

Qualitätsstandard für den pharmazeutisch onkologischen Service

(QuapoS 4)

2008

1. Personal

1.1. Personen mit Umgang mit Zytostatika

Zu den Personengruppen mit Umgang mit Zytostatika im direkten Einflussbereich der Apotheke zählen:

Pharmazeutisches Personal:

- Apotheker/innen sowie Personen, die sich in der Ausbildung zum Apothekerberuf befinden
- Pharmazieingenieur/in
- Apothekerassistent/innen
- PTA sowie Personen, die sich in der Ausbildung zum PTA-Beruf befinden
- Apothekenassistenten/innen

Nichtpharmazeutisches Personal:

- PKA / Apothekenhelfer/innen
- Apothekenfacharbeiter/innen
- Mitarbeiter/innen im Lager
- Mitarbeiter/innen im Reinigungsdienst
- Mitarbeiter/innen im Transportdienst

1.2. Personen im Herstellungsbereich

Zu den Personengruppen, die in der Zytostatika-Abteilung tätig werden, zählen:

Pharmazeutisches Personal:

- Apotheker/innen sowie Personen, die sich in der Ausbildung zum Apothekerberuf befinden
- Apothekerassistent/innen
- Pharmazieingenieur/in
- PTA sowie Personen, die sich in der Ausbildung zum PTA-Beruf befinden
- Apothekenassistent/innen

Nichtpharmazeutisches Personal:

- PKA / Apothekenhelfer/innen
- Apothekenfacharbeiter/innen
- Mitarbeiter/innen im Reinigungsdienst
- Wartungspersonal

Diese Personen haben Zutritt zum Herstellungsraum.

Mit der Herstellung applikationsfertiger Zytostatikalösungen darf nur pharmazeutisches Personal beauftragt werden.

1.3. Gefährdungsbeurteilung, Betriebsanweisung und Unterweisungen

Vor der Aufnahme der Tätigkeit in der Zytostatikaherstellung muß eine dokumentierte Gefährdungsbeurteilung (Arbeitsschutzgesetz, Gefahrstoffverordnung) durchgeführt werden. Anhand der Ergebnisse sind die Beschäftigten zu unterweisen. Neben den Personen, die die Herstellung durchführen, müssen alle Beschäftigten, die Umgang mit Zytostatika haben und diese verwenden, im Sinne der Gefahrstoffverordnung (§3 GefStoffV) unterwiesen werden. Hierzu zählen z.B. auch Reinigungspersonal und Beschäftigte im Transportdienst.

Die Unterweisung muss auf die verschiedenen Berufsgruppen zugeschnitten sein.

Sie umfasst in Abhängigkeit der gestellten Anforderungen u.a. folgende Punkte:

- Arzneimittelwirkungen
- sachgerechten Umgang mit Zytostatika
- Gefahren und Schutzmaßnahmen
- aseptische Arbeitstechnik
- Entsorgung von kontaminierten Materialien und Geräten sowie Zytostatikaresten
- arbeitsmedizinische Vorsorge
- Verhalten bei Unfällen

Die Unterweisung muss jährlich wiederholt werden (§20 Abs.2 GefStoffV).

Es ist eine schriftliche, arbeitsplatzbezogene Betriebsanweisung zu erstellen (§20 Abs.1 GefStoffV).

Zytostatika werden ihren Eigenschaften entsprechend eingestuft und im Gefahrstoffverzeichnis der Apotheke geführt (§16 Abs.3a GefStoffV). Dieses Verzeichnis ist bei wesentlichen Änderungen fortzuschreiben und mindestens einmal jährlich zu überprüfen. U.a. bei Änderungen ist erneut eine Gefährdungsbeurteilung durchzuführen.

Unfälle werden in einem Unfallprotokoll festgehalten und müssen nach RVO §1552ff im Falle von Personenschäden entweder im Verbandbuch (kleinere Verletzungen, Arbeitsunfähigkeit weniger als drei Tage) oder als Unfallanzeige dem gesetzlichen Unfallversicherungsträger angezeigt werden.

1.4. Dauerarbeitsplätze

Es muss ein für den Umfang der Herstellung ausreichend großer, gut eingearbeiteter Mitarbeiterstamm vorhanden sein.

Dauerarbeitsplätze sollten im Bereich der zentralen Zytostatikaherstellung vermieden werden.

Gemäß § 36 Abs. 6 GefStoffV ist allerdings die Anzahl der potentiell exponierten Personen auf ein Minimum zu reduzieren.

1.5. Arbeitsmedizinische Vorsorge

Beschäftigte, die im Bereich der Zytostatikaherstellung tätig sind, haben Umgang mit CMR-Arzneimitteln. Ihnen sollen regelmäßige arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen angeboten werden.

Hierzu gehören:

1. Erstuntersuchung vor Aufnahme ihrer Tätigkeit.
2. Nachuntersuchungen während ihrer Tätigkeit im Abstand von 12 bis 24 Monaten.
3. Untersuchungen auf Wunsch der Beschäftigten, wenn arbeitsbedingte Gesundheitsbeeinträchtigungen vermutet werden.

