Majtanzin zavira polimerizacijo mikrotubulov in spodbuja depolimerizacijo s 100-krat večjo potentnostjo kot vinka alkaloidi, vendar pa tudi povzroči neželene učinke kot so nevropatija, driska in utrujenost (23,24). DM-1 je majtanzinoid, ki ima tioeterski del. Ta omogoča vezavo na monoklonsko protitelo prek vezavne molekule SMCC (N-sukcinimidil-4-(maleimidomethyl) cikloheksankarboksilat) (25).

Po vezavi T-DM1 na HER2 receptor se kompleks HER2-T-DM1 internalizira in se razgradi znotraj celice v lizosomih (26). Pri tem se sprosti citostatik, ki zavre mikrotubule in povzroči zastoj celičnega cikla in njeno smrt (25). Pri tem citostatik ne preide celične membrane, tako da citotoksični učinek nastopi samo znotraj celice in tako ne poškoduje zdravih celic (27). Ker se T-DM1 veže na HER2 na enak način kot trastuzumab sam, obdrži tudi zmožnost zaviranja signalnih poti in od protitelesa odvisno celično toksičnost (28).

Po spodbudnih rezultatih kliničnih raziskav faz I in II, kjer je pri močno pretretiranih bolnikih s HER2 pozitivnim razsejanim rakom dojk T-DM1 pokazal odgovor pri 25-32 % (29, 30), v prvi liniji zdravljenja pa pri več kot 60 % bolnikov (31).

Randomizirana raziskava faze III je primerjala T-DM1 s kombinacijo peroralnega anti-HER2 zdravila lapatiniba in citostatika kapecitabina, v drugi ali višji liniji zdravljenja razsejanega HER2 pozitivnega raka dojk (32). Kombinacija lapatiniba in kapecitabina je takrat veljala kot standardni izbor zdravljenja po napredovanju bolezni po trastuzumabu.

T-DM1 je v tej raziskavi pokazal večji delež odgovorov (43,6 vs. 25,1 %, daljši čas do napredovanja bolezni (9,6 vs. 6,4 mesecev) in tudi daljše preživetje (30,9 vs. 25,1 mesecev) (33). Pri močno pretretiranih bolnicah s vsaj dvema predhodnima anti-HER2 terapijama, je podoben trend rezultatov pokazala tudi druga raziskava faze III TH3RESA, ki pa je primerjala TDM-1 s katerokoli trajajo po izboru zdravnika (33).

V raziskavi faze III MARIANE pa so v prvi liniji zdravljenja HER2 pozitivnega razsejanega raka dojk primerjali T-DM v

monoterapiji, kombinacijo T-DM1 in pertuzumaba ter kombinacijo docetaksela in trastuzumaba. T-DM1 v tej raziskavi niti sam niti v kombinaciji s pertuzumabom ni pokazal večje učinkovitosti kot kombinacija kemoterapije in trastuzumaba (34).

5 TRASTUZUMABU PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA

Trenutno je v razvoju vsaj 10 trastuzumabu podobnih bioloških zdravil, nekaj od njih že v fazi III kliničnih raziskav (35). Najbolj raziskan je CT-P6. V dvojno slepi raziskavi faze III razsejanega raka dojk, je bilo 475 bolnikov randomiziranih v skupino s trastuzumabom in paklitakselom ali CT-P6 in paklitakselom. Primarni cilj raziskave je bil celokupni delež odgovorov, ki je bil 56,6 % v skupini bolnikov zdravljenih s CT-P6 in 61,9 % v skupini zdravljeni s trastuzumabom, kar ni pomenilo statistično pomembne razlike. Prav tako ni bilo pomembne razlike v sekundarnih ciljih raziskave, to je, časa do napredovanja bolezni in pogostosti neželenih učinkov (36). CT-P6 je bil na podlagi te raziskave odobren v Južni Koreji, njegova uvedba pa je znatno znižala ceno trastuzumaba. Podatki o imunogenosti, ki predstavlja največjo možno past in nevarnost avtomatskega menjavanja različnih različic določenega biološkega zdravila, še niso bili predstavljeni. Postavlja se vprašanje, ali lahko podatke raziskav s trastuzumabu podobnimi biološkimi zdravili prenesemo na vse bolnike, ki potrebujejo tovrstno zdravljenje? Čeprav je možnost znižanja cen zdravila s takim dejanjem zelo privlačna, pa žal odgovor ni enostavno pritrديلen. Bolniki z zgodnjim in razsejanim rakom dojk se namreč razlikujejo glede na breme bolezni, sočasno kemoterapijo in druga zdravila in glede na imunski odgovor. Podatki o imunogenosti, učinkovitosti in varnosti, ki so pridobljeni na populaciji bolnikov z razsejano boleznijo, zato ne moremo ekstrapolirati na populacijo bolnikov z zgodnjim rakom. Učinkovitost in varnost podobnega biološkega zdravila mora biti dokazana za vsako posamezno indikacijo. Odločitev o uporabi kateregakoli biološkega zdravila mora temeljiti na trdnih strokovnih dokazih v dobrobit bolnikov in mora biti v rokah zdravnika.



6 SKLEP

Odkritje HER2 in razvoj anti-HER2 tarčnih zdravil je eno najpomembnejših odkritij pri raku dojke v zadnjih dveh desetletjih in je pomembno spremenilo prognozo bolnic s HER2 pozitivnim rakom dojke.

7 LITERATURA

- Rak v Sloveniji 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2015.
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406:747-52.
- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.
- Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2:127-37.
- Venter DJ, Tuzi NL, Kumar S, et al. Overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein in human breast carcinomas: immunohistological assessment correlates with gene amplification. *Lancet* 1987; 2: 69-72.
- Hudis CA. Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007; 357: 39-51.
- Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14: 737-744
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639-2648.
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:7 19-726.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.
- Kaufman B, Mackey JR, Clemens NMR et al. Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III TAnDEM Study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5529-37.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1673-84.
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2011; 29(25): 3366-73.
- Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; 21; 382(9897): 1021-8.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273-83.
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809-820.
- Badache A, Hynes NE. A new therapeutic antibody masks ErbB2 to its partners. *Cancer Cell* 2004; 5: 299-301.
- Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group. *N Engl J Med*. 2015; 372(8): 724-34.
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25-32.
- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24: 2278-84.
- SlinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358877>. Dostop: 23-05-2015.
- Yu TW, Bai L, Clade D, et al. The biosynthetic gene cluster of the maytansinoid antitumor agent ansamitocin from *Actinosynnema pretiosum*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 7968-73.
- Cassady JM, Chan KK, Floss HG, et al. Recent developments in the maytansinoid antitumor agents. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2004; 52: 1-26.
- Remillard S, Rebhun LI, Howie GA, et al. Antimitotic activity of the potent tumor inhibitor maytansine. *Science*1975; 189:1002-5.
- Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008; 68: 9280-90.
- Erickson HK, Park PU, Widdison WC, et al. Antibody-maytansinoid conjugates are activated in targeted cancer cells by lysosomal degradation and linker-dependent intracellular processing. *Cancer Res* 2006; 66: 4426-33.
- Xie H, Audette C, Hoffee M, et al. Pharmacokinetics and biodistribution of the antitumor immunoconjugate, cantuzumab mertansine (huC242-DM1), and its two components in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 1073-82.
- Junttila TT, Li G, Parsons K, et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128: 347-56.
- Burriss HA, 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 398-405.

30. Krop IE, LoRusso P, Miller KD, et al. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3234-41.
31. Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1157-63.
32. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783-91.
33. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 689-99.
34. Onclive. <http://www.onclive.com/web-exclusives/Frontline-T-DM1-Results-Disappointing-in-Phase-III-MARIANNE-Trial>. Dostop: 23-05-2015.
35. M. New frontiers in oncology: biosimilar monoclonal antibodies for the treatment of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15(3): 331-8.
36. Im Y-H, Odarchenko P, Grecea D, et al. (2013) Double-blind, randomized, parallel group, phase III study to demonstrate equivalent efficacy and comparable safety of CT-P6 and trastuzumab, both in combination with paclitaxel, in patients with metastatic breast cancer as first-line treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2013; 13: 629.



BIOLOŠKA IN PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA – KAKO IZMERITI PODOBNOST?

BIOLOGICALS AND BIOSIMILARS – HOW TO MEASURE SIMILARITY?

AVTOR / AUTHOR:

asist. dr. Andreja Čufar, mag. farm., spec.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: andreja.cufar@kclj.si

1 GLOBALNI TRG BIOLOŠKIH ZDRAVIL

Medtem ko se trg konvencionalnih sinteznih zdravil krči, poraba bioloških zdravil v svetu strmo narašča. Po ocenah IMS Health bodo leta 2017 biološka zdravila skupaj s podobnimi biološkimi zdravili predstavljala že 19 do 20 %

POVZETEK

Biološka zdravila predstavljajo v zadnjih desetletjih najhitreje rastoč del trga zdravil. Med njimi jih je največ namenjeno zdravljenju redkih bolezni. Stroški za biološka zdravila naraščajo izjemno hitro, zato je obvladovanje tega stroška poseben izziv tako za vodstva bolnišnic kot tudi za plačnika. Drastičnemu povečanju stroškov za zdravila so še posebej podvržena nekatera terapevtska področja, ki so bila s tega vidika do nedavnega razmeroma neproblematična, na primer dermatologija in okulistika. Prihod podobnih bioloških zdravil omogoča ustvarjanje konkurence in s tem vpliva na zniževanje cen tudi originalnih bioloških zdravil. Vendar pa se tako zdravstveni strokovnjaki, kot tudi regulatorni organi in plačniki zdravil po vsem svetu ukvarjajo z vprašanjem, do kakšne mere lahko podobna biološka zdravila obravnavamo kot nadomestek za njihove inovativne različice. Mnenja deležnikov so pogosto zelo različna, argumenti, na katerih ta mnenja slonijo, pa zaradi omejenih izkušenj in sorazmerno kratkega obdobja uporabe, šibko podprta z na dokazih temelječo klinično prakso.

ABSTRACT

Biologicals are the fastest growing part of pharmaceutical market in last decades. The majority of new biologicals are orphan drugs. The steeply rising costs for biologicals remain the constant concern of hospitals' managements and of the payers as well. There are some therapeutic fields like dermatology and ophthalmology where the problem of growing medications costs after the introduction of biologicals is especially prominent. Biosimilars, coming to the market, create a more competitive environment where originators are forced to decrease the prices. Nevertheless, the question of interchangeability of the biologicals and their biosimilar counterparts is one of the hottest topics among the health care providers, the payers, the regulatory bodies and pharmaceutical industry. Their diverse opinions mainly base on theoretical backgrounds and knowledge that has limited evidence based clinical practice proofs.

celotnega trga zdravil. Delež podobnih bioloških zdravil med vsemi biološkimi zdravili bo predvidoma naraščal zadržano in bo leta 2017 znašal le 2 – 5 %, pri čemer se bodo podobna biološka zdravila bistveno hitreje uvajala na razvijajočih se farmacevtskih trgih v primerjavi z razvitimi (1). IMS Health je uvedel posebno, z industrijo usklajeno klasifikacijo bioloških zdravil (slika 1), v kateri je upoštevan tudi različen regulatorni status podobnih bioloških zdravil v razvitem svetu v primerjavi z državami v razvoju in neoriginalna zdravila deli na podobna biološka zdravila in t.i. neoriginalna biološka zdravila (2). Za razliko od podobnih bioloških zdravil, ki so pridobila dovoljenje za promet po posebnih postopkih, kot jih na primer določajo regulatorni organi v EU, ZDA in na Japonskem, so neoriginalna biološka zdravila tiste kopije inovativnih bioloških zdravil, ki niso pridobile dovoljenja po takih posebnih postopkih in so značilne za t.i. razvijajoče se trge zdravil.

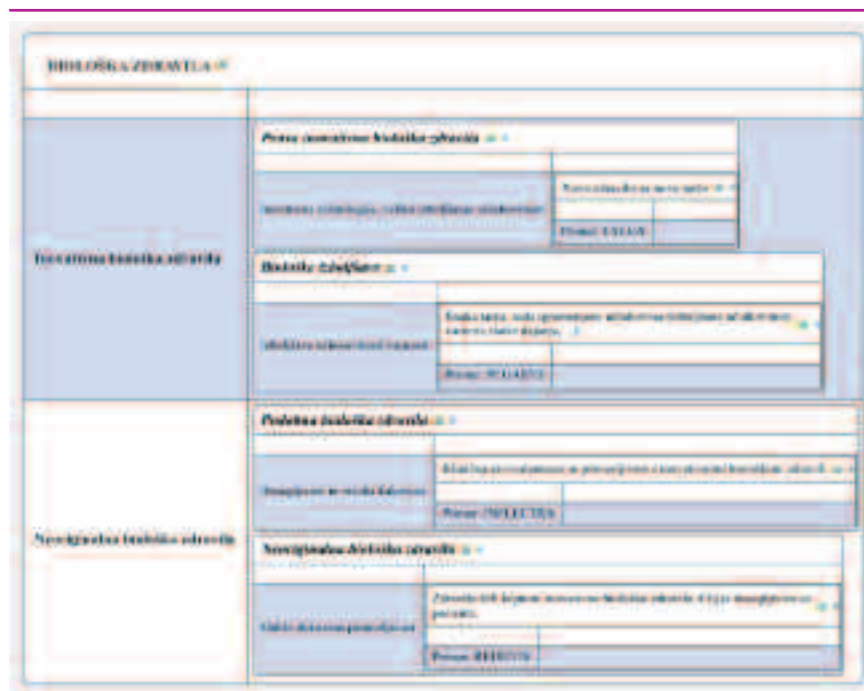
V svetu med biološkimi zdravili najhitreje narašča poraba monoklonskih protiteles in insulina (1). Med zdravili za zdravljenje redkih bolezni je bilo že leta 2009 kar 64,3 % bioloških zdravil, njihov delež pa je v skupini zdravil za redke bolezni tudi najhitreje naraščal (3). Glede na terapevtsko področje je trenutno v razvoju daleč največ zdravil za zdravljenje raka (105), vključno s krvnimi raki (65) ter zdravil za zdravljenje genetsko pogojenih bolezni (85) (4).

2 PORABA BIOLOŠKIH ZDRAVIL V UKC LJUBLJANA

Slovenijo prištevamo med države z dobro razvitim zdravstvenim sistemom, za katerega je značilna tudi dobra dostopnost do zdravil, vključno z biološkimi. Zato ni presenečenje, da je rast porabe bioloških zdravil podobna kot v drugih razvitih sistemih. Tako je v UKC Ljubljana delež porabe bioloških zdravil med vsemi zdravili v letu 2012 znašal 33 %, v letu 2013 je ta delež narasel na 39 %, v letu 2014 pa že na 43 %, kar prikazuje graf 1.

Slika je popolnoma drugačna, če prikažemo porabo bioloških zdravil po številu odmerkov, saj ta vsa tri leta znaša le okoli 0,6 %.

Prihod bioloških zdravil je zlasti na nekaterih terapevtskih področjih, za katera je bila v preteklosti značilna sorazmerno nizka poraba zdravil, povzročil drastično povečanje stroškov za zdravila. Tako je področje dermatologije, kjer so se z biološkimi zdravili pokazale nove možnosti zdravljenja psoriaze, področje presnovnih bolezni z uvedbo biotehnoloških encimov za nadomeščanje v primeru prirojenih pomanjkljivosti in področje oftalmologije



Slika 1: Klasifikacija bioloških zdravil – prirejeno po IMS Health
Figure 1: Classification of biologics – adapted from IMS Health





Graf 1: Delež porabe bioloških zdravil med vsemi zdravili v UKC Ljubljana v letih 2012 – 2014
Graph 1: Cost of biological medicines compared to total medicines cost in UMC Ljubljana for years 2012 - 2014



Graf 2: Poraba bioloških zdravil na Očesni kliniki UKC Ljubljana v obdobju 2012 do 2014
Graph 2: Cost for biological medicines in Ophthalmologic clinic of UMC Ljubljana between 2012 and 2014

z biološkimi zdravili za zdravljenje degeneracije makule. Graf 2 prikazuje porabo bioloških zdravil na Očesni kliniki UKC Ljubljana v letih 2012 do 2014, kjer je bil porast najbolj izrazit tudi zaradi odločitve Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije za vključitev bioloških zdravil za zdravljenje degeneracije makule na seznam B.

razlik med biološkimi zdravili in malimi sintezniimi molekulami, pa so regulatorni organi pri izdajanju dovoljenj za promet podobnim biološkim zdravilom navzlic velikim pričakovanjem predvsem plačnikov, bistveno bolj zadržani.

3 REGULATORNI VIDIK ZAMENLJIVOSTI BIOLOŠKIH IN PODOBNIH BIOLOŠKIH ZDRAVIL

Prav sistemski ukrepi, kot so na primer odločitve plačnika, imajo velik vpliv na obseg in vrsto porabe zdravil. Podobno kot pri sinteznih zdravilih so se z iztekom patentne zaščite inovativnim biološkim zdravilom na trgu pojavile njihove neoriginalne različice. Zavedajoč se pomembnih objektivnih

3.1 PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA V EU

Evropska agencija za zdravila (EMA) je bila na tem področju v svetovnem merilu najbolj napredna, saj je že leta 2005 sprejela smernico, v kateri je ugotovila, da načela za ugotavljanje podobnosti z referenčnim zdravilom, ki se uporabljajo pri generikih, na področju podobnih bioloških zdravil niso primerna (5). Omenjeno smernico je oktobra 2014 nadomestila nova, v kateri je EMA ponovno poudarila, da dokazana podobnost z referenčnim zdravilom, ki jo regulatorni organ preveri oz. potrdi z namenom izdaje dovoljenja za promet ne vključuje priporočila, da sta podobno biološko zdravilo in referenčno zdravilo medsebojno zamenljivi. Slednje EMA prepušča nacionalnim regulatornim

organom (6). Pristop biološke podobnosti, katerega načela je EMA uvedla z navedenima smernicama, temelji na dejstvu, da t. i. generični pristop z dokazovanjem bioekvivalence v primeru podobnih bioloških zdravil ne zadošča za dokazovanje podobnosti na področju kompleksnih bioloških zdravil. V procesu dokazovanja biološke podobnosti mora proizvajalec biti sposoben natančno obrazložiti, kako posamezna razlika v tehnološkem postopku vpliva na končni produkt. Dokazovanje biološke podobnosti je zato možno le na zelo čistih snoveh, ki jih je mogoče zelo natančno ovrednotiti.

3.2 PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA V ZDA

V Združenih državah Amerike je tamkajšnja Uprava za hrano in zdravila (FDA) uveljavila dve stopnji podobnosti z referenčnim biološkim zdravilom. V primeru podobnega biološkega zdravila mora biti le-to dovolj podobno referenčnemu, da kljub majhnim razlikam pri klinično neaktivnih sestavinah ni klinično pomembnih razlik med podobnim biološkim zdravilom in referenčnim zdravilom kar zadeva varnost, čistoto in učinkovitost. Medsebojno zamenljivo biološko zdravilo pa je tisto, ki je dokazano podobno referenčnemu in pri katerem lahko pričakujemo enak klinični izid, kot pri referenčnem zdravilu, če ga uporabimo pri kateremkoli pacientu. Poleg tega mora medsebojno zamenljivo biološko zdravilo dokazati, da pri več kot enkratni aplikaciji tveganje v smislu varnosti ali zmanjšane učinkovitosti v primeru zamenjave ali večkratnega preklapljanja z referenčnim zdravilom ni večje, kot če takega preklapljanja ali zamenjave ne bi bilo (7). Trenutno je edino podobno biološko zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet pri FDA filgrastim proizvajalca Sandoz (8). Zdravilo je opredeljeno kot podobno biološko zdravilo in ne medsebojno zamenljivo.

3.3 PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA V AVSTRALIJI

Stališče avstralskega regulatornega organa (TGA – Therapeutic Goods Administration) je, da biotehnološki proizvodi niso sestavljeni iz ene, čiste snovi, pač pa so vedno zapletene, mikroheterogene mešanice izooblik želeno substance. Medtem ko imajo podobna biološka zdravila nekatere konceptualne vzporednice z generičnimi zdravili, pa njihova kompleksnost in mikroheterogenost pomeni, da se načela, ki so pomembna za vrednotenje in uporabo generičnih zdravil, ni mogoče preprosto projicirati na podobna biološka zdravila (9). Podobno biološko zdravilo

je različica že registriranega biološkega zdravila z dokazano podobnostjo v fizikalno-kemijskih, bioloških in imunoloških lastnostih, podobno učinkovitostjo in varnostjo, kar temelji na celoviti analizi primerljivosti. Majhne razlike med podobnimi biološkimi zdravili lahko privedejo do razlik v kliničnem odzivanju, zlasti v imunogenih učinkih. Zamenjava biološkega s podobnim biološkim zdravilom ali obratno mora potekati le pod nadzorom lečečega zdravnika. Sicer pa je avstralska agencija za zdravila prevzela v svojo zakonodajo številne smernice EMA.

3.4 PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA V KANADI

Glede na definicijo kanadske pristojne institucije za zdravila so biološka zdravila pridobljena preko metabolne aktivnosti živih organizmov in so običajno bistveno bolj spremenljiva in strukturno zapletena kot kemično sintetizirana zdravila (10). "Health Canada" uporablja izraz »subsequent entry biologic: SEB« za biološko zdravilo, ki vstopa na trg po različici zdravila predhodno odobrenega v Kanadi in z izkazano podobnostjo z referenčnim biološkim zdravilom. Izraz SEB je bil izbran kot alternativa izrazu »biogenerik« ali »generično biološko zdravilo« zato, da bi jasno razlikovali med zakonodajnim postopkom (in lastnostmi izdelka) za SEB in zakonodajnim postopkom, ki se trenutno uporablja za generična sintezna zdravila. SEB niso »generična biološka zdravila« in mnoge značilnosti, povezane s postopkom odobritve in tržno uporabo za generična zdravila se ne uporabljajo za SEB. Za razliko od stališč EMA in FDA izraz SEB tudi ne vključuje koncepta klinične podobnosti (11). Naravo, resnost in pogostost neželenih učinkov je treba primerjati med SEB in referenčnim biološkim zdravilom (10). Dokazi morajo temeljiti na podatkih o varnosti zadostnega števila bolnikov, ki so bili zdravljeni v sprejemljivem časovnem obdobju. Treba si je prizadevati, da se zagotovi, da primerjalne klinične raziskave vključujejo zadostno število bolnikov, zdravljenih v sprejemljivem časovnem obdobju, da se lahko odkrije pomembne razlike v varnosti med SEB in referenčnim biološkim zdravilom. Izdaja dovoljenja za promet SEB ni priznavanje farmacevtske ali terapevtske enakovrednosti z referenčnim biološkim zdravilom. Sčasoma lahko tako proizvajalec SEB kot proizvajalec referenčnega biološkega zdravila uvedeta lastne neodvisne spremembe v proizvodnji, kar lahko povzroči razlike, ki vplivajo na proizvod. Iz tega razloga "Health Canada" ne podpira avtomatskega zamenjevanja SEB z referenčnim biološkim zdravilom in priporoča, da se zdravniki odločajo o terapevtski zamenjavi samo na podlagi dobro informirane odločitve.



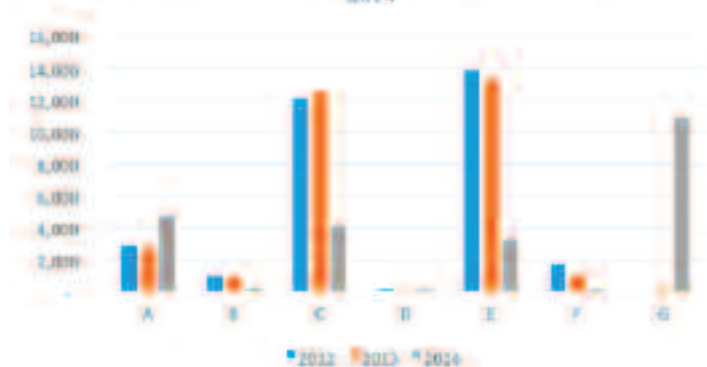
4 BIOLOŠKA ZDRAVILA IN JAVNI RAZPISI

Javna naročila za zdravila sodijo med najbolj učinkovite ukrepe za zniževanje stroškov za zdravila, obenem pa izrazito vplivajo na vrsto in obseg porabe zdravil. Številne zdravstvene zavarovalnice so pripravljene pokriti le stroške za najcenejšo različico izmed enakovrednih zdravil. V primeru generičnih sinteznih zdravil in njihovih referenčnih inovativnih zdravil izbira na javnem razpisu tako pomeni tudi avtomatično zamenjevanje biološko ekvivalentnih zdravil glede na edini kriterij – ceno zdravila. V primeru podobnih bioloških zdravil in njihovih referenčnih bioloških zdravil se zato postavlja vprašanje načina izvedbe javnega razpisa, ki bi moral upoštevati stališča regulatornih organov glede njihovega medsebojnega zamenjevanja.

Evropsko združenje proizvajalcev bioloških zdravil Europabio je pripravilo obsežno analizo izvajanja javnih

razpisov v različnih državah in ob sprejetju nove evropske direktive v zvezi z javnimi naročili pripravilo priporočila glede javnih naročil za biološka zdravila (12). Tako naj bi javna naročila odražala potrebe bolnikov in zdravniku v dogovoru s pacientom omogočala svobodno izbiro terapije ter nadaljevanje te terapije z izbranim zdravilom. Javna naročila naj bi upoštevala posebnosti biotehnološko proizvedenih zdravil, poleg cene pa bi bilo treba upoštevati še druge kriterije. Postopki javnega naročanja naj bi spodbujali konkurenco in uvajanje novosti. Javna naročila, ki omogočajo izbiro večjega števila ponudnikov so zato primernejša od tistih, pri katerih celotno naročilo dobi samo ponudnik z najnižjo ceno. Na ta način je tudi omogočeno, da bolniki obdržijo zdravilo, ki jim ga je zdravnik prvotno uvedel. Javna naročila naj bi bila oblikovana tako, da ne predpostavljajo medsebojne zamenljivosti zdravil, če ta ni bila dejansko dokazana. Pri izbiri bi bilo treba poleg cene upoštevati tudi druge kriterije, kot so zanesljivost, sposobnost zagotavljanja nemotene preskrbe trga, postopki pa morajo zagotavljati tudi popolno preglednost.

Poraba različnih epoetinov v UKCL po količini, 2012 - 2014



Graf 4: Poraba različnih epoetinov (A-G) v UKC Ljubljana v obdobju 2012 – 2014 po številu odmerkov
Graph 4: Consumption of epoetins of different brands (A-G) in UMC Ljubljana between 2012 and 2014 in number of vials

Poraba različnih epoetinov v UKCL po vrednosti, 2012 - 2014



Graf 4. Poraba različnih epoetinov (A-G) v UKC Ljubljana v obdobju 2012 – 2014 po vrednosti
Graph 4: Consumption of epoetins of different brands (A-G) in UMC Ljubljana between 2012 and 2014 in €

V Sloveniji je Ministrstvo za zdravje izvedlo javni razpis za določene skupine zdravil za bolnišnice. Med temi skupinami zdravil so bila tudi nekatera biološka zdravila, kot so epoetini, filgrastim, folikle stimulirajoči hormoni. Stroški za epoetine so se v UKC Ljubljana v letu 2014 zmanjšali za četrtno v primerjavi z letom 2012, vendar se je tudi poraba v številu odmerkov v enakem obdobju zmanjšala za četrtno. Zaradi načina izvedbe javnega naročila pa se je pomembno spremenilo tudi razmerje porabe med različnimi epoetini. Grafa 3 in 4 prikazujeta gibanje porabe različnih epoetinov (označeni so s črkami) po številu odmerkov (graf 3) in po vrednosti (graf 4).

5 SKLEP

Biološka zdravila so na področje farmakoterapije prinesla predvsem novo upanje za številne bolnike, ki so bili v preteklosti brez teh zdravil pogosto obsojeni na smrt ali na doživljenjsko trpljenje. Zaradi visokih cen biotehnoloških zdravil, ki so posledica zahtevnosti njihove proizvodnje, pa biološka zdravila zahtevajo tudi prilagoditev sistemov financiranja zdravil ob upoštevanju temeljnih načel pravičnosti in solidarnosti ter na drugi strani vzdržnosti zdravstvenih sistemov. Podobna biološka zdravila so dobrodošla, ker ustvarjajo konkurenco, znižujejo cene, izboljšujejo preskrbljenost trga. Vendar pa systemske ureditve, ki so uspešno delovale na področju sinteznih generičnih in inovativnih zdravil, na področju biotehnoloških zdravil niso najbolj primerne. Zato bo pri zagotavljanju preskrbe in dostopnosti bioloških zdravil, ter na drugi strani vzdržnosti zdravstvenih sistemov, treba poiskati nove, inovativne rešitve, tako, kot so biološka zdravila sama po sebi inovativne rešitve na področju terapije.

6 LITERATURA

1. *The Global Use of Medicines: Outlook through 2017. Report by the IMS Institute for Healthcare Informatics.* IMS, 2013.
2. Rickwood S, Di Base S. *Searching for Terra Firma in the Biosimilars and Non-Original Biologics Market; Insights for the coming decade of Change. White paper.* IMS Health, 2013.
3. Sharma A, Jacob A, Tandon M, Kumar D. *Orphan drug: Development trends and strategies.* 2010 2010. 290-9 p.
4. *Rare Diseases. A Report on Orphan Drugs in the Pipeline. America's biopharmaceutical research companies,* 2013.
5. *Guideline on similar biological medicinal products.* London: EMA, 2005.
6. *Guideline on similar biological medicinal products.* London: EMA, 2014.
7. *Background Information: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations (Purple Book): FDA; 2015 [updated 3. 5. 2015; cited 2015 July]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411424.htm>.*
8. *Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations.* 2015 [updated 7. 6. 2015; cited 2015 julij]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>.
9. *Evaluation of biosimilars.* Therapeutic Goods Administration, Australia, 2013.
10. *Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs).* Minister of Public Works and Government Services Canada, 2010.
11. *Pandya N. Regulation of Subsequent Entry Biologics.* In: Janet C. Ross-kerr MJW, editor. *Canadian Fundamentals of nursing: Mosby Elsevier;* 2005. p. 147-58.
12. *White paper on public procurement of biological medicines.* Europabio, 2015.



VARNOST, KAKOVOST IN UČINKOVITOST ORIGINALNIH IN PODOBNIH BIOLOŠKIH ZDRAVIL

SAFETY, QUALITY AND EFFICACY OF BIOLOGICALS AND BIOSIMILARS

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

borut.strukelj@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Sodobna farmacevtska biotehnologija se je pričela v osemdesetih letih prejšnjega stoletja z registracijo in proizvodnjo prvih bioloških zdravil: inzulina in ravnega dejavnika (ravnega

POVZETEK

Razvoj bioloških zdravil in podobnih bioloških zdravil je v zadnjih nekaj letih omogočil še večjo izbiro tarčnih zdravilnih učinkovin s proteinsko strukturo. Zaradi parenteralnega vnosa so biološka in podobna biološka zdravila podvržena rigoroznim zahtevam po varnosti, učinkovitosti in kakovosti. Vse to omogoča centraliziran postopek registracije bioloških in podobnih bioloških zdravil na Agenciji za zdravila EMA. Prav striktna regulativa na področju registracije zdravil preprečuje prodor neprimerljivih bioloških zdravil, ki bi lahko resno ogrozila varnost bolnikov v EU.

KLJUČNE BESEDE:

biološka zdravila, varnost, podobna biološka zdravila, neprimerljiva biološka zdravila, učinkovitost, kakovost

ABSTRACT

The development of biologicals and biosimilars was expanded in last several years and thus, enabled the better choice of modern target protein-based medicinal products. Due to the parenteral route of administration, all biologicals and biosimilars should fulfill the rigorous criteria regarding safety, efficacy and quality. All requirements are combined within the procedure of centralized registration regime that was introduced by Agency for medicines EMA in London. The very strict regulatory requirements in EU prevent the entry of non-comparable biologics that might represent a serious treat for patients.

KEYWORDS:

biologicals, biosimilars, similar biological medicinal products, non-comparable biologics, safety, quality, efficacy

hormona), pridobljenih s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA. Kljub temu, da je šlo za uvedbo popolnoma novega načina proizvodnje zdravilnih učinkovin s pomočjo živih mikroorganizmov, je bil postopek registracije tako inzulina kot ravnega hormona končan v izjemno hitrem času. Regulatorni organi so namreč ugotovili prednosti, ki jih prinaša nova tehnologija. To so predvsem manj izraženi neželeni učinki in varnost, saj so do tedaj hormone izolirali iz človeških organov (rastni hormon) ali živalskih tkiv (v primeru inzulina) in jih izolirane ali delno modificirane uporabili za pripravo končnega zdravila. Posledica neoptimalnega zdravila pa je bil porast imunskega odziva organizma pri kronični aplikaciji inzulina oziroma nastanka prionske Creutzfeldt-Jacobove bolezni pri

rastnemu hormonu in posledične prezgodnje smrti zdravilnih bolnikov. V zadnjih tridesetih letih se je področje bioloških zdravil razvilo in močno okrepilo, saj je na tržišču več kot 80 različnih inovativnih in podobnih bioloških zdravil ter genskih produktov. Tako so se poleg prve generacije bioloških zdravil, ki vključujejo bazične proteinske molekule, kot so hormoni, encimi, rastni dejavniki, citokini in koagulacijski dejavniki, razvila še biološka zdravila druge generacije, kjer prihaja do sprememb v strukturi proteina ali pa je v posttranslacijski fazi osnovnemu proteinu dodan del molekule, ki izboljša fizikalno-kemijske in farmakokinetične ali farmakodinamske lastnosti končnega zdravila. V zadnjih nekaj letih smo pričali intenzivnemu razvoju rekombinantnih cepiv in prvih pravih genskih zdravilnih učinkovin v obliki virusnega dostavnega sistema. Z vsako izboljšavo osnovne tehnologije rekombinantne DNA pa so izdelovalci zdravil soočeni z najvišjo zahtevano stopnjo varnosti, učinkovitosti in kakovosti, ki jo narekuje regulatorni agenciji EMA in FDA (1). Prvim biološkim zdravilom je od leta 2002 dalje potekla patentna zaščita. Ker na področju bioloških zdravil generične definicije zdravila zaradi verjetnih razlik v strukturi kompleksnih molekul na osnovi definicije WHO ni mogoče uporabiti, je EMA leta 2005 uvedla skupino podobnih bioloških zdravil, za katere velja, da morajo preiti natančne primerjalne teste kakovosti, učinkovitosti in varnosti (slika 1). Prav varnostni vidik uvedbe podobnih bioloških zdravil, ki ga uspešno uveljavlja EMA že dobro desetletje, je FDA opogumil, da so tudi v Združenih državah Amerike pričeli s postopnim uvajanjem podobnih bioloških zdravil, predvsem z uvedbo filgrastima in eritropoetina, v nekaj letih pa pričakujemo porast podobnih bioloških zdravil iz velike skupine monoklonskih protiteles (2).

2 VARNOST ZDRAVILA: ODLOČITVENI DEJAVNIK PRI RAZVOJU NOVEGA ZDRAVILA

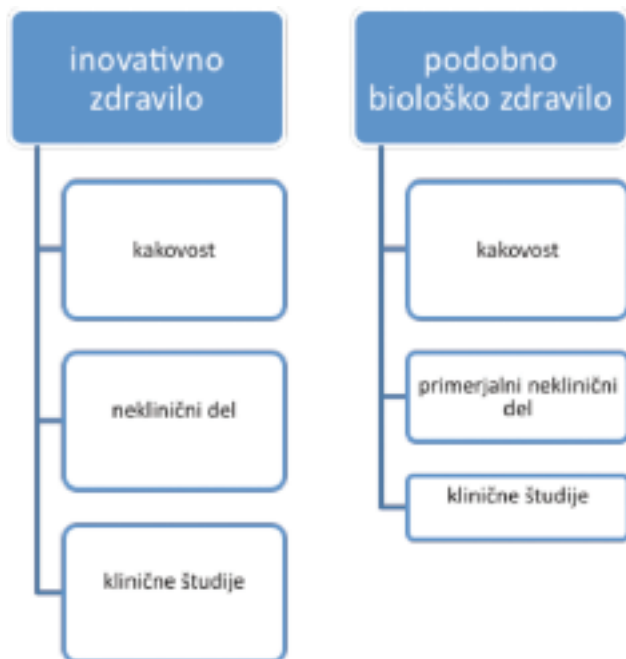
Vloga varnosti zdravil se je v zadnjih štiridesetih letih bistveno povečala. Zavedanje, da je poleg učinkovitosti prav varnost tista, ki narekuje odločitev o registraciji oziroma zavrnitvi registracije nekega zdravila, je močno narasla po letu 1961, ko so zdravniki in farmacevti po vsem svetu ugotovili, da je talidomid, ki so ga predpisovali nosečnicam kot sedativ, predvsem za lažje spanje, povzročil deformacijo ploda. Po izbruhu afere zaradi močnega teratogenega učinka talidomida so raziskovalci v okviru toksikoloških in kliničnih študij bistveno povečali delež raziskav v smeri varnosti novih zdravil (3). Od leta 2002 je v program za spremljanje varnosti zdravil (WHO Pro-

gramme for International Drug Monitoring) vključenih 65 držav, ki imajo dobro razvite farmakovigilančne programe, koordinacijo pa vodi Center za spremljanje zdravil, znan kot Uppsala Monitoring Center (UMC) (4). Prav zaradi negativnih izkušenj s talidomidom so bile regulatorne oblasti še posebej pozorne pri razvoju in pri registracijskih postopkih bioloških zdravil. Da bi zagotovili enotne kriterije in največjo možno varnost, je leta 2004 EMA uvedla obvezni centralizirani postopek registracije bioloških in podobnih bioloških zdravil. Ker je način vnosa bioloških zdravil v veliki večini parenteralen, je pozornost izvedencev za varnost usmerjena predvsem v proteinske nečistote in v proteinsko aktivno učinkovino, manj pa v preostale nukleinske kisline, ki so v minimalni količini še vedno lahko prisotne v končnem izdelku. Dokaz o nepredvidljivi naravi bioloških zdravil, ki so sestavljene iz enostavnih ali kompleksnih proteinskih molekul, se je pokazal leta 2006, ko je majhna biotehnoška družba TeGenero AG začela z izvajanjem prve faze kliničnega testiranja monoklonskega protitelesa TGN 1412, ki so ga razvijali za zdravljenje nekaterih levkemičnih stanj. Klinična študija, ki jo je izvajala priznana družba Parexel v Londonu, se je takoj po prvih testih sprevrgla v katastrofo. Ko so prvim šestim zdravim moškim preiskušancem vbrizgali TGN 1412, je prišlo do močnega nenadnega sproščanja citokinov, ki so sprožili anafilaktično kaskado z zelo resnimi posledicami. Tisti preiskušanci, ki so prejeli placebo, teh znakov niso izkazovali. Šokantno presenečenje je bilo toliko večje, saj se je v prekliničnih toksikoloških študijah zdravilo pokazalo kot varno! Študijo so takoj prekinili in v letu 2007 je šla družba TeGenero v stečaj (5). Prav na tem primeru smo se naučili, da so kriteriji varnosti in izvedba kliničnih testov pri bioloških zdravilih še posebej zahtevna, zato naj bi razvoj novega biološkega zdravila v letu 2014 po izračunih priznanega Centra za študije razvoja zdravil Tufts (Tufts Center for the Study of Drug Development) stal okoli 1400 milijonov US \$ (1290 milijonov Eur)! In verjetno to ni dokončna vrednost, saj le-ta ne vključuje dragih postmarketinških farmakovigilančnih študij, ki so od leta 2012 obvezne predvsem za kompleksne proteinske učinkovine, kakršna so monoklonska protitelesa. Prav zaradi izjemno strogih kriterijev varnosti in seveda tudi kakovosti in učinkovitosti, ki v vseh treh fazah kliničnih študij in postmarketinških testih dosegajo do 75 % vseh stroškov razvoja zdravila, pričakujemo, da bo v naslednjih nekaj letih končna vrednost narasla na okoli 2000 milijonov evrov (6).

2.1 VARNOST PODOBNIH BIOLOŠKIH ZDRAVIL

Za zagotavljanje varnosti v času razvoja do registracije podobnih bioloških zdravil, Agencija za zdravila EMA zahteva ri-

gorozne primerjalne predklinične in klinične študije, kjer predlagatelj registracijskega dosjeja podobno biološko zdravilo primerja z referenčnim zdravilom, ki mora biti inovativnega izvora. Pri tem je število bolnikov, ki so vključeni v študije, določeno po pravilu »case by case«. Bolj, kot je kompleksna aktivna učinkovina (glikoproteini, lipoproteini, proteini z veliko molsko maso), več bolnikov je potrebo vključiti v študije. Tako naj bi za klinične študije s podobnim biološkim zdravilom vključili okoli 300 bolnikov, medtem, ko za inzulin zahtevano število ni tako veliko. Pri tem moramo seveda upoštevati dejstvo, da se redki neželeni učinki, ki pa lahko predstavljajo resne motnje pri bolnikih, izkažejo lahko v razmerju 1:1000 ali celo 1:2000-5000, kar pomeni, da se v času izvedbe kliničnih študij taka anomalija ne pokaže. Prav zato regulatorna telesa za biološka in podobna biološka zdravila zahtevajo poglobljena farmakovigilancijska spremljanja, nacionalne komisije pa priporočajo postopnost uvajanja podobnih bioloških zdravil, oziroma previdnost pri pogostem zamenjevanju bioloških zdravil različnih proizvajalcev zaradi potencialne zakasnitvene imunološke reakcije na zdravilo. Seveda velja pri zamenjevanju za pravilo, ki zadeva tako zamenjavo enega inovativnega biološkega zdravila z drugim, kakor tudi inovativno za podobno biološko ali obratno (7).



Slika 1: Primerjalni testi kakovosti, učinkovitosti in varnosti v času registracije podobnih bioloških zdravil v primerjavi z referenčnim inovativnim zdravilom

3 UČINKOVITOST IN KAKOVOST BIOLOŠKIH IN PODOBNIH BIOLOŠKIH ZDRAVIL

Bioška in podobna biološka zdravila so glede na načine delovanja običajno bolj tarčna, torej tudi bolj specifična, kar je povezano tudi s končnim učinkom. Lep primer za to so himerna, humanizirana ali humana monoklonska protitelesa proti dejavniku tumorske nekroze (TNFalfa), ki se uporabljajo pri srednje do močno izraženih kroničnih vnetnih boleznih, kjer je prisotno nadizražanje dejavnika tumorske nekroze. Ta obolenja so: ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen, luskavica, psoriatični artritis in revmatoidni artiritis (8). Za zdravljenje teh kroničnih stanj se največkrat uporabljajo kortikosteroidi in metotreksat, a z uvedbo bioloških tarčnih zdravil smo bistveno izboljšali kakovost življenja bolnikov. Tudi uvedba trastuzumaba v zdravljenju raka dojke je prinesla pravo revolucijo v zdravljenju s tarčnimi zdravilnimi učinkovinami. Prav tako je dosežena bistveno večja kakovost življenja z uvedbo rekombinantnih eritropoetinov, inzulinov in ostalih hormonov, encimov in citokinov. Z uvedbo podobnih bioloških zdravil in zahtevo po kliničnih študijah, kar jih bistveno loči od generičnih učinkovin, so se tudi identifikacijske in separacijske tehnike v biotehnoških in farmacevtskih proizvodnih obratih z leti bistveno izboljšale in napredovale. Tako pravzaprav ugotavljamo, da so tehnološke metode identifikacije in izolacije v poti izdelave podobnih bioloških zdravil zaradi desetletne razlike v času razvoja lahko celo boljše od metod, ki so jih pred desetletjem razvile inovativne biofarmaceutске družbe, zato EMA zagotavlja, da so z vidika kakovosti in učinkovitosti tako biološka, kot tudi podobna biološka zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po centraliziranem postopku, na zelo visoki ravni (9).

4 KAJ SO NEPRIMERLJIVA BIOLOŠKA ZDRAVILA?

Mednarodna zveza farmacevtskih proizvajalcev zdravil (IFPMA) je leta 2014 z dokumentom »Non-comparable biot-herapeutic products« opozorila na pojav nove, tretje kategorije bioloških zdravil, ki niso niti inovativna biološka zdravila, niti podobna biološka zdravila, ampak jih zaradi odstopa od učinkovitosti, varnosti ali kakovosti ne moremo uvrstiti v prvi dve skupini (11). Zaradi nekonsistentnega poimenovanja včasih neprimerljiva biološka zdravila uvrščajo nepravilno tudi med neinovativna biološka zdravila, kar pa naj bi veljalo za drugo

skupino bioloških zdravil, za podobna biološka zdravila. Neprimerljiva biološka zdravila se od inovativnih in podobnih bioloških zdravil razlikujejo predvsem po večjih odstopanjih od učinkovitosti in kakovosti ali pa so podatki o primerjalnih testih z referenčnim biološkim zdravilom pomanjkljivi. Vse to lahko vodi do vprašljive varnosti. V nekaterih državah izven ZDA in EU je namreč dovoljen nacionalni postopek pridobitve dovoljenja za promet. To velja za večino azijskih držav, Rusijo, Turčijo, Bosno in Hercegovino, Makedonijo, Srbijo, Albanijo in nekatere južnoameriške države. Na sliki 2 so razvidne strukturne razlike neprimerljivih bioloških eritropoetinov v primerjavi z inovativnim eritropoetinom alfa. V delu, ki se nanaša na kakovost morajo biti izvedene natančne primerjalne analize in funkcionalne študije med referenčnim biološkim zdravilom, ki mora biti inovativnega izvora in podobnim biološkim zdravilom. V primeru neprimerljivih bioloških zdravil gre običajno za pomanjkljivo dokumentacijo v kakovostnem delu ali pa v kliničnem delu v povezavi s primerjalnimi testi in študijami. Tudi znotraj EU obstajajo primeri neprimerljivih bioloških zdravil, ki so bila razvita še pred uvedbo regulatornih smernic EMA in so jih proizvajalci izvažali v države izven EU (12,13).