Trotz der begrenzten Aussagekraft wird im Rahmen der Kontrolluntersuchungen die Durchführung eines Biomonitorings empfohlen, um punktuell die Wirksamkeit der vorhandenen Schutzmaßnahmen zu überprüfen.

Der Arbeitgeber soll die mögliche Exposition gegenüber Zytostatika sowie präventiv ergriffene Maßnahmen dokumentieren. Hierzu gehören Aufzeichnungen über Art und Menge verwendeter Zytostatika und die Häufigkeit der Zubereitungen bezogen auf den Beschäftigten. Darüber hinaus soll die lückenlose Anwendung technischer und persönlicher Schutzmaßnahmen durch Implementierung standardisierter Vorschriften mit den Schwerpunkten Herstellung, Entsorgung, Reinigung, Unfall und Notfall-Management sichergestellt werden.

Literatur:

IVSS (Hrsg.): Sicherer Umgang mit Zytostatika – Grundlagen Dokumentation, Hamburg 1996

1.6. Aus-, Fort- und Weiterbildung der Mitarbeiter

In der Aus-, Fort- und Weiterbildung der Mitarbeiter werden theoretisches Wissen und praktische Fertigkeiten vermittelt.

Theoretisches Wissen:

- **Gesetzliche Grundlagen und Richtlinien**
- **Korrektter Umgang mit Gefahrstoffen**
- **Gefahren und Schutzmassnahmen**
- **Unfallverhütung und Verhalten bei Unfällen**
- **Notfall-Management**
- **Entsorgung kontaminierten Materials**
- **Wirkstoffe und Applikationsformen**
- **Stabilitäten, Inkompatibilitäten**
- **Arbeiten in einem aseptischen Arbeitsbereich**
- **Arzneimittelwirkungen, Pharmakologie**
- **Klinische Pharmazie**
- **Pathologie**
- **Abteilungs- und Ablauforganisation**
- **Qualitätssicherung**
- **persönliche Schutzausrüstung**

Praktisches Training:

- **Warenannahme**
- **Aseptische Arbeitsweise und deren Überprüfung in Verknüpfung mit Simulation der Arbeitsschritte bei der Herstellung einer Applikationsform**
- **Handhabung von Einmalartikeln**
- **Simulation von und Verhalten bei Unfällen**
- **Kontrolle der Verordnungen**
- **Umgang mit dem Dokumentationssystem**
- **Verpackung, Lieferung, Entsorgung**
- **Umgang mit dem Dekontaminationsset**

1.6.1. Einarbeiten der Mitarbeiter

Das Einarbeiten von Mitarbeitern in den Bereich der Zytostatika-Herstellung erfolgt mit großer Sorgfalt, da es sich um einen Arbeitsplatz mit hohem Gefährdungspotential für Mensch und Produkt handelt.

Das Einarbeiten erfordert zeitliche und inhaltliche Planung (s.o.) und sollte nach einem Programm ablaufen.

1.6.2. Fort- und Weiterbildung der Mitarbeiter

Durch Fort- und Weiterbildung ist zu gewährleisten, dass der Kenntnisstand der Mitarbeiter laufend dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik angepasst wird.

Personen in der Herstellung sollen zusätzlich zur jährlichen Unterweisung gemäß Gefahrstoffverordnung ausreichend Gelegenheit erhalten, sowohl an apothekeninternen als auch an externen Fortbildungsveranstaltungen teilzunehmen.

Ein Nachweis der Teilnahmen sollte erfolgen.

Soweit angeboten, sollen auch Möglichkeiten der fachlichen Weiterbildung im onkologischen Umfeld wahrgenommen werden.

2. Zentrale Zytostatika-Abteilung

Der zentralen Herstellung von applikationsfertigen CMR- (Krebserzeugende, erbgutverändernde und fortpflanzungsgefährdende) Arzneimitteln ist der Vorrang vor dem dezentralen Zubereiten zu geben (TRGS 525, 5.3.1.(1)).

2.1. Räume und Ausstattung

Die Herstellung erfolgt in einem abgetrennten, deutlich gekennzeichneten Reinraum-Arbeitsbereich, der durch (eine) Schleuse(n) vom übrigen Bereich abgetrennt ist. Die allgemeinen Anforderungen an Arbeitsräume müssen eingehalten werden.

Die genutzten Räume müssen nicht in einer räumlichen Einheit mit den übrigen Apothekenräume stehen.

Die Ausstattung der Abteilung umfasst neben der technischen Ausstattung die Einrichtungen und das Mobiliar im Zusammenhang mit Vorbereitung, Herstellung und Dokumentation.