Slika 2: Analiza vsebnosti eritropoetinov z izoelektričnim fokusiranjem neprimerljivih bioloških zdravil iz Indije, Južne Koreje, Kitajske in Argentine v primerjavi z eritropoetinom alfa (zadnji desni stolpec). Povzeto po 10)

5 ZAKLJUČEK

Zaradi omejenih sredstev za pokrivanje stroškov za zdravila je seveda trend državnih zdravstvenih organov po zmanjšanju cen za zdravila, še posebej to velja za biološka zdravila, ki jih običajno uvrščamo v najvišji cenovni razred.

V uvedbo podobnih bioloških zdravil in ob upoštevanju visokih kriterijev učinkovitosti, varnosti in kakovosti bo sicer v naslednjih nekaj letih prišlo do zmanjšanja izdatkov za določene skupine bioloških zdravil, a celokupno pričakujemo višje izdatke za biološka zdravila, saj je v fazi registracijskih postopkov cela kopica novih zdravil, predvsem iz skupine monoklonskih protiteles in novih pristopov v genskem zdravljenju. Ne glede na finančno stanje zdravstvene blagajne pa moramo zagotoviti, da bodo varnostni parametri, vključno s farmakovigilancijskimi spremljanji znotraj EU ostali na nivoju, ki zagotavlja varnost bolnikov.

6 LITERATURA

1. EMA: *Production and Quality Control of Medicinal Products derived by Recombinant DNA Technology*. July 1995
2. Gomollón F. *Biosimilars in inflammatory bowel disease: ready for prime time?* *Curr Opin Gastroenterol* 4; 290-295, 2015
3. Vargesson N. *Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms*. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2; :140-156, 2015
4. Lindquist M, Edwards IR. *The WHO Programme for International Drug Monitoring, its database, and the technical support of the Uppsala Monitoring Center*. *J Rheumatol*. 5, 1180-1187, 2001
5. Eastwood D, Bird C, Dilger P. et al. *Severity of the TGN1412 trial disaster cytokine storm correlated with IL-2 release*. *Br J Clin Pharmacol*. 76; 299-315, 2013
6. Persson U, Jönsson B. *The End of the International Reference Pricing System?* *Appl Health Econ Health Policy*. 2015 Jun 26; [Epub ahead of print]
7. Mikhail A, Farouk M. *Epoetin biosimilars in Europe: five years on*. *Adv Ther*. 30; 28-40, 2013
8. Hlavaty T, Letkovsky J *Biosimilars in the therapy of inflammatory bowel diseases*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 26; 581-587, 2014
9. Macdonald JC, Hartman H, Jacobs IA. *Regulatory considerations in oncologic biosimilar drug development*. *MAbs* 7; 653-661, 2015
10. Schellekens H. *Biosimilar therapeutics: what do we need to consider?* *Nephrology Dialysis Transplantation Plus* 2; 27-36, 2009
11. IFPMA: *Policy statement on Non-comparable Biotherapeutic Products*, July 24, 2014.
12. WHO *Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotechnological protein products prepared by recombinant DNA technology*; http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA_DB_final; dostop: 21.7.2015
13. Dornier T et al. *The role of biosimilars in the treatment of rheumatoid diseases*. *Ann Rheum Dis* 72; 322-328, 2013.



IMUNOMODULATORNA AKTIVNOST KOMBINACIJ ARABINOGALAKTANA IN β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-GLUKANA IN NJUNA INDUKCIJA PROTIMIKROBNE AKTIVNOSTI

THE IMMUNOMODULATORY ACTIVITY OF THE COMBINATION OF ARABINOGALACTAN AND β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-GLUCAN IN RELATION TO THEIR'S INDUCTION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY

AVTOR / AUTHOR:

dr. Bratko Filipič¹, prof. biol.,
Lidija Gradišnik², ing. živ. in prehr.
dr. Adriana Pereyra³, univ. dipl. kem.
dr. Domen Jaklič³, univ. dipl. biol.
Jana Potokar³, ing. kem. teh.

¹Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo,
Medicinska fakulteta v Ljubljani,
Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1105 Ljubljana

²Inštitut za biomedicinske vede,
Medicinska fakulteta v Mariboru,
Univerza v Mariboru, Taborska 8, 2000 Maribor

³MEDEX d.o.o., Linhartova 49a, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: Bratko.Filipic@gmail.com

POVZETEK

Imunomodulatorji so snovi, ki pospešujejo ali zavirajo imunski odgovor. Po izvoru so to lahko strukturni deli mikroorganizmov, limfokini, različne snovi rastlinskega izvora in nekatere oblike bakterijske DNA. Med njimi so tudi arabinogalaktani, polimeri iz monosaharidov arabinoze in galaktoze in β -glukani, polisaharidi z glukozo kot strukturno komponento, vezano z β -glikozidno vezjo. Cilj predstavljenih poskusov je bil raziskati imunomodulatorno aktivnost in indukcijo protimikrobne aktivnosti kombinacij 1:15 in 1:20 β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukana iz kvasovke *Saccharomyces cerevisiae* in arabinogalaktana iz macesna. Imunomodulacija je bila izvedena v celičnem sistemu: TLT-makrofagi-monociti iz sveže periferne krvi (PBMC) (10^6 celic/ml). Sistem smo obdelali z 10 % kombinacijama 1:15 in 1:20 β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukana in arabinogalaktana za 24 ur pri 37°C in 5 % CO₂ in nato analizirali produkte imunomodulacije in indukcijo protimikrobne aktivnosti. Najprej smo analizirali aktivacijo makrofagov s povečanimi aktivnostmi NO, H₂O₂ in lizocima. Po vezavi na makrofage in interakcije z limfociti, je prišlo do zmanjšanja aktivnosti GM-CSF, povečanja aktivnosti TNF- α in IFN- γ in do znižanja aktivnosti IFN- α ter selektivnega povečevanja aktivnosti IL-1 α , IL-2 in IL-4. Kombinacija 1:15 je bila približno za tretjino bolj aktivna od kombinacije 1:20. Kombinacija 1:15 je bila v *in vitro* pogojih bolj aktivna v indukciji protimikrobne aktivnosti proti po Gramu pozitivnim bakterijam: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Micrococcus luteus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* in *Streptococcus mutans* in kvasovki *Candida albicans*, kot tudi proti po Gramu negativnim bakterijam: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* in *Acinetobacter baumannii*.

KLJUČNE BESEDE:

β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan, arabinogalaktan, citokini, imunomodulacija, interferon

ABSTRACT

The immunomodulators are substances capable of interaction with the immune system to up- or down-regulate the specific aspects of host response. They include some structural parts of microorganisms,

some forms of bacterial DNA, lymphokines and plant-derived substances. β -Glucans, polysaccharides containing glucose linked with β -glycosidic bonds and arabinogalactans, biopolymers consisting of arabinose and galactose monosaccharides, are included into this group. The aim of presented experiments was to elucidate the immunomodulatory activity and induction of the antimicrobial activity of the combination of 1:15 and 1:20 of β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glucan from *Saccharomyces cerevisiae* and arabinogalactan from larch. The immunomodulation analysis was performed on TLT-macrophage cell line and fresh peripheral blood mononuclear cells (PBMC) (10^6 cells/ml). After treatment with 10 % of 1:15 and 1:20 β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glucan:arabinogalactan incubated at 37°C for 24 hours, the immunomodulation was analysed. At first, the macrophages were activated by NO "burst", H_2O_2 and lysozyme increase. After binding to the macrophages and induce the interaction with lymphocytes, an increase of GM-CSF, TNF- α and IFN- γ was detected. Concomitantly, the decrease of the proinflammatory cytokines (IFN- α) and the increase of the IL-1 α , IL-2 and IL-4 was found. The combination 1:15 was approximately one third more active than the combination 1:20. The combination 1:15 induces higher antimicrobial activity against Gram-positive bacteria: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Micrococcus luteus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* and *Streptococcus mutans* and yeast *Candida albicans* than against Gram-negative bacteria: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* and *Acinetobacter baumannii*.

KEYWORDS:

β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glucan, arabinogalactan, cytokines, immunomodulation, interferon

1 UVOD

Snovi, ki reagirajo z imunskim sistemom in pri tem povečajo ali zavirajo specifične aspekte imunskega odgovora, imenujemo imunomodulatorji (1, 2). Njihova funkcija je ve-

zana na nespecifično stimulacijo makrofagov in s tem imunskega odgovora (3). Po izvoru so to strukturni deli mikroorganizmov, kot so celične stene ali membrane. Imunomodulatorno lahko deluje tudi bakterijska DNA, ki vsebuje nemetilirano zaporedje citozina-gvanina (4). Poleg tega so imunomodulatorji tudi limfokini in različne snovi rastlinskega izvora. Med njimi so tudi arabinogalaktani in β -glukani.

Cilj opravljenih poskusov je bil analizirati imunomodulatorno aktivnost kombinacij β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukana in arabinogalaktana v celičnem sistemu: TLT-makrofagi – monociti iz sveže periferne krvi (PBMC) (10^6 celic/ml) v zvezi z njihovo indukcijo protimikrobne aktivnosti.

1.1 ARABINOGALAKTANI

Arabinogalaktan je biopolimer sestavljen iz arabinoznih in galaktoznih monosaharidov (5). Macesnov (*Larix* sp.) arabinogalaktan, v nadaljevanju skrajšano **MAG**, je sestavljen iz razvejanih polisaharidov, ki vsebujejo glavno verigo iz galaktana, na katero so kot stranske verige vezane molekule galaktoze in arabinoze. Macesnov arabinogalaktan je pomemben izvor prehranskih vlaknin. Pospešuje nastanek kratkoveržnih maščobnih kislin, in sicer butirata in propionata. Razen tega pa zmanjšuje nastanek in absorpcijo amonijaka. Obstajajo dokazi, da uživanje arabinogalaktana pospešuje delovanje koristne črevesne mikroflore, posebej še črevesnih anaerobov, kot sta *Bifidobacterium* sp. in *Lactobacillus* sp.

MAG ima mnoge zanimive lastnosti, ki so ga postavile za idealno pomožno zdravilno sredstvo uporabno tudi v protokolih zdravljenja raka. Rezultati opravljenih poskusov so pokazali, da arabinogalaktan stimulira citotoksičnost naravnih celic ubijalk (NK), povečuje funkcionalne aspekte imunskega sistema in preprečuje metastaziranje tumorskih celic v jetrih (6). To nakazuje na njegovo klinično uporabo, tako v preventivi, ko "ustvarja" bolj odziven imunski sistem, kot tudi pri zdravljenju zmanjšanih funkcij imunskega sistema, zmanjšani aktivnosti celic NK ali kroničnih virusnih infekcijah.

1.2 B-GLUKANI

β -glukani so verige polisaharidov iz D-glukoze povezane z β -glikozidno vezjo. Najbolj biološko aktivni so β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukani. Eden izmed najpogostejših virov β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukanov je celična stena kvasovke *S. cerevisiae*. Ti so sposobni imunomodulacije in aktivacije imunskega sistema (5).



Netopni β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan je biološko bolj aktiven od vodotopnega β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukana (7). Za vezavo β -glukanov sta odgovorna površinski receptor prirojenih imunskih celic imenovan dectin-1 in komplementni receptor 3 (CR3 ali CD11b/CD18). Samo dva receptorja "dovoljujeta" imunskim celicam, da jih spoznajo kot "tuje" (8, 9).

Najbolj se β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukani absorbirajo po peroralnem uživanju na tešče. V zvezi s tem so ugotovili, da enterociti olajšajo prehod β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukanov skozi celično steno tankega črevesa v limfo. Tam se vežejo na makrofage in tako aktivirajo njihove različne imunske funkcije (10). Študije, kjer so uporabili radioaktivno označene molekule so pokazale, da v serumu najdemo manjše in večje fragmente β -glukanov, kar kaže na absorpcijo iz tankega črevesa (11). Celice-M znotraj Peyer-jevih polojev fizično prenašajo netopne glukanske delce v limfoidno tkivo, ki je povezano s črevesom (12).

2 MATERIALI IN METODE

2.1 MATERIALI

2.1.1 Reagenti in celice

Gojišče po Eagle-u z visoko vsebnostjo glukoze, L-glutamina, 25 mM HEPES-a in antibiotiki (penicilin, streptomycin in gentamicin) dodanimi v koncentraciji 0,1 % standardne količine in raztopina tripsina sta bili pripravljene na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinske fakultete v Ljubljani v Laboratoriju za raziskave interferonov. Uporabili smo fetalni bovini serum (FBS) (Euroclone, Italija). β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan iz *S. cerevisiae*, v nadaljevanju **S β -G** (Immitec nutrition AB, ZDA) in macesnov arabinogalaktan - MAG (Lonza, Švica) in arabinogalaktan iz ameriškega slamnika, skrajšano **EAG** (Pfannenschmidt, Nemčija) je prispevalo podjetje MEDEX d.o.o., Slovenija.

Pri delu smo uporabljali humano makrofagno linijo TLT, ki smo jo dobili od Lidije Gradišnik iz Medicinske fakultete, Univerze v Mariboru. Mononuklearne celice (PBMC) smo izolirali iz buffy coat-ov pripravljenih iz periferne krvi. Buffy coat-e smo kombinirali in centrifugirali pri 1700 RPM za 20 minut pri 4°C. Sedimentu, ki je vseboval eritrocite, limfocite, makrofage in granulocite smo dodali 9 delov 0,83 % amonijevega klorida. Liza eritrocitov je potekala pri 4°C in je trajala 15-20 minut. Celično suspenzijo smo nato centrifugirali

20 minut pri 2500 obratih in 4°C, supernatant smo odstranili, sediment z levkociti/limfociti/makrofagi pa smo resuspendirali v PBS-u, ki je vseboval 1 % glukoze. Procent preživelih celic smo določali z barvanjem s tripanskim modrilom.

2.1.2 Mikroorganizmi

Vse mikroorganizme, ki smo jih uporabili v poskusih smo dobili iz mikrobne zbirke Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinske fakultete, Univerze v Ljubljani. Uporabili smo naslednje po Gramu negativne bakterije: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii*, in po Gramu pozitivne bakterije: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Micrococcus luteus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* in *Streptococcus mutans*. Pri delu smo uporabljali tudi kvasovko *Candida albicans*.

2.2 METODE

2.2.1 Obdelava celic

V 10 ml stekleničkah z ravnim dnom, zaprtih z gumijastimi zamaški smo kultivirali humano makrofagno linijo (TLT) z uporabo modificiranega Eaglovega gojišča z dodatkom 10 % FBS. Ko so celice dosegle konfluenco, smo supernatant odstranili in dodali 2 ml suspenzije PBMC (10⁶ celic/ml). Po dveh urah, smo dodali 2,5 ml modificiranega Eaglovega gojišča z dodatkom 2 % FBS. Za indukcijo imunomodulacije in protimikrobne aktivnosti, smo dodali po 0,5 ml 10 % oz. 1 % S β -G, MAG in arabinogalaktana iz ameriškega slamnika – EAG, kot kontrolo. Dodatno pa še: 10 % raztopini S β -G in MAG v medsebojnih razmerjih 1:15 in 1:20. Stekleničke smo inkubirali 24 in 48 ur pri 37°C. Vse poskuse smo izvajali v triplicatu z dvakratno ponovitvijo. Po inkubaciji smo stekleničke centrifugirali 20 minut pri 1700 obratih in 4°C. Supernatante smo filtrirali skozi 0,2 μ m filtre in do analiz hranili na temperaturi -20°C.

2.2.2 Določanje stimulacije makrofagov preko vodikovega peroksida (H₂O₂), lizocima in dušikovega monoksida (NO)

Stimulacijo makrofagov smo določali s pomočjo nastale in sproščene količine H₂O₂ (μ M/ml) v kultiviranih celicah (TLT+PBMC) s pomočjo metode, ki jo je razvil Orsi s sod. (14). K svežim sedimentiranim celicam (TLT+PBMC) smo dodali 500 μ l modificiranega fenol rdečega (50 ml vsebuje: 140 mM NaCl, 10 mM K₂HPO₄, 5,5 mM dekstroze in 8,5 U/ml peroksidaze hrena). Po štirih urah inkubacije na 37°C, smo dodali 100 μ l 1 M NaOH in vse skupaj 10 x razredčili s fiziološko raztopino. Optično gostoto raztopine smo merili

spektrofotometrično pri 620 nm. Kot kontrolo smo uporabili 10 mM H₂O₂.

Količino lizocima v celičnem supernatantu (TLT+PMBC) smo določili po metodi, ki jo je razvil Nash s sod. (15). Pripravili smo različne raztopine vzorca in lizocima. V 1,6 ml MH bujona (pH=6,5) smo dodali 200 µl, 10 mM PBS-a (pH=7,4), 200 µl vzorca celičnega supernatanta, 10³ CFU bakterije *S. pyogenes* in 3 različne koncentracije lizocima: 1, 0, 10 in 100 µg/ml. Po enodnevni inkubaciji pri 37°C smo merili optično gostoto (OD) pri 595 nm. Količino lizocima (µM/ml) smo izračunali v primerjavi z bakterijsko OD po 24 urah.

Koncentracijo stabilnega nitrita, končnega produkta metabolizma NO prisotnega v supernatantu obdelanih ali neobdelanih celičnih suspenzij (TLT+PMBC) smo merili s pomočjo Griessove reakcije (16). K 50 µl supernatanta smo dodali 50 µl Griessovega reagenta (1 % sulfanilamida v 2,5 % H₃PO₄ in 0,1 % naftiletildiamin dihidroklorida v destilirani vodi). Obe raztopini v razmerju 1:1 smo 30 minut mešali pri sobni temperaturi. Absorbanco smo merili pri 550 nm. Standardno krivuljo za nitrit smo pripravili z uporabo 10 – 100 µM natrijevega nitrita v destilirani vodi.

2.2.3 Imunološki testi

Količino inducirane HULFN-αN3 (pg/ml) smo določali s pomočjo Human IFN ELISA kit Platinum ELISA (eBioscience, ZDA). Kot kontrolo smo uporabili mednarodno priznani HULFN-αN3 standard (Human IFN-α Platinum ELISA (BMS 216/BMS 216 TEN, Affymetrix, eBioscience, ZDA). Določanje HULFN-αN3 je potekalo po navodilih proizvajalca.

Količino HULFN-γ (pg/ml) v celičnem (TLT+PMBC) supernatantu so določali s pomočjo Mini ELISA Development Kit (Peprotech, ZDA) v skladu z navodili proizvajalca. Najprej smo vezali zajemalna (capture) protitelesa (1 µg/ml) na Nunc Maxisorp mikrotiterske plošče, in nato dodali 300 µl blokirajočega (blocking) pufru. **Standarda/Vzorca:** razredčili smo standard (HULFN-γ) od 300 pg do 0,1 pg v dilunetu in dodali 100 µl standarda ali vzorca v vsako luknjico v triplicatu in inkubirali mikrotiterske plošče 6 ur pri 37°C. **Detekcija:** po trikratnem spiranju mikrotiterskih plošč smo razredčili detekcijska protitelesa v dilunetu do koncentracije 1 µg/ml in dodajali po 100 µl/luknjico in mikrotiterske plošče inkubirali pri sobni temperaturi za dve uri. **Avidin-HRP Konjugat:** po spiranju plošč smo raztopili 5,5 µl Avidin-HRP konjugata 1:2000 v 11 ml diluneta in do-

dajali po 100 µl/luknjico. Mikrotiterske plošče smo inkubirali eno uro pri sobni temperaturi. **ABTS Tekoči Substrat:** mikrotiterske plošče smo sprali dvakrat. Na prazne plošče smo nato dodali po 100 µl substrata v vsako luknjico in počakali da se razvije zelena barva. Nato smo dodali v vsako luknjico po 10 µl 1 % SDS in merili optično gostoto pri 650 nm. Reliabilno standardno krivuljo dobimo pri vrednostih, ki ne presegajo 0,2 enote ničelnega koncentracijskega standarda ali 1,2 enoti standarda najvišje koncentracije. Količino GM-CSF (pg/ml) v celičnem supernatantu (TLT+PMBC) smo določali s pomočjo GM-CSF Mini ELISA Development Kit (Peprotech, ZDA) na podoben način kot v primeru HULFN-γ, le da smo tu uporabili GM-CSF specifična zajemalna (capture) in detekcijska protitelesa kot tudi specifični avidin-HRP konjugat.

Poleg tega, smo v celičnem (TLT+PMBC) supernatantu določevali še naslednje citokine: TNF-α, IL-1α, IL-2 in IL-4. Pri vseh smo uporabili specifičen mini ELISA kit (Peprotech, ZDA). Postopki so podobni kot v primeru HULFN-γ, le da smo pri specifičnem markerju uporabili specifična zajemalna (capture) in detekcijska protitelesa, kot tudi specifični avidin-HRP konjugat.

2.2.4 Indukcija protimikrobne aktivnosti

Protimikrobno aktivnost smo določali s pomočjo difuzije v agarju (13). Suspenzijo mikrobov v hranilnem bujonu gostote 0,5 McFarlanda smo »razmazali« po celotni površini Mueller Hinton agarja. S pomočjo kovinskega luknjača smo nato izvrtali 6 mm široke luknje v katere smo dodajali po 70 µl vzorca. Vzorci so bili sledeči: 10 % EAG, 10 % MAG, 10 % Sβ-G, 10 % raztopina Sβ-G in MAG v razmerju 1:15 in 10 % raztopina Sβ-G in MAG v razmerju 1:20. Na kontrolnih ploščah smo dodali po 70 µl 0,1 % raztopine penicilina, streptomocina, gentamicina oziroma 70 µl 0,1 % raztopine antimikotika nistatina. Plošče smo inkubirali 72 ur pri 37°C. Zono inhibicije smo izmerili v mm.

2.2.5 Obdelava podatkov

Vsi poskusi so bili opravljeni v trikratnih ponovitvah. Izrazili smo srednjo vrednost ± standardna deviacija. Za ugotavljanje signifikantnosti smo uporabili t-test.



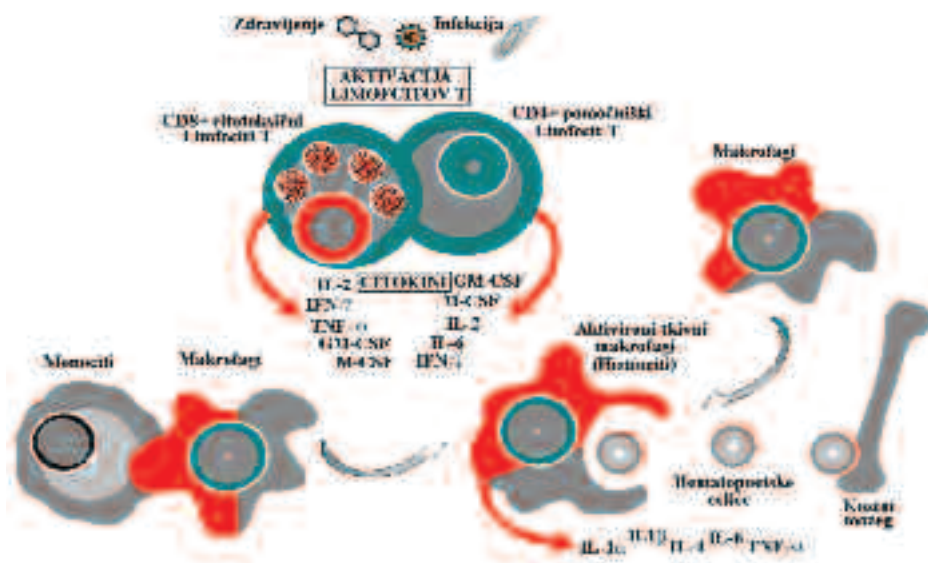
3 REZULTATI IN RAZPRAVA

Aktivacijo makrofagov *in vivo* lahko povzročita bodisi uporaba zdravil, bodisi je posledica virusne infekcije (Slika 1). *In vitro* jo oponašamo v sistemu: monosloj humane makrofagne celične linije (TLT) na katerem je suspenzija PBMC (10^6 celic/ml) (Slika 2). Podatke o imunomodulatorni aktivnosti β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukana, arabinogalaktana, in različnih kombinacijah med njima, lahko razdelimo v dva dela: (a) imunomodulatorna aktivnost in (b) indukcija protimikrobne aktivnosti.

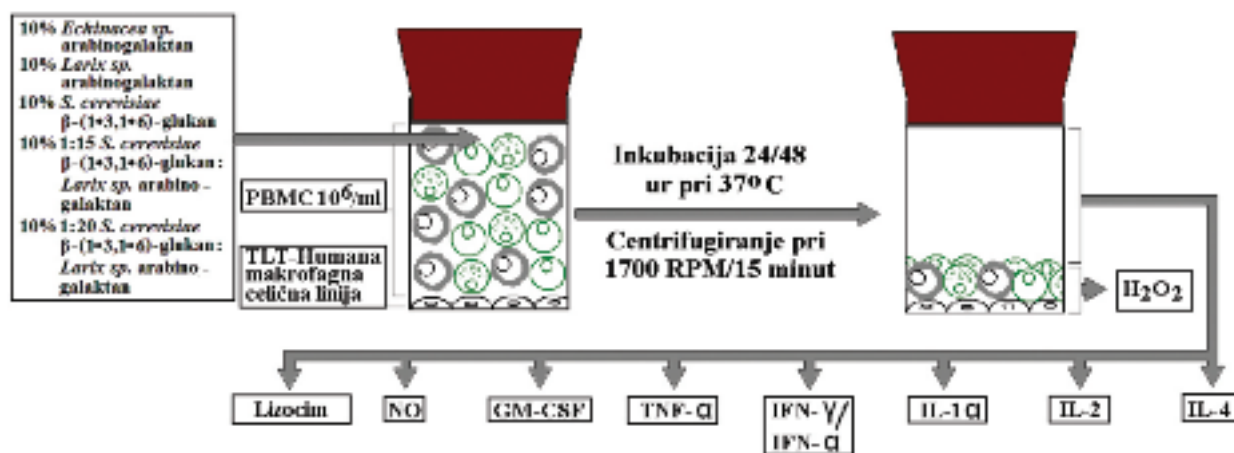
3.1 IMUNOMODULATORNA AKTIVNOST IN VITRO

3.1.1 Vpliv arabinogalaktana, β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukana in kombinacij med njima na sproščanje H_2O_2 , NO in lizocima.

Vpliv arabinogalaktana, β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukana in kombinacij med njima na sproščanje H_2O_2 , NO in lizocima je prikazan v Preglednici 1 in Sliki 3.



Slika 1: Aktivacija makrofagov *in vivo*.
Figure 1: Macrophage activation *in vivo*.



Slika 2: Shema aktivacije makrofagov *in vitro* v naših poskusih.

Figure 2: Scheme of the macrophage activation *in vitro* in the performed experiments.

Preglednica 1: Arabinogalaktan in β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan vplivata na sproščanje H_2O_2 , NO in lizocima.

Table 1: Arabinogalactan and β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glucan effect the release of H_2O_2 , NO and lysozim from treated macrophages.

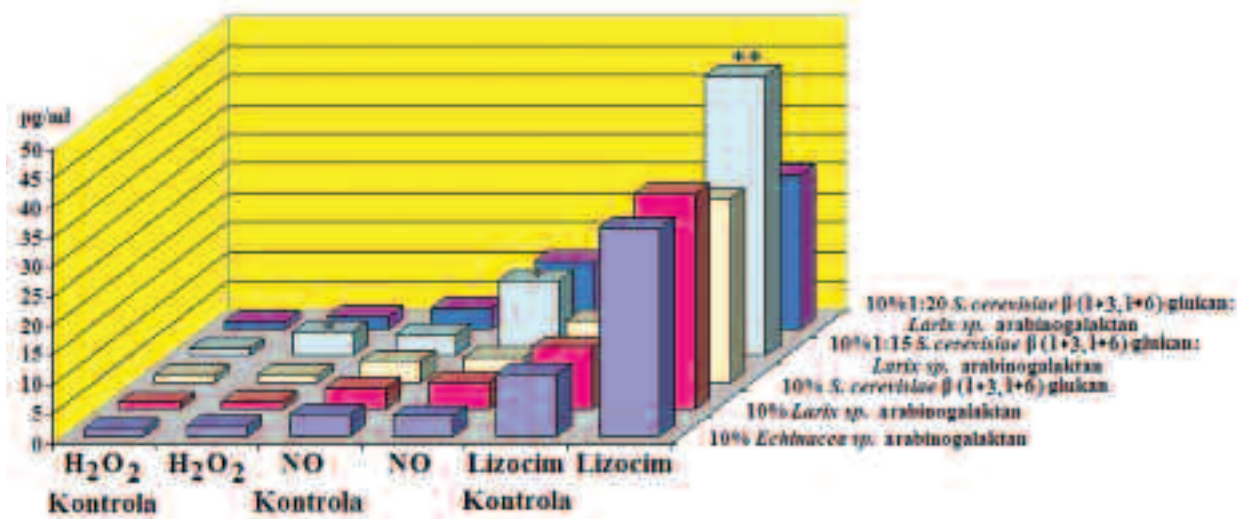
Vzorec:	H_2O_2 μ M/ml		NO (μ M/ml)		Lizocim (μ M/ml)	
	Kontrola celic ¹	H_2O_2 ²	Kontrola celic ¹	NO ²	Kontrola celic ¹	Lizocim ²
10 % <i>Echinacea</i> sp. arabinogalaktan	1 \pm 0,17	1 \pm 0,60	3 \pm 0,60	3 \pm 0,35	10 \pm 0,48	35 \pm 0,87
10 % <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	1 \pm 0,17	1 \pm 0,20	3 \pm 0,60	4 \pm 0,60	10 \pm 0,48	36 \pm 0,50
10 % <i>S. cerevisiae</i> β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan	1 \pm 0,17	1 \pm 0,18	3 \pm 0,60	4 \pm 0,12	10 \pm 0,48	38 \pm 0,18
10 % 1:15 <i>S. cerevisiae</i> β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan: <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	1 \pm 0,17	4 \pm 0,18*	3 \pm 0,60	12 \pm 0,74*	10 \pm 0,48	47 \pm 0,52**
10 % 1:20 <i>S. cerevisiae</i> β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan: <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	1 \pm 0,17	2 \pm 0,20	3 \pm 0,60	11 \pm 0,55	10 \pm 0,48	26 \pm 0,27

Signifikantna razlika: * p <0,1, ** p <0,05, ¹ supernatant neobdelanih celic, ² supernatant obdelanih celic

Iz rezultatov je razvidno, da 10 % raztopina β -G in MAG v razmerju 1:15 bolj povečuje sproščanje: H_2O_2 , NO in lizocima iz kombinacije celic TLT + PBMC kot 10 % raztopina v razmerju 1:20.

3.1.2 Vpliv arabinogalaktana, β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukana in kombinacij med njima na sproščanje GM-CSF in TNF- α iz humanih makrofagov.

Rezultati vpliva arabinogalaktana in β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukana, in kombinacij med njima na sproščanje GM-CSF in TNF- α iz humanih makrofagov so prikazani v Preglednici 2 in Sliki 4.



Slika 3: Vpliv arabinogalaktana, β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukana in njihovih kombinacij na nivo sproščenega H_2O_2 , NO in lizocima iz celičnega sistema makrofagna celična linija TLT/PBMC. Signifikantna razlika: * p <0,1, ** p <0,05.

Figure 3: Effect of arabinogalactan and β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glucan and their's combination on the level of H_2O_2 , NO and lysozyme released from the cell system: TLT Macrophage cell line/PBMC. Significant difference * p <0,1, ** p <0,05



Preglednica 2: Arabinogalaktan, β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan, in kombinacije med njima vplivajo na sproščanje GM-CSF in TNF- α iz humanih makrofagov.³
 Table 2: Arabinogalactan, β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glucan and combinations induce the macrophage's release of GM-CSF and TNF- α .³

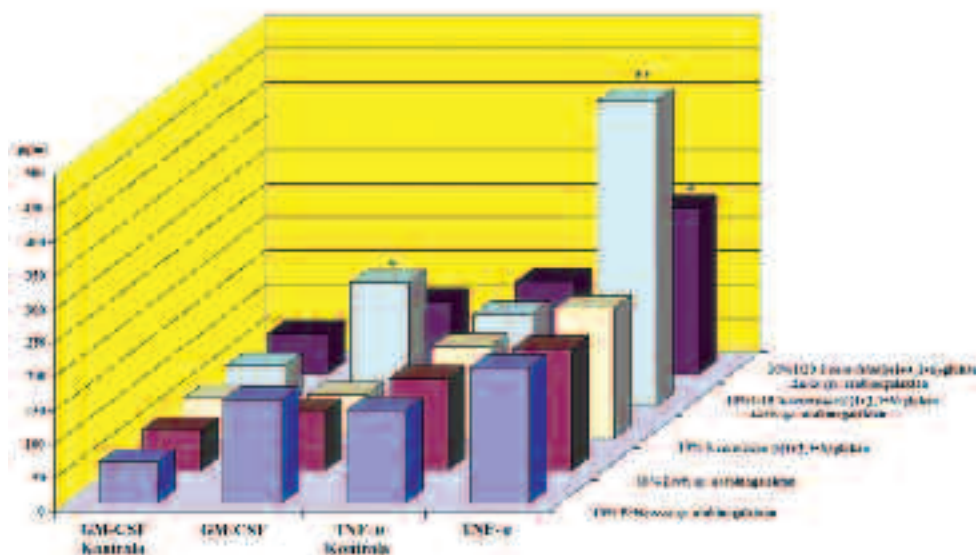
Vzorec	GM-CSF (pg/ml)		TNF- α (pg/ml)	
	Kontrola ¹	GM-CSF ²	Kontrola ¹	TNF- α ²
10 % <i>Echinacea</i> sp. arabinogalaktan	59 \pm 0,89	152 \pm 98	136 \pm 47	200 \pm 29
10 % <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	59 \pm 0,89	87 \pm 0,41	136 \pm 47	180 \pm 35
10 % <i>S. cerevisiae</i> β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan	59 \pm 0,89	64 \pm 0,20	136 \pm 47	193 \pm 25
10 % 1:15 <i>S. cerevisiae</i> β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan: <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	59 \pm 0,89	182 \pm 63*	136 \pm 47	451 \pm 76**
10 % 1:20 <i>S. cerevisiae</i> β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan: <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	59 \pm 0,89	108 \pm 45	136 \pm 47	247 \pm 35*

Signifikantna razlika: * p <0,1, ** p <0,05, ¹ supernatant neobdelanih celic, ² supernatant obdelanih celic, ³ v 2 % FBS-u najdemo 29 \pm 22 ng GM-CSF in 10 ng/ml TNF- α , ki ne vplivata na rezultate poskusa.

10 % raztopina S β -G in MAG v razmerju 1:15 bolj povečuje nivo GM-CSF in TNF- α v sistemu TLT/PBMC kot 10 % MAG bolj kot njuna 10 % raztopina v razmerju 1:20. 10 % EAG.

3.1.3 Vpliv Arabinogalaktana, β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukana, in kombinacij med njima na sproščanje IFN- α in IFN γ in aktivnost citokinov IL1 α , IL-2 ter IL-4.

β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan, arabinogalaktan in kombinacije med njima vplivajo na sproščanje IFN- α , IFN γ (Preglednica 3) (Slika 5). Poleg tega smo pri poskusih opazili tudi vpliv na aktivnost citokinov IL1 α , IL-2 in IL-4, kar je prikazano v Preglednici 4 in grafično na Sliki 6.



Slika 4: Vpliv arabinogalaktana, β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukana in njihovih kombinacij na nivo sproščenega GM-CSF in TNF- α iz celičnega sistema makrofagna celična linija TLT/PBMC. Signifikantna razlika: * p <0,1, ** p <0,05.

Figure 4: Effect of arabinogalactan, β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glucan and their's combinations on the level of GM-CSF and TNF- α released from the cell system: TLT Macrophage cell line/PBMC. Significant difference * p <0,1, ** p <0,05

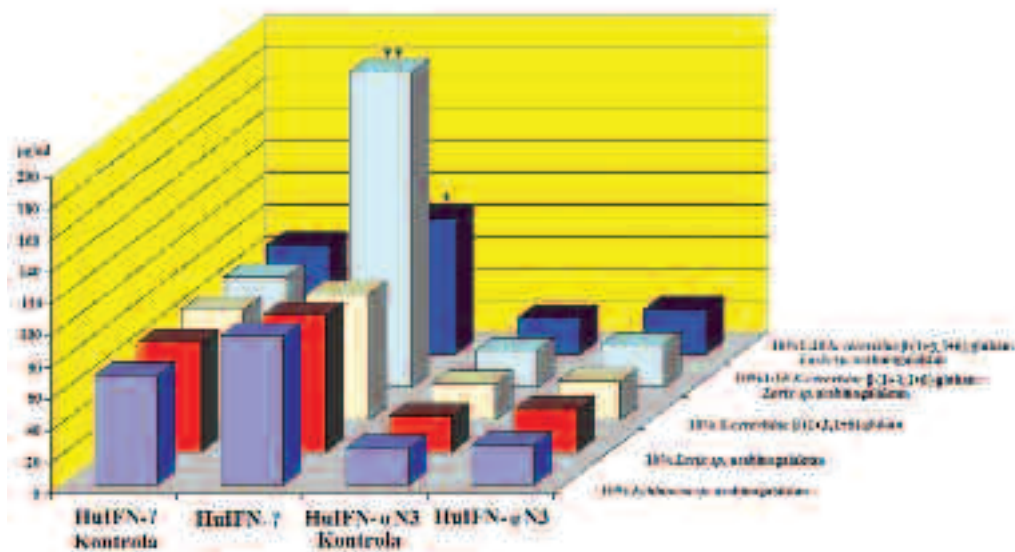
Preglednica 3: Arabinogalaktan in β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan inducirata sproščanje citokinov IFN- α , IFN γ iz humanih makrofagov.³

Table 3: Arabinogalactan and β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glucan and induce the macrophage's release of cytokins: IFN- α , IFN γ .³

Vzorec	HulIFN- γ (pg/ml)		HulIFN- α (pg/ml)	
	Kontrola ¹	IFN- γ ²	Kontrola ¹	IFN- α ²
10% <i>Echinacea</i> sp. arabinogalaktan	79 \pm 0,69	83 \pm 0,72	22 \pm 0,84	25 \pm 0,55
10% <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	79 \pm 0,69	86 \pm 0,44	22 \pm 0,84	26 \pm 0,54
10% <i>S. cerevisiae</i> β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan	79 \pm 0,69	79 \pm 0,70	22 \pm 0,84	23 \pm 0,23
10% 1:15 <i>S. cerevisiae</i> β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan: <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	79 \pm 0,69	198 \pm 68**	22 \pm 0,84	28 \pm 0,27
10% 1:20 <i>S. cerevisiae</i> β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan: <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	79 \pm 0,69	86 \pm 0,88*	22 \pm 0,84	26 \pm 0,24

Signifikantna razlika: * p <0,1, ** p <0,05, ¹ supernatant neobdelanih celic, ² supernatant obdelanih celic, ³ v 2 % FBS-u najdemo: 3.0 \pm 0.9 pg/ml HulIFN- γ in 1.13 \pm 0.09 pg/ml HulIFN- α , ki bistveno ne vplivata na rezultate poskusa.

10 % raztopina S β -G in MAG v razmerju 1:15 bistveno poveča sproščanje HulIFN- γ in zmanjšuje nivo HulIFN- α v supernatantu obdelanih celic (TLT/PMBC).



Slika 5: Vpliv arabinogalaktana, β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukana in njunih kombinacij na nivo sproščenega HulIFN- γ in HulIFN- α 3 iz celičnega sistema makrofagna celična linija TLT/PMBC. Signifikantna razlika: * p <0,1, ** p <0,05.

Figure 5: Effect of arabinogalactan, β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glucan and their's combination on the level of HulIFN- γ nad HulIFN- α 3 released from the cell system: TLT Macrophage cell line/PMBC. Significant difference * p <0,1, ** p <0,05.



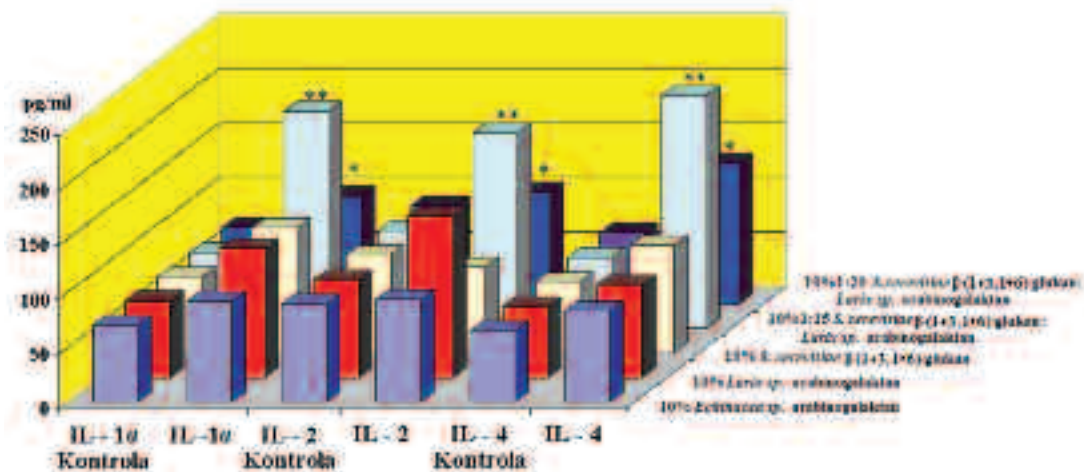
Preglednica 4: Arabinogalaktan, β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan in kombinacije med njima vplivajo na aktivnost IL-1 α , IL-2 in IL-4³

Table 4: Arabinogalactan, β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glucan and combinations induce the macrophage's release of cytokines: IL-1 α , IL-2 and IL-4³

Vzorec	IL-1 α (pg/ml)		IL-2 (pg/ml)		IL-4 (pg/ml)	
	Kontrola ¹	IL-1 α ²	Kontrola ¹	IL-2 ²	Kontrola ¹	IL-4 ²
10 % <i>Echinacea</i> sp. arabinogalaktan	59±0,63	91±0,96	79±0,33	146±34	54±0,99	83±0,44
10 % <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	59±0,63	117±23	79±0,33	78±0,86	54±0,99	98±0,56
10 % <i>S. cerevisiae</i> β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan	59±0,63	114±39	79±0,33	93±0,24	54±0,99	99±0,89
10 % 1:15 <i>S. cerevisiae</i> β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan: <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	59±0,63	161±16**	79±0,33	178±21**	54±0,99	212±36**
10 % 1:20 <i>S. cerevisiae</i> β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan: <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	59±0,63	98±14*	79±0,33	102±17*	54±0,99	128±26*

Signifikantna razlika: * $p < 0,1$, ** $p < 0,05$, ¹ supernatant neobdelanih celic, ² supernatant obdelanih celic, ³ v 2 % FBS-u najdemo: 0.12±0.09 ng/ml IL-1 α , 22±0.12 pg/ml IL-2 in 10.0 ±0.12 ng/ml IL-4. Tudi te količine v 2 % FBS-u ne vplivajo na rezultate.

10 % S β -G bolj povečuje sproščanje IL-1 α , IL-2 in IL-4 od 10 % EAG in 10 % MAG. 10 % raztopina S β -G in MAG v razmerju 1:15 bistveno bolj povečuje sproščanje IL-1 α , IL-2 in IL-4 kot njuna 10 % raztopina v razmerju 1:20.



Slika 6: Vpliv arabinogalaktana, β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukana in njihovih kombinacij na nivo sproščenega IL-1 α , IL-2 in IL-4 iz celičnega sistema makrofagna celična linija TLT/PBMC. Signifikantna razlika: * $p < 0,1$, ** $p < 0,05$.

Figure 6: Effect of arabinogalactan, β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glucan and their combination on the level of IL-1 α , IL-2 and IL-4 released from the cell system: TLT Macrophage cell line/PBMC. Significant difference * $p < 0,1$, ** $p < 0,05$.

3.2 INDUKCIJA PROTIMIKROBNE AKTIVNOSTI IN VITRO.

3.2.1 Arabinogalaktan, β -(1→3, 1→6)-glukan in kombinacije med njima inducirajo protimikrobno aktivnost proti po Gramu negativnim bakterijam.

Rezultati indukcije protimikrobne aktivnosti arabinogalaktana, β -(1→3, 1→6)-glukana, in kombinacij med njima so prikazani v Preglednici 5.

3.2.2 Arabinogalaktan, β -(1→3, 1→6)-glukan in kombinacije med njima inducirajo protimikrobno aktivnost proti po Gramu pozitivnim bakterijam.

Rezultati indukcije protimikrobne aktivnosti proti po Gramu "+" bakterijam z arabinogalaktanom, β -(1→3, 1→6)-glukanom in kombinacij med njima so prikazani v Preglednici 6.

3.2.3 Arabinogalaktan, β -(1→3, 1→6)-glukan in kombinacije med njima inducirajo protimikrobno aktivnost proti kvasovki *Candida albicans*.

Rezultati indukcije protiglivne aktivnosti proti *C. albicans* z arabinogalaktanom, β -(1→3, 1→6)-glukanom in kombinacijami med njima so prikazani v Preglednici 7.

Arabinogalaktan stimulira citotoksičnost naravnih celic ubijalk (NK), povečuje funkcionalne aspekte imunskega sistema in preprečuje metastaziranje tumorskih celic v jetra. Tako povečevanje funkcionalnih aspektov imunskega sistema s pomočjo arabinogalaktana, pa nakazuje tudi na njegovo klinično uporabo, tako v preventivi ko "ustvarja" bolj odziven imunski sistem, kot tudi pri zdravljenju zmanjšanih funkcij imunskega sistema, zmanjšani aktivnosti celic NK ali kroničnih virusnih infekcijah (11). V naših poskusih smo uporabili dve vrsti arabinogalaktana in sicer: 10 % EAG in 10 % MAG. V večini primerov se je MAG izkazal za boljše biološko aktivnostjo. Zaradi tega smo ga v poskusih uporabili v kombinaciji s S β -G v razmerjih 1:15 oz. 1:20. Imunomodulatorna aktivnost S β -G je dobro je znana (17). Pri njej pride do aktivacije makrofagov (18), neutrofilcev in celic NK (19), celic T (20) in celic B (21). β -(1→3, 1→6)-glukan nespecifično povzroča nastanek rezistence proti bakterijskim (22) in nekaterim virusnim infekcijam (23). Primarno gre pri takih indukcijah protimikrobne aktivnosti za aktivacijo makrofagov tako *in vitro*, kot tudi *in vivo*. Ugotovili so da β -(1→3, 1→6)-glukan povzroča aktivacijo makrofagov in s tem selektivno produkcijo različnih citokinov. En način delovanja β -(1→3, 1→6)-glukanov zajema stimulacijo monocitov/makrofagov in sproščanje mediatorjev vključenih v vnetje, kot so: prostaglandin E₂, interferon γ ,

Preglednica 5: Arabinogalaktan, β -(1→3, 1→6)-glukan in kombinacije med njima inducirajo protimikrobno aktivnost proti po Gramu negativnim bakterijam¹

Table 5: Arabinogalactan, β -(1→3, 1→6)-glucan and theirs combinations induce the antimicrobial rezistence against Gram negative bacteria¹

Vzorec	<i>E. coli</i> ²	<i>P. aeruginosa</i> ²	<i>P. mirabilis</i> ²	<i>A. baumannii</i> ²
10 % <i>Echinacea</i> sp. arabinogalaktan	3±0,25	2±0,15	2±0,15	4±0,90
10 % <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	10±2,4*	5±1,1	4±0,90	5±1,1
10 % <i>S. cerevisiae</i> β -(1→3, 1→6)-glukan	8±1,9	5±1,1	6±1,8	3±0,25
10 % 1:15 <i>S. cerevisiae</i> β -(1→3, 1→6)-glukan: <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	14±3,7**	10±2,4**	9±2,0**	9±2,0*
10 % 1:20 <i>S. cerevisiae</i> β -(1→3, 1→6)-glukan: <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	8±1,9	7±1,5*	6±1,8	6±1,8
0,1 % penicilin	8±1,9	4±0,90	5±1,1	3±0,25
0,1 % streptomycin	10±2,4	7±1,5	9±2,0	12±2,5
0,1 % gentamicin	12±2,5	8±1,9	8±1,9	14±3,1
70 % povprečja inhibicijske cone (mm ±) penicilina, streptomicina in gentamicina je služila kot kontrola	7±0,11	4±0,41	5±0,11	6±0,72

¹ Protimikrobna aktivnost v mm±SD, ² Uporabljen koncentracija je bila 0,5 McFarlanda, Signifikantna razlika: *p<0,1, **p<0,05

Preglednica 6: Arabinogalaktan, β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan, in kombinacije med njima inducirajo protimikrobno aktivnost proti po Gramu pozitivnim bakterijam¹.

Table 6: Arabinogalactan and β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glucan and theirs combinations induce the antimicrobial resistance against Gram positive bacteria¹.

Vzorec	<i>S. aureus</i> ²	MRSA ²	<i>M. luteus</i> ²	<i>S. pyogenes</i> ²	<i>S. agalactiae</i> ²	<i>S. mutans</i> ²
10 % <i>Echinacea</i> sp. arabinogalaktan	2 \pm 0,15	2 \pm 0,15	3 \pm 0,25	4 \pm 0,90	2 \pm 0,15	4 \pm 0,90
10 % <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	4 \pm 0,90	4 \pm 0,90	9 \pm 2,0*	4 \pm 0,90	4 \pm 0,90	9 \pm 2,0
10 % <i>S. cerevisiae</i> β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan	4 \pm 0,90	7 \pm 1,5	6 \pm 1,8	10 \pm 2,4*	4 \pm 0,90	11 \pm 2,8*
10 % 1:15 <i>S. cerevisiae</i> β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan: <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	8 \pm 1,9*	9 \pm 2,0**	11 \pm 2,8**	8 \pm 1,9	9 \pm 1,9*	12 \pm 2,5**
10 % 1:20 <i>S. cerevisiae</i> β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan: <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	5 \pm 1,1	7 \pm 1,5*	8 \pm 1,9	6 \pm 1,8	5 \pm 1,1	8 \pm 1,9
0,1 % penicilin	9 \pm 2,0	2 \pm 0,15	8 \pm 1,9	11 \pm 2,8	8 \pm 1,9	6 \pm 1,8
0,1 % streptomycin	6 \pm 1,8	8 \pm 1,9	12 \pm 2,5	14 \pm 3,1	14 \pm 3,1	11 \pm 2,8
0,1 % gentamicin	8 \pm 1,9	11 \pm 2,8	14 \pm 3,1	17 \pm 3,7	15 \pm 3,3	16 \pm 3,7
70 % povprečja inhibicijske cone (mm \pm) penicilina, streptomocina in gentamicina je služila kot kontrola	5 \pm 0,32	4 \pm 0,9	7 \pm 1,2	9 \pm 0,8	8 \pm 1,61	7 \pm 0,7

¹ Protimikrobna aktivnost v mm \pm SD, ² Uporabljen je bila koncentracija po Gramu pozitivnih bakterij 0.5 McFarlanda, Signifikantna razlika: * p <0,1, ** p <0,05

Preglednica 7: β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan, arabinogalaktan, in kombinacije med njima inducirajo protimikrobno aktivnost proti *C. albicans*.²

Table 7: β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glucan, arabinogalactan, and theirs combinations induce the antimicrobial resistance against yeast *C. albicans*²

Vzorec	<i>Candida albicans</i> ²
10 % <i>Echinacea</i> sp. arabinogalaktan	4 \pm 0,9
10 % <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	5 \pm 1,1
10 % <i>S. cerevisiae</i> β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan	7 \pm 1,5*
10 % 1:15 <i>S. cerevisiae</i> β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan: <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	9 \pm 2,0**
10 % 1:20 <i>S. cerevisiae</i> β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukan: <i>Larix</i> sp. arabinogalaktan	6 \pm 1,8
0,1 % nistatin	8 \pm 1,9
70 % inhibicijske cone nistatina kot kontrola	5 \pm 0,6

¹ Protimikrobna aktivnost v mm \pm SD.² Uporabili smo suspenzijo kvasovk koncentracije 0,5 McFarlanda, Signifikantna razlika: * p <0,1, ** p <0,05

interlevkini in faktor tumorske nekroze (TNF-2). Pri taki stimulaciji pride do 1 \rightarrow 3 vezave β -glukanov na receptorje na površini makrofagov. V naših poskusih smo to potrdili, in raziskave razširili na celični sistem: monosloj humanih makrofagov (TLT) in suspenzija PBMC (10⁶ celic/ml) (Slika 2), ki smo ga obdelali z 10 % raztopinama S β -G in MAG v razmerjih 1:15 in 1:20. Ob aktivaciji makrofagov (TLT) najprej pride do »izbruha« NO, povečanja sproščanja H₂O₂ in lizocima. Po interakciji β -glukanov z makrofagi (TLT) in indukciji interakcije s PBMC pride nato do sproščanja GM-CSF, TNF- α in IFN- γ in istočasno do zmanjšanja nivoja vnetnih citokinov (IFN- α). Vzporedno, pa ob taki interakciji pride do selektivnega sproščanja: IL-1 α , IL-2 in IL-4.

4 ZAKLJUČKI

Imunomodulacijo smo izvedli v celičnem sistemu: TLT-makrofagi/monociti iz sveže periferne krvi (PBMC) (10⁶ celic/ml) (Slika 2). Po obdelavi sistema z 10 % raztopino S β -G in MAG v razmerju 1:20 oz. 1:15 za 24 ur pri 37°C smo analizirali produkte imunomodulacije in indukcijo protimikrobne aktivnosti. Najprej je prišlo do vezave kombina-

cije β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukana in arabinogalaktana na makrofage (TLT – monosloj) in nato do njihove aktivacije, ki je povezana z izbruhom aktivnosti NO ter povečanjem nivoja H₂O₂ in lizocima. Po povzročitvi interakcije z monociti iz periferne krvi (PBMC) je prišlo do povečanja aktivnosti GM-CSF, TNF- α in IFN- γ , in istočasno do znižanja aktivnosti IFN- α ter selektivnega povečevanja aktivnosti IL-1 α , IL-2 in IL-4. Raztopina v S β -G in MAG razmerju 1:15 je bila za tretjino bolj aktivna kot 1:20. Prav tako je ta raztopina, v razmerju 1:15, inducirala večjo protimikrobno aktivnost *in vitro* proti po Gramu “+” bakterijam: *S. aureus*, *S. aureus* (MRSA), *M. luteus*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae* in *S. mutans* ter kvasovki *C. albicans*, kot proti po Gramu “-“ bakterijam: *E. coli*, *P.aeruginosa*, *P. mirabilis* in *A. baumannii*. Izgleda, da pri uporabi kombinacije S β -G in MAG v razmerju 1:15 pride do neke vrste sinergije med njima pri povečevanju celokupnega biološkega učinka. Ta kombinacija je pomembna zaradi povečevanja imunskega statusa pri ljudeh in zaradi indukcije protimikrobne rezistence proti po Gramu “+” bakterijam, kvasovki *C. albicans* in nekaterim virusom tudi v *in vivo* pogojih.

5 LITERATURA

1. Stanilova SA, Dobrova ZG, Slavov ES et al. C3 binding glycoprotein from *Cuscuta europea* induced different cytokine profiles from human pbmc compared to other plant and bacterial immunomodulators. *International immunopharmacology* 2005; 5: 723-734.
2. Utoh-Nedos AU, Akah PA, Okoye TC et al. Evaluation of the toxic effects of dihydroartemisinin on the vital organs of wistar albino rats. *American Journal of Pharmacology and Toxicology* 2009; 4: 169-173.
3. Tzianabos AO Polysaccharide immunomodulators as therapeutic agents: Structural aspects and biologic function. *Clinical microbiology reviews* 2000; 13: 523-533.
4. Häcker G, Redecke V, and Häcker H Activation of the immune system by bacterial cpG-DNA. *Immunology* 2002; 105(3): 245-251.
5. Ooi VE and Liu F Immunomodulation and anti-cancer activity of polysaccharide-protein complexes. *Current medicinal chemistry* 2000; 7: 715-729.
6. Teas J The dietary intake of laminaria, a brown seaweed, and breast cancer prevention. *Nutrition and cancer* 1983; 4: 217-222.
7. Miura N Blood clearance of (1 \rightarrow 3)- β -glucan in mrl lpr/lpr mice. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 1996; 13: 51-57.
8. Vetricka V, Dvorak B, Vetrickova J et al. Orally administered marine (1 \rightarrow 3)-beta-d-glucan phycarine stimulates both humoral and cellular immunity. *International journal of biological macromolecules* 2007; 40: 291-298.
9. Brown GD and Gordon S Immune recognition. A new receptor for beta-glucans. *Nature* 2001; 413: 36-37.
10. Frey A, Giannasca KT, Weltzin R et al. Role of the glycocalyx in regulating access of microparticles to apical plasma membranes of intestinal epithelial cells: Implications for microbial attachment and oral vaccine targeting. *The Journal of experimental medicine* 1996; 184: 1045-1059.
11. Tsukagoshi S, Hashimoto Y, Fujii G et al. Krestin (psk). *Cancer treatment reviews* 1984; 11: 131-155.
12. Hong F, Yan J, Baran JT et al. Mechanism by which orally administered -1,3-glucans enhance the tumoricidal activity of antitumor monoclonal antibodies in murine tumor models. *The Journal of Immunology* 2004; 173: 797-806.
13. Lino A and Deogracious O The in-vitro antibacterial activity of *annona senegalensis*, *securidacca longipendiculata* and *steganotaenia araliacea* - ugandan medicinal plants. *African health sciences* 2006; 6: 31-35.
14. Orsi RO, Funari SRC, Soares AMVC et al. Immunomodulatory action of propolis on macrophage activation. *Journal of Venomous Animals and Toxins* 2000; 6: 205-219.
15. Nash JA, Ballard TNS, Weaver TE et al. The peptidoglycan-degrading property of lysozyme is not required for bactericidal activity in vivo. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 2006; 177: 519-526.
16. Ding AH, Nathan CF, and Stuehr DJ Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages. Comparison of activating cytokines and evidence for independent production. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 1988; 141: 2407-2412.
17. Estrada A, Yun CH, Van Kessel A et al. Immunomodulatory activities of oat beta-glucan in vitro and in vivo. *Microbiology and immunology* 1997; 41: 991-998.
18. Konopski Z, Seljelid R, and Eskeland T Cytokines and pge2 modulate the phagocytic function of the beta-glucan receptor in macrophages. *Scandinavian journal of immunology* 1993; 37: 587-592.
19. Vetricka V, Thornton BP, and Ross GD Soluble beta-glucan polysaccharide binding to the lectin site of neutrophil or natural killer cell complement receptor type 3 (cd11b/cd18) generates a primed state of the receptor capable of mediating cytotoxicity of ic3b-opsonized target cells. *The Journal of clinical investigation* 1996; 98: 50-61.
20. Sakurai T, Hashimoto K, Suzuki I et al. Enhancement of murine alveolar macrophage functions by orally administered beta-glucan. *International journal of immunopharmacology* 1992; 14: 821-830.
21. Soltys J, Benková M, and Borosková Z Immunorestorative effect of glucan immunomodulator on guinea pigs with experimental ascariasis. *Veterinary immunology and immunopathology* 1994; 42: 379-388.
22. Reynolds JA, Castello MD, Harrington DG et al. Glucan-induced enhancement of host resistance to selected infectious diseases. *Infection and immunity* 1980; 30: 51-57.
23. Williams DL and Di Luzio NR Glucan-induced modification of murine viral hepatitis. *Science (New York, N.Y.)* 1980; 208: 67-69.

Slovar:

»Buffy coat« je komponenta krvi, pridobljena s centrifugiranjem enote polne krvi vsebuje pomemben delež levkocitov in trombocitov

PREBRALI SMO ZA VAS

SHORT PHARMA NEWS

UREDIL:

Prof. dr. Borut Štrukelj

ČOKOLADA ZMANJŠUJE VERJETNOST NASTANKA SRČNOŽILNIH OBOLENJ

Že več desetletij preučujejo raziskovalci vpliv kakava oziroma čokolade na zaščito organizma pred srčnožilnimi boleznimi, predvsem angino pectoris in srčnim infarktom. V analizi, ki jo je izvedel Dr Kwok s sodelavci na Univerzi Aberdeen na Škotskem, so preiskovali prehranske navade 21.000 zdravih odraslih in ugotovili, da imajo tisti, ki pojedjo v povprečju vsaj 50 gramov čokolade dnevno (z mejami od 20 do 99 gramov dnevno), 11 % manjšo verjetnost, da bodo zboleli za kakšno od srčnožilnih boleznih oziroma kar 25 % manjšo verjetnost, da bodo umrli zaradi srčnožilnih boleznih v naslednjih 12. letih. V primerjalni meta-analizi, kjer so primerjali podatke drugih študij, ki so vključevale 155.000 udeležencev, so dobili podobne rezultate. Kar je v opisani študiji presenetljivo pa je, da so boljše rezultate dosegli pri preiskušancih, ki so jedli mlečno čokolado in ne pri tistih, ki konzumirajo črno čokolado, kar kaže na to, da niso le polifenoli v kakavu odgovorni za zaščito srca in ožilja, ampak verjetno tudi maščobne kisline, kalcij in beljakovine iz mleka. Še bolj presenetljivi pa so bili izsledki, da je skupina, ki ne uživa čokolade, imela v povprečju največji indeks telesne mase, največ primerov sladkorne bolezni tipa II in bila najmanj telesno aktivna. Na osnovi rezultatov več študij tako raziskovalci sklepajo, da čokolada ni izločujoče hranilo, vsaj kar zadeva srčnožilne bolezni. Previdnost pa velja pri sladkorni bolezni in prekomerni telesni teži.

Vir: Kwok CS e tal. *Habitual chocolate consumption and risk of cardiovascular disease among healthy men and women. Heart* 2015; DOI 10.1136.

EVOLOCUMAB, NOVO BIOLOŠKO ZDRAVILO ZA ZNIŽEVANJE LDL- HOLESTEROLA

Povišane vrednosti LDL-holesterola lahko vodijo do nastanka srčnožilnih boleznih in zapletov. Za zmanjšanje potencialnih zapletov zdravniki širom po svetu predpisujejo statine in ostale antihiperholesterolemike. Žal pa nekateri bolniki statinov ne smejo prejemati oziroma statini pri njih ne izzovejo terapevtskega učinka. V ta namen je družba Amgen razvila popolnoma humano monoklonsko protitelo z imenom Evolocumab (Repatha), ki izniči delovanje beljakovine PCSK9. Ta protein zavre receptorje LDL holesterola v jetrih in tako prepreči prenos LDL-holesterola v obtok. Delovanje evolocumaba je bilo preizkušeno v devetih kliničnih študijah, ki so zajemale čez 6000 bolnikov. Poleg izjemne učinkovitosti je komite za zdravila v humani uporabi (CHMP) ugotovil, da je zdravilna učinkovina tudi varna, saj je le izjemno prišlo do resnih neželenih učinkov. Evolocumab je indiciran pri vseh tipih hiperholesterolemije, vključno z redko družinsko hiperholesterolemijo, s sočasnim jemanjem statinov (kjer terapevtski učinek ni bil dosežen) ali brez. Evolocumab se bo injiciral subkutano, vsakih 14 dni oziroma enkrat mesečno.

Vir: EMA Press release 22/05/2015

KRONIČNA UPORABA ZAVIRALCEV PROTONSKE ČRPALKE POVEČUJE VERJETNOST SRČNEGA INFARKTA

Zaviralci protonske črpalke, ki imajo sicer izjemno pozitivni učinke pri gastričnih bolnikih, izkazujejo negativni učinek na varnost srca in ožilja, kot je bilo predstavljeno v študiji Dr. Shaha s sodelavci v junijski številki znanstvene revije PLOS ONE. Skupina raziskovalcev je pregledala več kot 16 milijonov kliničnih poročil, ki so vključevala več kot 2,9 milijona bolnikov. Ugotovili so, da so bolniki, ki so trpeli za gastroezofagnim refluksom in jemali zaviralce protonske

črpalke (ne pa tudi H₂ zaviralce), izkazovali v povprečju za 16 % večjo verjetnost pojava srčnega infarkta od primerjalne skupine, oziroma dvakrat večjo verjetnost smrti zaradi srčnožilnih bolezni. Raziskovalci poudarjajo, da še ni znan mehanizem, ki sproži ta resni neželeni učinek, da pa so ugotovili, da zaviralci protonске črpalke zavirajo delovanje dimetilargininaze, ki je vpletena v metabolizem nastanka in eliminacije dušikovega oksida.

Vsekakor pa so medicinski strokovnjaki enotnega mnenja, da so zaviralci protonске črpalke tako učinkovita skupina zdravilnih učinkovin, da je trenutno znanje glede koristi in neželenih učinkov še vedno močno na strani koristnosti. Dr. Joel Rubenstein, ki je podpredsednik Ameriške zveze za gastroenterologijo sviri pred prehitrimi zaključki študije in opozarja na dolgoročne pozitivne učinke zaviralcev protonске črpalke ter poudarja, da bo potrebno več primerjalnih kliničnih študij, ki bodo potrdile ali ovrgle izsledke študije, objavljene v znanstveni reviji PLOS ONE.

Vir: *Chronic Use of Proton Pump Inhibitors Increases Heart Risk. Medscape, June 10, 2015.*

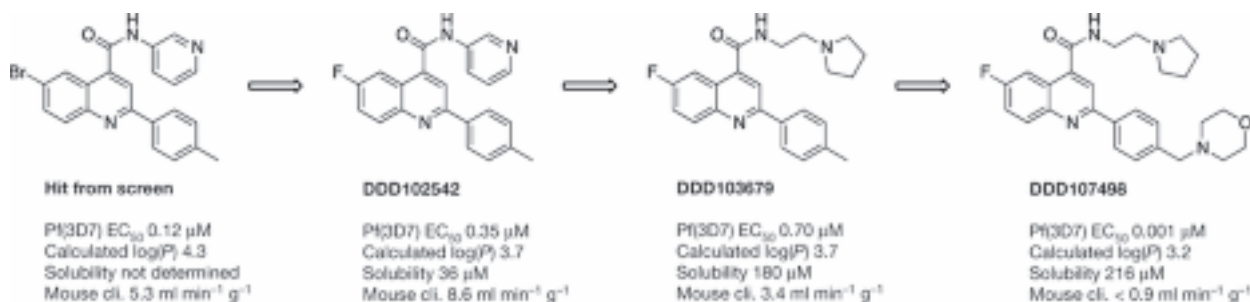
OBETAJOČA NOVA ZDRAVILNA UČINKOVINA PROTI MALARIJI

Parazit *Plasmodium falciparum*, ki je povzročitelj malarije, povzroči vsako leto približno 600.000 smrti. V letu 2014 je bilo s tem parazitom okuženih okoli 190 milijonov prebival-

cev, pretežno živečih v sub-saharski Afriki. Zdravniki, farmacevti in ostali raziskovalci opažajo, da je vsako leto več parazitov vrst *Plasmodium*, ki so postali neobčutljivi na obstoječa zdravila, vključno z artemisininom in njegovimi derivati, zato več raziskovalnih skupin intenzivno išče nove potencialne zdravilne učinkovine, ki bi bile kos tej smrtni bolezni.

Na univerzi v Dundeeju, Velika Britanija, je prof.dr. Ianu Gilbertu uspelo iz knjižnice več kot 4700 spojin, ki so jih testirali kot zaviralce proteinskih kinaz, izselecionirati 2,6-disubstituiran kinolin-4-karboksamidni derivat, ki je bil učinkovit zaviralec razvoja parazita v submikromolarni koncentraciji, vendar ni izkazoval primernih farmakokinetičnih lastnosti. S kemijsko spremembo osnovne molekule so pridobili derivat DDD107498, ki je bil do 100x močnejši zaviralec s primernimi fizikalno-kemijskimi in farmakokinetičnimi lastnostmi (slika 1). Nadaljni razvoj obetajoče nove učinkovine, ki bi delovala že v enem odmerku in ne preseгла cene enega evra, kar je izjemno pomembno za revna področja sub-saharske Afrike, je prevzelo podjetje Merck Serono. Glede na izkazano varnost pričakujemo, da bo zdravilo na tržišču v letu 2019.

Vir: *Baragana B et al. A novel multiple-stage antimalarial agent that inhibits protein synthesis. Nature 315; 522, 2015.*



Slika 1: optimizacija sinteze spojine DDD107498



IZ DRUŠTVENEGA ŽIVLJENJA

ACTIVITIES FROM THE SOCIETY

40. SKUPŠČINA SFD

Jelka Dolinar

40. skupščina SFD je potekala 16. maja 2015 v GH Bernardin v Portorožu. Delegati so potrdili poročilo o delu in poslovanju SFD ter poročilo nadzornega odbora.

Matjaž Tuš je delegatom predstavil predlog izdajateljskega sveta in izvršnega odbora SFD o ukinitvi Farmakona, ki ne izhaja redno in zato ne izpolnjuje vloge in namena, zaradi katerega je bil ustanovljen. Poleg tega se je dostopnost do novih informacij o zdravilih v zadnjih letih izjemno izboljšala, kar dodatno zmanjšuje pomen tovrstnega biltena. Delegati so predlog podprli.

Delegati so potrdili predlog sprememb in dopolnitev aktov SFD, ki so v sprejeti obliki objavljeni na www.sfd.si v zavihku *društveni akti*. Povzetek ključnih sprememb navajamo:

Temeljni akt PRAVILA SFD (sprejet 9. maja 2009):

- za ustanovitev nove podružnic in sekcij ne zadostuje zgolj število članov, pač pa dokazilo, da bo ustanovitev nove podružnice oz. sekcije pomembno prispevala k uresničevanju nalog in ciljev Društva
- če podružnica ali sekcija dve leti ne izvaja aktivnosti, se ukine
- SFD uvaja novo obliko priznanja – pohvale, ki jih podeljujejo podružnice in sekcije
- v društvenih aktih črtamo vsa določila v povezavi s Farmakonom

Skladno s spremembo Pravil SFD uskladimo tudi **Pravilnik o delovanju podružnic in sekcij SFD** (sprejet 9. maja 2009).

Pravilnik o podeljevanju društvenih priznanj (sprejet 15. maja 2010):

- v Pravilnik vključimo pohvale, kot četrto obliko društvenih priznanj, prav tako pa tudi način evidentiranja kandidatov, odločanja o podelitvi, podeljevanje pohval in obliko pohval.
- spremeni se 3. člen Pravilnika:

Minařikovo odličje se podeli članu SFD za uspešno, *praviloma 20-letno delovanje* v SFD ...

Minařikovo priznanje se lahko podeli članom SFD za uspešno *praviloma 10-letno delovanje* ...

Matjaž Tuš, kandidat za predsednika SFD, je predstavil svojo vizijo delovanja SFD v naslednjem dveletnem obdobju. Izpostavil je pomen, ki ga ima SFD pri povezovanju članov. Prizadeval si bo, da bo razvoj društva usmerjen na tista področja, ki po rezultatih ankete članom največ pomenijo. Ob tem je omenil velik interes članstva za podružnična srečanja. Podružnice predstavljajo temelje sedanje organiziranosti SFD, bazo, iz katere izhajajo sekcije, zato je za SFD kot celoto, za povezanost med člani in za ohranjanje pripadnosti stroki in poklicu zelo pomembno, da Društvo ohranja in krepi podružnične aktivnosti na strokovnem in družabnem področju in da ohrani dosedanji model organiziranosti. Alternativa dosedanjemu modelu je preoblikovanje Društva v zvezo društev, pri čemer se posameznim sekcijam ne bi bilo treba prilagajati skupnim pravilom, vendar bi bil takšen model precej manj učinkovit in dražji, izgubila pa bi se tudi vez med člani, zato sam tega modela ne podpira.

Na podlagi rezultatov ankete bo v naslednjem mandatu sprejeta tudi odločitev glede naklade Farmaceutskega vestnika, ki je po oblikovni in vsebinski prenovi postal še uporabnejši za člane. Predsednik je ob tem poudaril, da bo Farmaceutski vestnik tudi v prihodnje dostopen vsem članom v e-obliki, vprašanje je le, ali bo tiskana oblika na voljo za doplačilo. Obenem si bo društvo prizadevalo za vzpostavitev sodobnih e-oblik izobraževanja, ki jih bo ponudilo svojim članom. Tako kot doslej, si bo SFD prizadevalo za uveljavitev sistema licenc za lekarniške farmacevte. Pri tem je izpostavil, da bi tudi SFD kot reprezentativno strokovno združenje lahko kandidiralo za javno pooblastilo v zvezi z licencami, vendar je smiselno in za stroko najboljše, da so vsa javna pooblastila podeljena eni organizaciji, to je Lekarniški zbornici Slovenije, vendar le ob pogoju, da imajo nosilci dejavnosti – magistri farmacije pri odločanju najmanj takšen vpliv kot pravne osebe. To je ključno za



to, da bomo ohranili samoregulacijo lekarniške dejavnosti in da bomo ohranili etična oziroma deontološka načela, ki so jih vzpostavili naši predhodniki. Nedopustno bi bilo, da bi standarde, normative in pravila, kako se lekarniška dejavnost izvaja, določali zgolj v skladu z interesi ustanoviteljev, lastnikov in kapitala in da pri tem lekarniški farmacevti ne bi imeli odločujoče besede. Ob tem je pozval člane, da prevzamejo proaktivno vlogo pri oblikovanju zakonodaje s področja lekarništva in zbornice, znotraj katere bi morale fizične osebe uveljaviti enakopraven položaj napram prav-

nim osebam. Glede na to, da so lekarniški strokovni delavci pomemben del članstva SFD in da je Društvo združenje fizičnih oseb, bo SFD podprlo vse predlagane rešitve, tudi alternativne možnosti povezovanja lekarniških farmacevtov, ki bodo v korist članom.

Delegati so potrdili finančni plan in članarino za leto 2016:

- Farmaceuti – zaposleni 32 €
- Tehniki 25 €
- Študenti, seniorji 15 €

40. skupščina SFD je izvolila organe SFD za mandatno obdobje 2015 - 2017

Predsednik SFD	Matjaž Tuš
IZVRŠNI ODBOR	
Podružnice	
Celjska podružnica	Nataša Čater
Dolenjska podružnica	Mirjana Dragoš
Gorenjska podružnica	Teja Germovnik
Ljubljanska podružnica	Vladka Češek Bizjak
Mariborska podružnica	Maja Petre
Pomurska podružnica	Nina Šterbenc
Posavska podružnica	Tadeja Pavlin
Primorska podružnica	Samo Mahovič
Zasavska podružnica	Simona Gričar
Sekcije	
Homeopatska sekcija	Alenka Andjelić Dolžan
Sekcija bolnišničnih farmacevtov	Franci Tratar
Sekcija farmacevtskih tehnologov	Rok Dreu
Sekcija farmacevtskih tehnikov	Karmen Grom
Sekcija farmacevtskih znanosti	Irena Mlinarič Raščan
Sekcija kliničnih farmacevtov	Alenka Premuš Marušič
Sekcija farmacevtov javnih lekarn	Miroslava Abazovič
Sekcija seniorjev	Marija Vrtačnik
Sekcija študentov	Danaja Rode
Sekcija za farmacevtsko kemijo	Marko Anderluh
Regulatorna sekcija	Urška Pavlovčič
Sekcija za zgodovino farmacije	Darja Frankič
Nadzorni odbor	Gašper Marc, Dionizij Petrič, Marina Urbanc
Disciplinsko sodišče	Vesna Bizjak, Slavko Pečar, Ivan Remškar
Odbor za podeljevanje društvenih priznanj	Simona Cencelj, Tajda Gala Miharija, Sabina Grm, Tatjana Kogovšek Vidmar, Marinka Kregar, Julijana Kristl, Darja Potočnik Benčič
Izdajateljski svet	Cvetka Bačar Bole, Darja Frankič, Janez Ilaš, Smilja Milošev Tuševljak, Aleš Obreza, Nina Pisk, Sonja Rupret
Odgovorni urednik Farmacevtskega vestnika Glavna urednica Farmacevtskega vestnika	Borut Štrukelj, Nina Kočevar Glavač

PRIZNANJA SFD 2015

Prof. dr. Julijana Kristl, mag. farm.

Priznanja Slovenskega farmacevtskega društva imajo posebno simbolno in sporočilno vrednost in pomen. Mislim, da ni naključje, da SFD ta priznanja podeljuje posameznikom v farmacevtski stroki za njihove najbolj prepoznavne dosežke in odlična dela. SFD ceni pomen priznanj, ki si jih za svoje trdo in uspešno delo zaslužijo posamezniki, ki so z rezultati prispevali k razvoju in napredku stroke.

Prihodnost farmacije in lekarniške dejavnosti bo takšna, kot smo si jo začrtali v sedanjosti in preteklih letih. In prihodnost bo močno odvisna od tega, kdaj bomo vsi spoznali, da v 21. stoletju ni mogoče dostojno preživeti s tehnologijo in znanjem iz 20. stoletja in da je celoten planet postal globalno prepleteno mesto, v katerem za delo konkurirajo vrhunsko izobraženi in motivirani kadri. In priznanja SFD 2015 za dosežke so tista, ki pomenijo potrditev vrednot, h katerim je farmacevtska stroka usmerjena.

Slovensko farmacevtsko društvo je na razpis za podelitev društvenih priznanj v letu 2015, objavljen v 5. številki Farmacevtskega vestnika 2014 in na spletni strani www.sfd.si, prejelo štiri popolne, izjemno izčrpno pripravljene vloge. Skladno z razpisnimi pogoji in določili Pravilnika o podeljevanju dru-

štvenih priznanj je Odbor vloge obravnaval, ocenil aktivnosti posameznikov in jih potrdil.

Slovesna podelitev priznanj SFD je potekala v Tartinijevem gledališču v Piranu 14. maja 2015 ob zanimivem glasbenem programu, ki sta ga izvajala Edin Karamazov na kitari in Aleksander Milošev na violi, program pa je povezovala Katja Pišot. Priznanja sta podelila predsednik SFD Matjaž Tuš in predsednica Odbora prof. dr. Julijana Kristl in sicer eno Minařkovo odličje in tri Minařkova priznanja:

- **dr. Gašper Marc**, mag. farm., dobitnik **Minařkovega odličja** na predlog Ljubljanske podružnice. Predlog so potrdili tudi občni zbori treh sekcij: Sekcije farmacevtskih tehnologov, Sekcije farmacevtskih znanosti in Sekcije za farmacevtsko kemijo leta 2014.
- **Lilijana Grosek**, mag.farm., dobitnica **Minařkovega priznanja** na predlog Celjske podružnice SFD.
- **dr. Lea Knez**, mag. farm., spec. klin. farm., dobitnica **Minařkovega priznanja** na predlog Sekcije kliničnih farmacevtov
- **izr. prof. dr. Mitja Kos**, mag.farm., dobitnik **Minařkovega priznanja** na predlog Ljubljanske podružnice SFD.



Prejemniki društvenih priznanj v letu 2015 s predsednikom SFD in predsednico Odbora za podeljevanje društvenih priznanj



MINAŘIKOVO ODLIČJE

dr. GAŠPER MARC, mag. farm.

Dr. Gašper Marc je otroštvo preživel v rodni Vipavi, gimnazijo je zaključil v Ajdovščini, odslužil vojaški rok in se leta 1980 vpisal na Oddelek za farmacijo Fakultete za naravoslovje in tehnologijo Univerze v Ljubljani, kjer se je leta 1988 tudi zaposlil kot mladi raziskovalec v okviru programa »2000 mladih raziskovalcev«. Magistrski študij je z odlično oceno zaključil leta 1991, doktorsko disertacijo pa leta 1995 na področju sinteze biološko aktivnih oligopeptidov. V času 1995-1996 se je postdoktorsko izpopolnjeval na Fakulteti za kemijo Univerze v Trstu v raziskovalni skupini prof. Pitaccove in prof. Valentina.

S 1. januarjem 1998 se je zaposlil v farmacevtski družbi Hoffmann-La Roche Ltd, Podružnica Ljubljana, danes samostojno podjetje Roche farmacevtska družba d.o.o., kjer je strokovni vodja, odgovoren za področje registracij, farmakovigilance, kliničnih študij in nadzora kakovosti.

Pedagoško in znanstveno raziskovalno je dr. Marc deloval na področju farmacevtske kemije v času, ko je bil zaposlen na Fakulteti za farmacijo. Je avtor in so-avtor petih originalnih znanstvenih člankov v revijah s faktorjem vpliva in devetih preglednih znanstvenih člankov. V tem obdobju je bil tudi so-avtor 5 podeljenih patentov, nastopil je na znanstvenih konferencah, bil moderator na strokovnih srečanjih in recenzent strokovnih člankov. V letih 1992 - 1996 je predaval predmet Farmakologija na Visoki zdravstveni šoli Univerze v Mariboru, na kateri je bil leta 1994 izvoljen v naziv višji predavatelj. Tudi še danes je dr. Marc cenjen predavatelj in na povabilo predstavi študentom farmacije praktični vidik izvajanja kliničnih študij, etiko v zdravstvu in teme s področja regulative.

Na prvi pogled dr. Marc deluje kot umirjen strokovnjak, ki so mu primarne redne delovne obveznosti. Vendar že drugi pogled pokaže, da si vedno najde čas tudi za aktivnosti v stanovskem društvu. Že med študijem se je aktivno vključil v revitalizacijo Študentske sekcije SFD, ki dotlej ni bila aktivna. Namen študentov je bil, da se včlanijo v evropsko združenje študentov farmacije - EPSA in pridobijo možnost izvajanja študentskega dela in praks v tujini. Sekcijo je vodil v letih 1983-1986, ko so potekale intenzivne priprave na 9. Kongres evropskega združenja študentov farmacije, ki ga je Študentska sekcija uspešno organizirala spomladi 1986 v Šmarjeških toplicah. To je bil poseben dosežek, saj



Prva zaposlitev na Fakulteti za farmacijo

v tistem obdobju društvo ni imelo izkušenj z organizacijo mednarodnih prireditev, mnogi so celo dvomili v uspešnost Študentske sekcije za realizacijo tako velikega projekta.

V okviru SFD je postal zelo dejaven leta 2003, ko je prevzel predsedništvo Ljubljanske podružnice, ki jo je vodil do leta 2007. V 4-letnem obdobju je organiziral in povezoval 38 srečanj za člane Ljubljanske podružnice, predvsem kot strokovna predavanja, bodisi neodvisnih predavateljev ali v sodelovanju s farmacevtsko industrijo. V letih 2003 in 2004 je podružnica organizirala tudi tri okrogle mize z več predavatelji: *Homeopatija – možnosti in perspektive izvajanja homeopatskega zdravljenja v Sloveniji po vstopu v EU*, *Fitoterapija – danes in Posvetovanje o uvajanju sistema zamenljivih zdravil v Sloveniji*. Poleg strokovnih predavanj je kot predsednik podružnice spodbujal druženje v povezavi s poljudnimi temami. Tako je podružnica vsako leto v decembru organizirala prednovoletna srečanja, ki so jih popestrila potopisna predavanja. Leta 2005 je sodeloval pri organizaciji 50-letnice Ljubljanske podružnice.

Najbolj opazno je dr. Gašper Marc zaznamoval slovensko farmacijo kot predsednik SFD. To funkcijo je opravljal od leta 2007 do 2013. Njegov osebni prispevek je pustil sledi na vseh projektih, ki jih je SFD izvajalo v tem obdobju. Dr. Marc pri vodenju ni uporabljal vsakdanjo logiko, ampak je vedno vključil svoj pristop in vizijo. Aktivnosti SFD so pod njegovim vodstvom potekale usklajeno in uspešno. Izpostavil se je vedno, ko je bilo potrebno v javnosti braniti stroko ali poslovni interes SFD, bodisi pred državnimi ustanovami, mediji ali poslovnimi partnerji. Znal je razmejiti in ohraniti neodvisnost svojega dela v SFD, ne glede na delovno mesto. To je Društvu povečalo prepoznavnost, ugled in moč.

Med izrednimi projekti, ki jih je SFD pod njegovim vodstvom izpeljalo velja izpostaviti tri dejavnosti:

- tri mednarodne znanstvene konference (5th Joint Meeting of Medicinal Chemistry, 2007 v Portorožu; 8th Central European Symposium of Pharmaceutical Technology, 2008 v Ljubljani in 4th BBBB Conference, 2011 na Bledu),
- izdajo treh strokovnih monografij (Biološka zdravila, Samozdravljenje in Sodobna fitoterapija) in
- Dan slovenskih lekarn, ki je postal javno prepoznaven projekt.

Strokovna širina in razgledanost sta dr. Marcu omogočila, da se je na izzive v stroki znal vedno ustrezno odzvati in za ideje pridobiti tudi soglasje kolegov, o čemer priča s strani SFD, FFA in LZS usklajeni dokument *Nacionalna strategija vključevanja lekarniške dejavnosti in lekarniških farmacevtov v nadaljnji razvoj slovenskega zdravstvenega sistema*, ki ga je pripravila Sekcija farmacevtov javnih lekarn pri SFD in je postal podlaga za oblikovanje nove zdravstvene zakonodaje s področja lekarništva.

Kot aktiven sogovornik je sodeloval na vseh novinarskih konferencah, ki jih je organiziralo SFD ali kot vabljen predstavnik stroke na okroglih mizah. Njegove izjave so bile v medijih pogosto citirane. V javnih nastopih v medijih in na televiziji se je zavzemal za neodvisnost lekarniškega farmacevta, za funkcionalno ohranitev lekarn v sistemu zdravstvenega varstva in proti komercializaciji lekarn. Komunikaciji z mediji se ni izogibal niti takrat, ko je bilo po-



Julijana Kristl je prebrala utemeljitev za podelitev odličja v letu 2015

trebno braniti slovensko zakonodaja na področju proizvodnje in distribucije zdravil.

Dr. Marc si je vedno prizadeval, da bi Društvo ohranilo svojo vlogo kot stičišče različnih vej farmacevtske dejavnosti, znotraj katerega z internim usklajevanjem dosegamo soglasje. V komunikaciji z javnostjo je pod njegovim vodstvom društvo sledilo duhu časa, na spremembe se je odzivalo proaktivno, z jasnimi stališči farmacevtske stroke. Za vse napisane zasluge in tudi nenapisane mu Slovensko farmacevtsko društvo podeljuje Minaříkovo odličje.



Odličje je izročil predsednik SFD, Matjaž Tuš

MINAŘIKOVO PRIZNANJE

LILIJANA GROSEK, mag. farm.

Magistra **Lilijana Grosek** je zaključila univerzitetni študij farmacije na Univerzi v Ljubljani na Fakulteti za farmacijo leta 1987 in se kot štipendistka Celjskih lekarn pri njih tudi zaposlila.

Z izrazito osebnim pristopom je znala uveljaviti svoje ideje v matičnem delovnem okolju. Tako letos mineva natančno 20 uspešnih let, odkar je postala direktorica javnega zavoda Celjske lekarnе. Neobremenjena s takratnimi neurejenimi razmerami v zavodu, mlada, zagnana in polna energije, je znala ustvariti zgledene kadrovske, ekonomske in tehnične pogoje za izvajanje lekarniške dejavnosti. Poskrbela je za širjenje lekarniške mreže na Celjskem, ki se je v dvajsetih letih povečala za osem novih enot, pa tudi za celostno prenovitev ostalih starejših lekarn.

Strokovni razvoj zavoda je omogočila s spodbujanjem podiplomskega izobraževanja in različnih oblik dopolnilnega izpopolnjevanja zaposlenih, med drugim tudi s področij homeopatije, informatike, ekonomije. Danes se Zavod ponaša z osmimi specialisti in petimi specializanti, kar je največ med lekarniškimi zavodi v Sloveniji. Zavedajoč se pomena dobre komunikacije med sodelavci, z zdravstvenim osebjem in z obiskovalci lekarn, je bil JZ Celjske lekarnе med prvimi v Sloveniji, ki je omogočil tovrstno usposabljanje zaposlenih. Od leta 1998 izvaja JZ Celjske lekarnе na pobudo magistre Grosek redne raziskave o zadovoljstvu uporabnikov lekarniških storitev in zaposlenih. Rezultati teh raziskav usmerjajo razvoj zavoda.

Magistra Grosek vzpodbuja sodelavce k pripravi predavanj za laično javnost in podpira njihove nastope v medijih. Dala je pobudo za nastanek info točke, ki se je kasneje preimenovala v Z točko, kjer farmacevti mesečno pripravljajo strokovna predavanja za laično javnost.

Magistra Grosek si zelo prizadeva za ustrežno umestitev farmacevta in lekarnе v zdravstveni sistem in pravično vrednotenje lekarniških storitev, za kar se je bila v preteklosti pripravljena tudi osebno izpostaviti. Aktivno deluje v strokovnih telesih LZS in v organih upravljanja zbornice. Slovensko lekarniško dejavnost je zastopala in predstavljala na 4 mednarodnih konferencah pred vstopom Slovenije v EU, na srečanju Madžarske lekarniške zbornice, na rednih letnih zasedanjih PGEU, na srečanjih ekonomistov v zdravstvu. Nastopala je s predavanji, v okviru okroglih miz in s posterji. Na FIP kongresih je predstavila 3 posterje (2001, 2005 in 2007).

Delovala je v različnih organih SFD, prepoznavno pa je predvsem njeno strokovno delo za Sekcijo farmacevtov javnih lekarn in za Celjsko podružnico.



S kolegoma dr. Čufarjevo in mag. Husom ter predstavniki kraljevega farmacevtskega društva Velike Britanije na PGEU srečanju (druga z desne)

Za prepoznavnost in ugled lekarništva na Celjskem si prizadeva tudi skozi ohranjanje lekarniške kulturne dediščine. Spodbudila je pripravo monografije o *lekarnah na Celjskem od Mozirja do Podčetrčka* leta 2002, na njeno pobudo so v Muzeju novejšje zgodovine v Celju uredili lekarniški kotiček, ob Dnevu slovenskih lekarn pa so leta 2014 postavili stalno zbirko o zgodovini lekarništva na Celjskem v prostorih Uprave Celjskih lekarn.

Z rezultati svojega strokovnega in organizacijskega dela v zavodu in širše v slovenskem prostoru, je magistra Lilijana Grosek veliko prispevala k razvoju lekarništva in za promocijo farmacevtskega poklica, zato ji SFD podeljuje Minařikovo priznanje.



Lilijana Grosek in Matjaž Tuš

MINAŘIKOVO PRIZNANJE

dr. LEA KNEZ, mag. farm., spec. klin. farm.

Dr. **Lea Knez** se je strokovno in znanstveno izobraževala na Univerzi v Ljubljani; univerzitetni študij farmacije je zaključila na Fakulteti za farmacijo leta 2006, bila je mlada raziskovalka na Univerzitetni kliniki Golnik in pridobila doktorat znanosti na Medicinski fakulteti leta 2013. S specialistično nalogo, ki obravnava vlogo kliničnega farmacevta pri obravnavi onkoloških bolnikov, je zaključila specializacijo leta 2014.

V iskanju in razvijanju lastne, osebno razpoznavne klinično farmacevtske dejavnosti, izhaja iz objavljenih dosežkov tega aktualnega in hitro razvijajočega področja. Nedvomno je osnovne izzive našla predvsem v znanju in kliničnih izkušnjah med študijem in relativno kratki zaposlitvi na tem področju.

Vsestransko si prizadeva spodbujati farmacevte k proaktivnemu pristopu do uveljavitve dela kliničnega farmacevta in njegovega pomena v zdravstvenem sistemu. S temi idejami naslavlja tako slovenske kot tuje študente farmacije v okviru rednega študija, kjer je dr. Lea Knez asistentka pri predmetih na dodiplomskih in poddiplomskih vajah in predavanjih na Fakulteti za farmacijo ter na srečanjih pri obštudijskih dejavnostih (Poletni tabor študentov farmacije, Sejem priložnosti, Clinical skills event, IPSF kongres, IPSF News Bulletin) in neformalnih srečanjih, kakor tudi kolege farmacevte na strokovnih srečanjih, predavanjih in delavnicah v Sloveniji in tujini (FIP kongres, EAHP simpozij, letni SFD simpoziji, Simpozij sekcije kliničnih farmacevtov, NZW Hamburg, ESOP Masterclass).

Dr. Lea Knez se zaveda, da je za delo kliničnega farmacevta koristna podpora s konkretnimi podatki, zato si je ob uvajanju novih storitev v bolnišnici Golnik prizadevala za vrednotenje le teh v obliki raziskovalnih nalog zavedajoč se, da z rezultati iz prakse lažje prepričajo kolege v timu in neključno zdravstveno javnost o potrebi po aktivni vključitvi kliničnih farmacevtov v zdravstveni tim. Takšen pristop je bil deležen številnih pozitivnih komentarjev tako doma kot v tujini (Golniški simpozij, Tavčarjevi dnevi, Kokaljevi dnevi, EAHP Congress, FIP Conference, European Cancer Congress).

Aktivno sodeluje pri pripravi terapevtskih planov za zdravljenje onkoloških bolnikov in kot članica golniške ekipe nadaljuje z uspešnimi pobudami za vpeljavo dela kliničnega farmacevta v redno prakso na vseh oddelkih. Od aprila



V zasedbi z mentorji (iz leve prof. Košnik, prof. Čufer in prof. Mrhar) in golniškimi kliničnimi farmacevti ob otvoritvi Enote za internistično onkologijo (april 2012)



Lea Knez in Matjaž Tuš

2014 sodeluje pri projektu ZZS Skupine kakovostnega predpisovanja zdravil in Farmacevt svetovalec, kjer sodeluje kot svetovalka in koordinira delo 11 farmacevtov.

Kljub mladosti je avtorica in so-avtorica 17 raziskovalnih in preglednih znanstvenih člankov, med katerimi je bilo deset objavljenih v revijah s faktorjem vpliva. Bila je tudi gostujoča urednica in glavna recenzentka dveh števil Farmacevtskega vestnika, ki sta bili tematsko usmerjeni v klinično farmacijo.

Z rezultati strokovnega in raziskovalnega dela, je dr. Lea Knez veliko prispevala za prepoznavnost klinične farmacije in njeno vključitev v zdravstveni sistem, zato ji SFD podeljuje Minařikovo priznanje.

MINAŘIKOVO PRIZNANJE

izr. prof. dr. MITJA KOS, mag.farm.

Dr. **Mitja Kos** je zaključil študij in se zaposlil na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani v letu 1999. Istega leta je bil izvoljen v naziv asistenta za področje socialne farmacije, v docenta leta 2008 in v izrednega profesorja leta 2014. S področja farmakoepidemiologije se je po diplomi izpopolnjeval pri prof. dr. Bertu Leufkensenu na Nizozemskem in pri prof. dr. Albertu I. Wertheimerju iz Temple University, ZDA. Bil je prvi habilitiran asistent in učitelj na področju socialne farmacije na Katedri za socialno farmacijo, kar pomeni, da je bilo večino predmetov oz. pedagoških aktivnosti potrebno postaviti na novo oz. ustrezno reformirati. To mu je uspelo z zavzetim delom pri uvajanju modernih oblik dela v pedagoški in raziskovalni proces, med drugim je leta 2008 razvil sodoben sistem spletnih učnih delavnic. Od leta 2009 je predstojnik Katedre za socialno farmacijo, ki vključuje farmakoepidemiologijo, farmakoekonomiko ter raziskave strukture, procesov in zdravstvenih izidov ter koordinira praktično usposabljanje študentov farmacije. O njegovi strokovnosti pričča predstojništvo in članstvo v uredniških odborih priznanih revij: Journal of Pharmaceutical Health Services Research, Zdravstveno varstvo in Farmacevtski vestnik.

Svojo akademsko pot ves čas prepleta s prakso. Osrednja tema njegovih raziskav je varnost in primerjalna učinkovitost zdravil, njihova dostopnost ter racionalizacija in optimizacija njihove uporabe. Posebno skrb posveča aplikativno raziskovalnim aktivnostim z namenom doseganja z dokazi podprte lekarniške dejavnosti. Skupaj s kolegi iz prakse razvija in vrednoti nove vloge in storitve farmacevtov v zdravstvu. V okviru Lekarniške zbornice Slovenije sodeluje pri postavitvi modela kognitivnih storitev, pri pravi sistema poenotenja kompetenc ter pri prenovi specializacij za magistre farmacije.

S SFD je dr. Kos povezan že od vpisa na Fakulteto za farmacijo, ko je kot predstavnik Študentske sekcije pri SFD sodeloval pri ustanovitvi Društva študentov farmacije, ki je kasneje omogočila mednarodne izmenjave študentov farmacije. Zelo aktivno je deloval v mednarodni študentski federaciji IPSF, v okviru katere je vodil simpozije, projekte, zastopal je IPSF na FIP-u, WHO, UNESCO. Za zasluge je bil leta 1999 imenovan za zaslužnega član IPSF. Leta 1996 je Mitja Kos dal pobudo za organizacijo prvega študentskega tabora z mednarodnim sodelovanjem, ki je potekal v Ročinju, sodeloval je pri ustanovitvi študentskega časopisa Spatula leta 1997, pri organizaciji tekmovanja v svetovanju pacientu, kar vse izvajajo študenti farmacije še danes.



S soavtorji dokumenta „Pharmacy Education: A Vision of the Future“, lansiranje dokumenta, FIP, Barcelona 1999

Mitja Kos je že več mandatov član IO Ljubljanske podružnice in je veliko pripomogel k oblikovanju mesečnih srečanj podružnice. Vodil in organiziral je nekaj okroglih miz za podružnico, pa tudi na simpoziju ob redni letni skupščini SFD. Leta 2014 je vodil organizacijo simpozija Sekcije lekarn in raziskavo, ki jo sekcija vsakoletno izvede v povezavi z Dnevom lekarn. Bil je tudi gostujoči urednik Farmacevtskega vestnika. Sicer pa je njegova vpetost v različne dejavnosti s področja zdravstva izjemno pisana: je član delovnih skupin in komisij pri JAZMP, pri LZS sodeluje pri postavitvi sistema kompetenc, pri prenovi pravilnika o specializacijah v lekarniški dejavnosti, bil je član Zdravstvenega sveta pri Ministrstvu za zdravje RS in je še član IO Evropske mreže za farmacevtsko skrb PCNE, ki ji bo od leta 2016 predsedovala Slovenija. Za njegov znanstveni prispevek na področju socialne farmacije, za trud, ki ga vlaga v razvoj lekarniške farmacije in za zavzeto delo pri Slovenskem farmacevtskem društvu mu SFD podeljuje Minařikovo priznanje v letu 2015.



Julijana Kristl, Mitja Kos in Matjaž Tuš



Prejemniki priznanj 2015 po svečani podelitvi



Prejemniki priznanj so z zanimanjem spremljali glasbeni program



Mitja Kos s sodelavci in kolegi s Fakultete za farmacijo



Direktor Kemofarmacije mag. Davorin Poherc je čestital prejemnici priznanja



Maruša Hribar je čestitala Lei Knez

ZAHVALNI GOVOR PREJEMNIKA ODLIČJA ZA 2015

Spoštovane kolegice, spoštovani kolegi!

Pripadla mi je prijetna in častna dolžnost, da vas v imenu vseh letošnjih nagrajenk in nagrajencev pozdravim, predvsem pa, da se v našem skupnem imenu zahvalim za izkazano zaupanje in počastitev. Iskrena hvala vsem, ki ste predloge podali, jih oblikovali in podprli!

Ni prvič, da vas imam priložnost nagovoriti s tega mesta. Mislim pa, da sem se prvič znašel v zadregi. V zadregi, kaj naj povem in s skrbjo, kako naj povem. Najvišje društveno priznanje, Minariškovo odličje, so pred menoj večinoma prejele članice in člani, ki so pomembno oblikovali stroko, jo iz odgovornih položajev izgrajevali in usmerjali. Sam se

mednje prav gotovo ne uvrščam. Se pa zato vedno znova spominjam besed iz nagovora, ki ga je ob enaki priložnosti pred leti imel eden naših najvidnejših profesorjev in odličen predavatelj, ki smo mu lahko prisluhnili tudi danes, profesor Pečar. V spomin se mi je vtisnilo, da je ob prejemu odličja malce začudeno ugotavljal, da je "samo delal" in nič več. In če to ugotavlja on, potem ugotavljam jaz to še desetkrat bolj: "Saj sem samo deloval v društvu!"

Me je pa v tej zadregi ena stvar zelo razveselila. Mislim, da nagrada, ki sem jo prejel, kaže na veliko srce naših članic in članov in na njihovo ljubezen do društva. Da cenijo in spoštujejo aktivnosti, pri katerih sem sodelovalih in še zlasti, da podpirajo politiko širine in povezovanja, za katero sem se zavzemal. Sam sem prepričan, da je to usmeritev, o kateri velja resno razmišljati tudi v prihodnosti. Naša stroka potrebuje in si zasluži močno, enovito krovno organizacijo.



Moja poklicna pot, izkušnje in položaj niso takšni, da bi lahko sodil, kam in kako naj se stroka razvija, kaj so prave usmeritve in čemu naj sledimo. Še toliko manj sem v položaju, da bi lahko presojal, kaj vse je narobe in kaj bi bilo potrebno spremeniti. Slednje ne le zaradi ekspertize in položaja, ampak tudi čisto po osebni plati. Vsi tisti, ki me vsaj malce poznate, veste da sem po naravi zmeren skeptik – skeptik, ki pa je tudi po petintidesetih letih še vedno otroško navdušen nad farmacijo. In če dvomim o marsičem, pa nikoli nisem dvomil o prihodnosti naše stroke! Malo je področij, ki bi imela tako dobra izhodišča in tako prepričljive možnosti, kot je farmacija.

Za našo državo še posebej velja, da živimo v času, ko se mnogi sprašujejo, kaj nas čaka. Odgovor na to vprašanje je kljub zapletenosti lahko enostaven in zelo jasen: Prihodnost ni nekaj, kar čaka! Prihodnost ne pride sama, prihodnost se ustvarja!

Skorajda ne poznam stroke, ki bi imela tako močan ustvarjalni naboj, kot ga ima farmacija. Seveda pa ni nič danega in še manj samoumevnega. Nedavni dogodki v zvezi s statusom in organiziranostjo Agencije to lepo ilustrirajo. Celo tak vogelni kamen naše stroke ni samoumevno zagotovljen. Ta primer je prepričljivo opozorilo, kako se je potrebno vedno znova dokazovati in vedno znova pokazati, da stroko dejansko držimo v rokah, da jo vodimo in razvijamo, da smo njeni "lastniki".

Z razumevanjem lastništva - v prenesenem pomenu, pa tudi dobesedno - imamo v tej državi resne težave. Ves čas poslušam, da ni pomembno, kdo je lastnik. Tudi najvišji predstavniki te države me prepričujejo, da je vseeno, kdo je lastnik bank, avtocest ali lekarn. Izkušnje me uče, da pogosto cilj lahko dosežemo z različnimi rešitvami ali po ra-

zličnih poteh. Res je celo, da je včasih vseeno, po kateri poti se odpravimo, bolj pomembno je, da smo se odpravili. Ampak če se vrnem k bankam, avtocestam ali lekarnam: zanesljivo ni vseeno, kje je lastništvo, kdo jih vodi, kdo odloča, kdo regulira farmacevtsko stroko, kdo postavlja standarde in kdo jih nadzira. Torej, kdo je pravzaprav gonilna sila in kdo z njo upravlja. In dokler imamo v rokah stroko, imamo v svojih rokah tudi prihodnost!

To bi bil tudi primeren zaključek mojega nagovora. Ampak odločil sem se, da ga zaključim z nečem drugim, kar se mi zdi še pomembnejše: s tistim, kar nas oblikuje, kar pušča sledi in kar nesemo s seboj. Z društvom sem že več kot trideset let, še iz študentskih dni. In če danes pomislim, kaj mi je od takrat ostalo v spominu, to niso publikacije, projekti ali posterji. Nikar me ne sprašujte, kaj smo napisali, kaj sklenili, ker se tega ne spomnjam. Še danes pa se spominjam številnih ljudi, s katerimi sem se srečeval. Obrazov, nasmehov, pogledov in skupnih doživetij!

To, kar res šteje, so ljudje. Ne novi prostori, ne kvadratni metri, ne takšni ali drugačni projekti, pravilniki ali smernice, ampak ljudje! In prav pri ljudeh, pri medsebojnih stikih in sodelovanju mi je društvo – in to ste vi - velikodušno povrnilo vsako uro, ki sem mu jo namenil.

Upam, da sem tudi sam komu prispeval kaj, kar mu je polepšalo dan, kar mu vzbuja prijetne občutke in kar bo vzel v svojo popotnico.

Še enkrat se vam lepo zahvaljujem za izkazano čast in vam želim prijetno druženje – nočno in vnaprej! Hvala!

Gašper Marc

OSEBNE VESTI

DRAGA SAŠA,

spoštovana kolegica prodekanja, profesorica doktorica Saša Baumgartner!

Pretreseni smo prejeli novico o tvoji tragični nesreči in globoko užaloščeni še vedno ne dojemamo stvarnosti. Farmacevtska stroka in sodelavci Fakultete smo izgubili dragoceno sodelavko, prodekanjo in prijateljico. Saša, občudovali smo tvojo vedrino, cenili tvojo odločnost in čut za pravičnost. S tvojim odhodom odhaja delček vsakega od nas, vendar hkrati ostajaš ti del nas.

Saša Baumgartner, magistra farmacije, doktorica farmaceutskih znanosti, od lani redna profesorica farmaceutske tehnologije, je bila zavezana fakulteti za farmacijo v svoji celotni poklicni karieri. Po diplomu na Oddelku za farmacijo takratne Fakultete za naravoslovje in tehnologijo se je 1994. zaposlila kot mlada raziskovalka in vpisala takrat dvodelni znanstveni študij. Za magistrsko nalogo je prejela Krkino nagrado. Po doktoratu je nadaljevala raziskovalno delo na področju biokompatibilnih polimerov, snovi, ki se uporabljajo pri oblikovanju različnih trdnih farmaceutskih oblik s prirejenim sproščanjem; v zadnjem obdobju se je usmerila v rastoče področje nanotehnologij z izdelavo nanovlaken za vlažno celjenje ran.

Svoje znanje iz raziskovalnega dela je učinkovito prenašala v pedagoško sfero – skozi mentorstva na petih doktoratih in preko 40 diplomah in seveda skozi neposredne kontaktne ure s študenti. Najprej, od leta 1996, kot asistentka na laboratorijskih vajah, kasneje s predavanji. V učiteljski naziv docentke je bila imenovana leta 2003, v izredno profesorico leta 2008 in lani v najvišji pedagoški akademski naziv redne profesorice. Bila je odlična predavateljica in svoje znanje nesebično delila s študenti. Poučevala je na 4 programih fakultete: enovitem magistrskem študiju farmacije, prvostopenjskem študiju kozmetologije, drugostopenjskem študiju industrijske farmacije in doktorskem študiju biomedicine. Lani je prejela tudi posebno nagrado študentskega sveta Univerze v Ljubljani za najboljšo pedagoginjo.

Vso kariero je bila odprta za sodelovanje tako znotraj delovnega okolja fakultete, kot tudi širše, najsi bo v Sloveniji, na primer s strokovnjaki Inštituta Jožef Štefan in Fakultete za kemijo in kemijsko tehnologijo, ali strokovnjaki iz industrije – Lek, Krka, kakor tudi mednarodno od usposabljanja na ugledni ameriški univerzi Purdue, preko organizacije mednarodnih znanstvenih in strokovnih srečanj ali sodelovanja

v mednarodni podiplomski šoli radiofarmacije. Nikoli ni ozko ločevala pedagoškega, znanstvenega in strokovnega dela. Bila je predsednica Sekcije farmaceutskih tehnologov pri Slovenskem farmaceutskem društvu in članica izvršilnega odbora društva, članica komisije za pripravo nacionalnega dodatka k evropski farmakopeji pri ministrstvu za zdravje, generalna sekretarka Centralno evropskega simpozija in članica znanstvenih ali organizacijskih odborov vrste mednarodnih srečanj. Za svoje aktivno delo na več področjih, pomembnih za farmacevtsko stroko, je prejela leta 2009 Minariškovo priznanje.

Ko sem ji leta 2011 predlagal, da se pridruži vodstveni ekipi Fakultete za področje mednarodnega sodelovanja, je bila najprej v dvomih. Ker pa pomeni to prodekansko mesto delo s študenti, je izziv sprejela. Prizadevala si je za večjo odprtost fakultete; več sto študentom je omogočila izmenjave na tujih univerzah, na matični fakulteti pa sprejela številne tuje študente iz različnih evropskih fakultet. Ob tem je navezovala in dodatno utrdila vezi tudi z učitelji tujih univerz.

V letih tesnega sodelovanja na dnevni ali vsaj tedenski ravni, sem jo spoznal kot zaupanja vredno osebo in zanesljivo sodelavko, pripravljeno se soočiti tudi s situacijami, ki ji niso bile všeč; širokega pogleda na stvarnost in razumevanje problematike, ob tem pa z izrazitim občutkom za pravičnost; in včasih kar preveč skromno, ko ni želela izpostavljati svojega dela in svojih zaslug, da ne bi bil morebiti kdo od sodelavcev prikrajšan.

Seveda pa njeno delo in rezultati niso ostali skriti. Dobro vemo, kako pomemben je Sašin prispevek akademski skupnosti Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani, ki ga je dala kot profesorica in prodekanja. In še posebej dobro čutimo, kakšen je njen prispevek, ki nam ga je dala kot človek.

In prav zaradi slednjega je z njenim odhodom praznina toliko večja. Spomini na skupno delo sicer bolečino blažijo, ne nadomestijo pa Sašinega sooblikovanja naše skupnosti. V teh dneh prejemamo izraze sožalja iz stroke in univerz cele Evrope. Vsi poudarjajo Sašino znanstveno globino, predvsem pa človeško širino.

Vemo, da je bila Saša izredno predana mati hčere Ane in sina Marka ter soproga možu Tonetu. Ponosna je bila na svojo družino. Zato si komajda lahko predstavljamo, kako grozljivo praznino je povzročil njen odhod med domačimi, s katerimi sočustvujemo.

S Sašnim odhodom je odšel delček vsakega od nas, ki smo jo poznali, vendar hkrati nosimo Sašo v sebi.

*Borut Božič, Dekan UL FFA
v imenu kolektiva, študentov in sodelavcev fakultete
Ljubljana, 30. 6. 2015*



SAŠI

Prof. dr. Saša Baumgartner je bila nepogrešljiva članica naše katedre, to je katedre za farmacevtsko tehnologijo Fakultete za farmacijo. Sodelavka, ki je kljub neštetim svojim obveznostim uspela opaziti ljudi okoli sebe, jih tenkočutno začutiti in jim ob pravem trenutku nameniti pravo besedo. Na našo katedro je prišla leta 1993 še kot študentka Saša Mlekuž delat diplomsko nalogo s področja reologije. Po uspešnem zagovoru z oceno odlično je ostala na katedri in začela svojo akademsko kariero – vpisala je podiplomski študij in ga zaključila najprej z magistriranjem leta 1998 in nato še z doktoratom januarja leta 2001. Medtem se je poročila s Tonetom in postala Saša Baumgartner ter mama dveh krasnih otrok, hčerke Ane, danes maturantke in sina Marka, bodočega devetošolca.

Kaj povedati o Saši, kar v teh dneh, ko je tako tragično in brez slovesa odšla, še ni bilo povedano? Kako govoriti o njej v pretekliku, ko sva se še dober teden nazaj na hitro poslovili, čisto tako kot vsak dan, samo bolj veseli, ker je bil pred nami podaljšan praznični vikend. In brez kakršnekoli slutnje, da se vidiva zadnjč...

Saša je bila srčno predana svoji stroki in svoji fakulteti, kjer je poleg osnovnega pedagoškega in strokovno raziskovalnega dela prevzemala tudi številne vodstvene funkcije. Bila je odlična pedagoginja, razgledana, komunikativna in prijetna sogovornica, prodorna znanstvenica.

O njeni znanstveni odličnosti govorijo suhoparne številke v Cobissu. Njena bibliografija obsega več kot 279 enot, od tega 33 objavljenih izvirnih in 12 preglednih znanstvenih člankov, preko 30 vabljenih predavanj na domačih in tujih znanstvenih in strokovnih konferencah in več kot 50 dokumentiranih udeležb. Saša ni bila odlična samo v teoriji, ampak je rezultate svojih raziskav uspešno prenašala tudi v prakso, kar se odraža v številnih aplikativnih projektih s farmacevtsko industrijo, ki jih je vodila, v patentnih prijavih in podeljenih patentih. Dobro leta nazaj, 18. junija 2014 je prav v tej predavalnici imela javno nastopno predavanje ob izvolitvi v najvišji akademski naziv redne profesorice. Naslovljena je »Preučevanje vpliva lastnosti polimerov na obnašanje

farmacevtskih oblik – nikoli dokončana zgodba«. Na kratko je predstavila mejnike svojega raziskovalnega dela – biokompatibilne polimere kot osnovo za hidrofilne ogrodne tablete s prirejenim sproščanjem. Razumevanje strukture polimerov je poglobljala na univerzi Purdue v ZDA. Skupaj s kolegi z IJS so z magnetno resonanco proučevali nastajanje gelske strukture na površini ogrodnih tablet. Raziskave je s celuloznih etrov, predvsem HPMC kot zlatega standarda za prirejeno sproščanje, kasneje razširila na naravne polimere na osnovi ksantana in karagenanov. V zadnjem času pa je svoj raziskovalni fokus usmerila na nano področje in sicer se je osredotočila na polimerna nanovlakna, predvsem za vlažno celjenje ran in lokalno zdravljenje paradontalne bolezni. Vsakega od teh segmentov je na svojem nastopnem predavanju zaključila z retorično zabeležko o nikoli dokončani zgodbi, vendar je istočasno ob vprašanju na prosojnici nakazala tudi že usmeritve, ki se jim je nameravala posvetiti v prihodnje, da bi zgodba postala bolj dokončna. Samo pri zadnji prosojnici, na kateri se je za podporo zahvalila ljudem v svojem življenju, je njen pripis »tudi to je nedokončana zgodba«, ostal brez dodatnih alinej,...V luči tega, kar se je zgodilo, dobivajo te besede danes čisto drugačen pomen.

Saša je bila iskreno predana pedagoškemu delu. V spominu nam bo ostala kot odlična predavateljica, ki je znala jasno izražati in lucidno povezovati vsebino predavanja, znala je študente motivirati in jih pritegniti. Sliši se samoumevno, pa ni. Bila je stroga, toda dosledna in študentje zanjo nikoli niso bili samo številke. Tudi zato so bila njena predavanja vedno dobro obiskana, v študentskih anketah je dobivala najvišje ocene in vedno je imela čakalno vrsto za mentorstva pri diplomskih in magistrskih nalogah. V zadnjem obdobju je te svoje sposobnosti razdajala tudi Erasmus študentom kot prodekanja za mednarodno sodelovanje in prepričana sem, da bo marsikateremu tujemu študentu ostala Slovenija v lepšem spominu tudi zaradi nje... Zaradi vsega naštetega je bilo kar nekako logično, da je bila med prvimi, ki so ji študenti izkazali čast tudi formalno in jo za leto 2013 ob dnevu univerze izbrali za najboljšega pedagoga. Ena od čestitk, ki jih je ob tej priliki dobila od svoje doktorandke, pove vse: »Naj še drugi izvedo, kar vem jaz že od prvega trenutka«, ji je napisala.



In na koncu še nekaj o tem, zakaj se nas je Saša tako globoko človeško dotaknila. Slehernega izmed nas, ki smo se na takšen ali drugačen način srečevali z njo v teh prostorih. Bila je človek, ki ga je odlikovala v današnjem času vse bolj redka lastnost – opaziti sočloveka, dovoliti si videti tudi njegove stiske, znala je poslušati in vedno je poskušala najti način, kako pomagati. Včasih že samo prava beseda naredi veliko. Ta poslušnost za človeka, ta človeška globina je odlika, ki krasi le redke izbranice in tudi zato za Sašo ostaja tako globoka praznina.

Ko sva se pred kratkim ob nekem drugem tragičnem dogodku pogovarjali o smrti in smislu konca, je beseda nane-

sla tudi na vprašanje, kaj potem. Kaj reči, kako potolažiti, tiste, ki so ostali tu brez drage osebe? Verjela je, da s smrtjo ni vsega konec, in da ne glede na to, v kaj verujemo ali ne verujemo, energija nekega življenja ne more enostavno izginiti. Tako polnega življenja, kot je bilo Sašino, pa še sploh ne.

Zato sem danes, čeprav še vedno zelo žalostna, tudi hvaležna. Hvaležna zato, da sva bili teh 21 let sodelavki in predvsem zato, da je bila moja prijateljica. Zato, nasvidenje Saša v nekem drugem življenju.

Mirjana Gašperlin





SAŠI V SLOVO

V lahkotnost poletja je grobo zarezala nepričakovana novica, ki nas je vse, ki smo kdaj sodelovali s Sašo, globoko pretresla. V mislih smo se preselili k njenim najbližjim, Tonetu, Ani, Marku in staršem, ki jih je tragičen dogodek oropal ljubljene osebe. Zaman bi iskali besede tolažbe zanje. Samo čas odvzame bolečino, ki se je zarezala v dušo vseh, ki smo jo poznali, predvsem pa njenih najbližjih.

V širši farmacevtski stroki je prof. dr. Saša Baumgartner postala prepoznavna leta 2005, ko je prevzela vodenje Sekcije farmacevtskih tehnologov. Sekcijo je vodila in zastopala v izvršnem odboru Slovenskega farmacevtskega društva do leta 2009. V tem času je organizirala dve strokovni srečanja: 18. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov z naslovom Nove pomožne snovi in novosti pri njihovi uporabi in 21. simpozij Sekcije z naslovom Povečevanje topnosti in hitrosti raztapljanja težko topnih učinkovin.

Prof. dr. Saša Baumgartner je zaslužna tudi za velik uspeh 7. Centralnoevropskega simpozija iz farmacevtske tehnologije, ki je konec septembra leta 2008 potekal v Ljubljani. Kot široko razgledana, komunikacijsko odprta in

z veliko smisla za izražanje je skupaj s predsednikom simpozija prof. dr. Mrharjem bistveno vplivala na pripravo programa in izvedbo simpozija. Samo tri leta kasneje je kot generalna sekretarka sodelovala pri organizaciji še večje, in prav tako zelo uspešne mednarodne konference farmacevtskih znanosti s področij Bospor, Baltik, Balaton, Bled - 4BBBB konference, ki je potekala konec septembra 2011.

S svojim raziskovalnim delom, pa tudi preko vodenja mednarodnih konferenc, ki jih je Slovensko farmacevtsko društvo organiziralo v sodelovanju s Fakulteto za farmacijo, je postala prepoznavna znanstvenica v mednarodnem znanstvenem okolju. Z društvom je aktivno sodelovala tudi v zadnjih letih, ko zaradi dela na Fakulteti za farmacijo ni želela prevzemati vodilnih funkcij. Ni ji bilo odveč, ko se je morala osebno izpostaviti in posredovati pri uglednih strokovnjakih iz tujine za sodelovanje pri društvenih projektih. Ni se izogibala prošnjam uredniškega odbora Farmaceutskega vestnika za recenzije člankov. Svoje izkušnje in znanje je vedno delila z vsemi, ki so to želeli, in ki so po koncu njenega mandata vodili projekte Sekcije farmacevtskih tehnologov.

S strpnim in argumentiranim nastopom je veliko prispevala k vzdušju na društvenih srečanjih in k doseganju soglasja med člani pri sprejemanju odločitev. K razpravam je pristopala umirjeno in resno, ob tem pa ohranila živahnost in veselje, ki je pri delu tako zdravilno. To je podoba prof. Saše Baumgartner, ki bo živela v naših spominih!

*Jelka Dolinar, Matjaž Tuš
v imenu SFD*



Saša Baumgartner na 3. Centralnoevropskem simpoziju iz farmacevtske tehnologije (CESPT). Avditorij, Portorož, september 1999. Sodelovala je s posterjem z naslovom Investigation of hydrophilic matrix tablets using nuclear magnetic resonance imaging.



Kot generalna sekretarka 7CESPT je nagovorila udeležence simpozija, september 2008.



Zadnje priprave pred začetkom 4BBBB konference, Festivalna dvorana na Bledu, september 2011. Saša Baumgartner s predsednico konference Julijano Kristl.



Leta 2009 je prejela Minašikovo priznanje

NAVODILA ZA AVTORJE

Spodnja poglavja podajajo pomembne informacije za avtorje. Priporočamo, da si avtorji vzamejo čas in preberejo navodila preden prispevek pošljejo v uredništvo Farmacevtskega vestnika.

STROKOVNE ČLANKE in DRUGE PRISPEVKE objavljamo v slovenskem, po dogovoru z uredništvom pa tudi v angleškem jeziku. Vsi poslani rokopisi morajo biti jezikovno in slogovno neoporečni. Uporabljena terminologija mora biti ustrezna, s poslušom za uveljavljanje ustreznih strokovnih izrazov v slovenskem jeziku. NAVAJANJE ZAŠČITENIH IMEN ZDRAVIL IN DRUGIH IZDELKOV ALI IMEN PROIZVAJALCEV JE NEDOPUSTNO. Dovoljeno je le v poglavju Materiali in metode, izjemoma pa še v primeru, če se objavi popoln seznam vseh na tržišču dostopnih izdelkov.

STROKOVNI ČLANKI SO RECENZIRANI. Uredništvo pošlje vsak strokovni članek najmanj dvema recenzentoma v strokovno oceno. Med postopkom ugotavljanja primernosti prispevka za objavo v Farmacevtskem vestniku je zagotovljena tajnost.

SPREJEM PRISPEVKA V UREDNIŠTVO

Prispevek je sprejet v uredništvo, kadar v uredništvo poleg rokopisa, v elektronski obliki vloga vsebuje tudi:

1. Spremni dopis:

- naslov prispevka,
- imena in priimki avtorjev z vsemi nazivi,
- imena in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni,
- telefonska števila in elektronski naslov kontaktne osebe.

2. Izjavo:

Lastnoročno podpisana izjava, da prispevek še ni bil objavljen ali poslan v objavo v drugo revijo, ter da se z vsebino strinjajo vsi soavtorji.

3. Dovoljena za objavo slik:

V primeru ponatisa ali minimalnih sprememb slik (npr. prevod) ali drugih elementov v prispevku mora avtor priložiti dovoljenje lastnika avtorskih pravic za objavo v FV.

PRVA VERZIJA ROKOPISA

Prav verzija rokopisa je poslana v uredništvo v elektronski obliki v kateri

- avtorji niso imenovani,
- slike in preglednice so vključene v besedilo,
- obsega največ 20.000 znakov, vključno s presledki.

1. OBLIKA ROKOPISA

NASLOVI ROKOPISA

- Times New Roman 12 pt, krepko, razmik vrstice 1,5; levo poravnano; enokolonsko.
- Vsak naslov je potrebno oštevilčiti z zaporedno številko ter naslovom, le-ta pa ne sme vsebovati števil, akronimov, okrajšav in ločil, prav tako naj ne preseže 90 znakov.

PODNASLOVI ROKOPISA

- Times New Roman 12 pt, krepko, razmik vrstice 1,5; levo poravnano; enokolonsko.
- Vsak podnaslov je potrebno oštevilčiti z zaporedno številko ter naslovom, le-ta pa ne sme vsebovati števil, akronimov, okrajšav in ločil, prav tako naj ne preseže 90 znakov.

BESEDILO ROKOPISA

Times New Roman 12 pt, navadno, razmik vrstice 1,5; levo poravnano; enokolonsko.

2. VSEBINA ROKOPISA

Rokopis naj bo sistematično strukturno urejen in razdeljen na poglavja.

IZVIRNI ZNANSTVENI ČLANKI

naj imajo najmanj naslednja poglavja:

- Povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed),
- Ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (največ 5),
- Uvod,
- Materiali in metode,
- Rezultati in razprava,
- Sklep,
- Literatura.

PREGLEDNI STROKOVNI ČLANKI pa:

- Povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed),
- Ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (največ 5),
- Poglavja in podpoglavja, ki si smiselno sledijo,

- Sklep,
- Literatura.

VSAGO TRDITEV

je potrebno potrditi z literaturnim virom, zaporedno številko literaturnega vira pa navesti na koncu trditve, v oklepaju pred piko. Če je referenc več, so številke ločene z vejicami in presledki, npr. (1, 3, 8). Na koncu prispevka naj bo navedenih največ 30 literaturnih virov, po vrstnem redu, kot se pojavljajo v besedilu.

3. SLIKE, PREGLEDNICE IN GRAFIKONI

Slike preglednice in grafikoni morajo biti opremljene s pripadajočim besedilom v slovenskem in angleškem jeziku.

3.1 SLIKE

Slike naj merijo v širino in višino največ 18 cm. Dimenzijsko naj se slika čimbolj približa dejanski velikosti v tiskani verziji. Velikost besedila na sliki pa je lahko med 8 in 12 pt. (opomba: največkrat v tisku naletimo na velikost črk 10 pt).

Slike iz Excela naj bodo uvoženi v besedilo kot »enhance metafile« z velikostjo teksta med 8 in 12 pt. Velikost pa naj ne presega v širino in višino 18 cm.

Slike morajo biti shranjene in poslane tudi neodvisno od rokopisa v ustreznem slikovnem zapisu:

- bitni zapis – jpg, png, tiff z ločljivostjo 300 dpi ali več
- vektorski zapis – eps, emf, wmf

Označene pa naj bodo glede na vrstni red v rokopisu (slika_1, slika_2, itd).

Velikost se mora ujemati z prej omenjeno velikostjo zaradi ohranjanja kvalitete in razmerji ob pripravi na tisk!

Vsaka slika mora biti ustrezno označena z zaporedno številko slike in naslovom ter ustrezno referenco, po kateri je bila povzeta, razen v primeru kadar je avtor lastnik slike. Pripadajoče besedilo se mora navajati pod sliko.

Primer:



Slika 1: Logo Slovenskega Farmacevskega društva (1).
Figure 1: Logo of Slovenian Pharmaceutical Society (1).

3.2 PREGLEDNICE

Vsaka preglednica mora biti ustrezno označena z zaporedno številko preglednice in naslovom ter ustrezno referenco, po kateri je bila povzeta, razen v primeru kadar je avtor preglednico pripravil sam. Pripadajoče besedilo se mora navajati nad preglednico.

Primer:

Pregledinca 1: Število objav v Farmaceutskem vestniku v letu 2009 (1).

Table 1: Number of publication in Journal of Pharmaceutical Society in 2009 (1).

Tip objave	Število objav
Pregledni članek	x
Izvirni znanstveni članek	x

4. POIMENOVANJA IN OKRAJŠAVE

Poimenovanja in okrajšave je potrebno navajati skladno IUPAC, IUBMB in HUGO. Terminologijo izrazov pa tudi skladno s uveljavljenimi slovenskimi terminološkimi izrazi ter skladno s Formularium Slovenicum in SBD terminološkim slovarjem.

5. PRIMER NAVAJANJA LITERATURE

1. Obreza A. Vanadij v živem organizmu in farmaciji. *Farm Vestn* 2003; 54: 713–718.
2. Danesh A, Chen X, Davies MC et al. The discrimination of drug polymorphic forms from single crystals using atomic force microscopy. *Pharm Res* 2000; 17 (7): 887–890.
3. Doekler E. Cellulose derivatives. In: Peppas NA, Langer RS. *Advances in polymer science* 107; *Biopolymers I*. Springer-Verlag, 1993: 200–262.
4. Slovensko Farmacevsko Društvo. <http://www.sfd.si/>. Dostop: 10-12-2008. (avtor spletne strani. Naslov prispevka. Spletni naslov. Dostopano: datum dostopa.)

KONČNA VERZIJA PRISPEVKA

Avtor strokovnega članka prejme po opravljenem recenzijem postopku obvestilo o sprejemu članka oz. navodila glede potrebnih popravkih. Uredništvo pričakuje, da bo avtor pripombe recenzentov in uredništva upošteval in najkasneje dva tedna po prejetju recenzij poslal popravljen prispevek v elektronski obliki na naslov glavne urednice.

Končna verzija rokopisa

1. Naslovna stran prispevka

(prva stran rokopisa) mora vsebovati:

- Naslov prispevka (v slovenskem in angleškem jeziku)
- Imena in priimke vseh avtorjev z nazivi, skupaj z imeni in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni
- Korespondenčni avtorja z njegovimi kontakti

2. Rokopis (druga stran rokopisa) naj v nadaljevanju vsebuje:

- Naslov prispevka (v slovenskem in angleškem jeziku)
- Imena in priimke vseh avtorjev brez z nazivov, imen in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni, v pravilnem vrstnem redu
- Poglavlja rokopisa v vrstnem redu in obliki kot je navedeno zgoraj v katerih so razporejene slike, preglednice in grafikoni.

3. Spremljajoče slike

Slike morajo biti shranjene in poslane tudi neodvisno od rokopisa v ustreznem slikovnem zapisu:

- bitni zapis – jpg, png, tiff z ločljivostjo 300 dpi ali več
- vektorski zapis – eps, emf, wmf

Označene pa naj bodo glede na vrstni red v rokopisu (slika_1, slika_2, itd). Velikost se mora ujemati z prej omenjeno velikostjo zaradi ohranjanja kvalitete in razmerji ob pripravi na tisk.

OSTALI PRISPEVKI

Prispevki za rubriko zanimivosti iz stroke in iz društvenega življenja imajo praviloma lahko največ 6.000 znakov (vključno s presledki). Prispevki za rubriko osebne vesti ne smejo presegati 3.000 znakov (vključno s presledki). Prispevke o osebnih vesteh objavlja uredništvo ob jubilejih, smrti ali za posebne dosežke v aktualnem obdobju. Uredništvo si pridržuje pravico, da po strokovni presoji objavi tudi daljše prispevke.

POŠILJANJE STROKOVNIH PRISPEVKOV

Prispevke v elektronski obliki korespondenčni avtorji pošljejo na naslov:

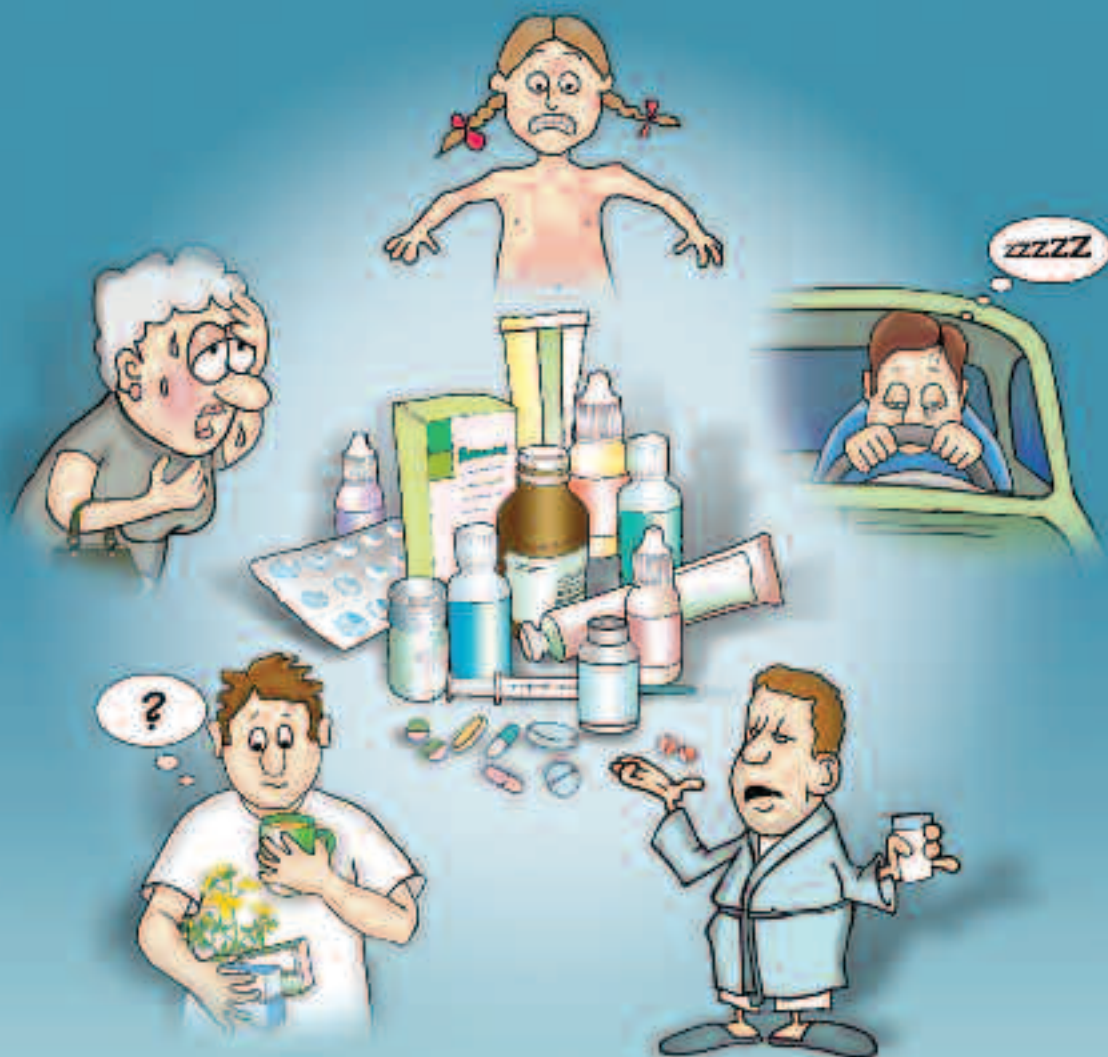
Uredništvo Farmacevtskega vestnika
Slovensko farmacevtsko društvo
Dunajska 184 A, 1000 Ljubljana
T.: 01 569 26 01, Fax: 01 569 26 02
e-pošta: urednica-fv@sfd.si

KOREKTURE

Krtačne odtise prispevka je avtor dolžan natančno pregledati in označiti nujne popravke (tiskarske škrate), s katerimi ne sme posegati v vsebino prispevka. Korekture pošlje avtor v elektronski obliki v treh delovnih dneh na zgoraj navedi naslov.

Prvi avtor prejme tri izvide Farmacevtskega vestnika brezplačno. Članki so objavljeni tudi na spletnem mestu v pdf obliki.

11. Dan slovenskih lekarn - 26. september 2015
O PRAVILNI IN VARNI UPORABI ZDRAVIL



SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO
SEKCIJA FARMACEVTOV JAVNIH LEKARN

Zdravila in neželeni učinki

Zdravilo je učinkovito in varno le, če ga pravilno uporabite.
Posvetujte se s svojim farmacevtom v lekarni, če želite storiti več za svoje zdravje.



LEKARNIŠKA ZBORNICA SLOVENIJE