Die gesamte Ausstattung des Herstellungsraumes ist in einem Einrichtungsplan festzuhalten und auf das notwendige Minimum zu begrenzen

2.2. Raumluftechnische Ausstattung

- Es ist eine Zytostatika-Werkbank vom Typ H (bzw. "andere Bauform, z.B. mit isoliertem Arbeitsraum") typgeprüft nach DIN 12980 als Laminarairflow (LAF) zu verwenden. Zytostatika-Werkbänke mit zusätzlicher HOSCH-Kassetten-Filterstufe unter der Arbeitsfläche sind zu bevorzugen.
- Eine Fortluftanlage für die Werkbank sollte als weitere Sicherheitsmaßnahme installiert werden.
- Sollte eine Fortluftanlage aus technischen Gründen nicht realisierbar sein, ist zwingend eine Zytostatika-Werkbank mit zwei HEPA-Filterstufen vor der Luftrückführung in den Herstellungsraum zu verwenden. Für den Fall des Umluftbetriebs einer Werkbank darf die Luftwechselzahl die Zahl 8 nicht übersteigen; ebenfalls müssen alle anderen Bedingungen der BuBaV erfüllt werden.
- In jedem Fall muss eine Belüftungsanlage installiert sein, die nach TRGS 560 und ArbStättV bzw. für den Ausgleich des Fortluftstroms ausreichend klimatisierte und gereinigte Frischluft nach DIN 1946 in den Raum führt, ohne dabei die Schutzfunktion der Zytostatika-Werkbank zu beeinträchtigen. Die Luftgeschwindigkeit des Zuluftstromes darf nicht größer als 0,2 m/s sein.

3. Zytostatika-Herstellung

3.1. Arzneimittel-Annahme

Die Warenübernahme von Zytostatika darf nur durch geschultes Apothekenpersonal erfolgen.

Das Öffnen der Pakete bzw. der eingeschweißten Zytostatika erfolgt an einem separaten Ort. Das Personal trägt entsprechende Schutzausrüstung.

Auffälligkeiten wie z.B. Bruch, Kontamination etc. sind zu dokumentieren und dem Hersteller und der Fachkraft für Arbeitssicherheit zu melden. Die Ursache soll so schnell wie möglich ermittelt und abgestellt werden.

3.2. Persönliche Schutzausrüstung

Nach den geltenden Verordnungen, Regeln und Richtlinien (GefstoffV, TRGS 525, Zytostatika-Richtlinie der Länder, Regeln und Merkblätter der BGW/GUV) ist die Benutzung einer persönlichen Schutzausrüstung für jeden Mitarbeiter einer Zytostatika-Abteilung vorgeschrieben und ergibt sich aus der Gefährdungsbeurteilung. Die persönliche Schutzausrüstung muß über das CE-Zeichen verfügen und ist in der Gefährdungsbeurteilung schriftlich festzulegen.

Dies betrifft im Falle der Zytostatika-Herstellung auch diejenigen Mitarbeiter, die die Fertigarzneimittel für die Herstellung zusammensetzen und die applikationsfertigen Lösungen verpacken.

Die persönliche Schutzausrüstung besteht u.a. aus:

- Overall oder Schutzkittel (evtl. in Kombination mit Stulpen)
- Schutzhandschuhe

und in besonderen Fällen

- Atemschutz
- Schutzbrille
- Überschuhe

Die besonderen Fälle sind u.a.:

- Reinigungsarbeiten in der Zytostatika-Werkbank, die über das bloße Abwischen der Arbeitsfläche hinausgehen
- Beseitigen von Zytostatika-Verschüttungen
- Filterwechsel der Zytostatika-Werkbank

Die PSA ist den verschiedenen Anforderungen anzupassen und ergibt sich aus der Gefährdungsbeurteilung.

3.2.1. Overall / Schutzkittel

Overalls müssen hochgeschlossen sein. Sie haben lange Ärmel mit enganliegenden Bündchen. An besonders exponierten Stellen sollten sie flüssigkeitsabweisend sein. Aus Gründen des Produktschutzes sollten sie mindestens keimarm sein und möglichst keine Partikel abgeben.

Statt des Overalls kann auch ein Schutzkittel benutzt werden, wenn er ausreichend lang (die Oberschenkel bedeckend) ist und den obigen Kriterien entspricht.

3.2.2. Einmalhandschuhe zum Schutz bei der Herstellung von Zytostatikallösungen

Es müssen geeignete Handschuhe bzw. Handschuhkombinationen getragen werden, die routinemäßig sowie bei Kontamination gewechselt werden.

3.2.3. Atemschutz, Schutzbrille, Überschuhe

In besonderen Fällen müssen zur Vermeidung einer Exposition und Kontamination beim Umgang mit Zytostatika außer einem Overall/Schutzkittel und Schutzhandschuhen zusätzlich noch ein Atemschutz, Schutzbrille und Überschuhe getragen werden. Vorgeschrieben sind diese zusätzlichen Maßnahmen u.a. beim Reinigen der Zytostatika-Werkbank, beim Beseitigen von Zytostatika-Verschüttungen und beim Filterwechsel der Zytostatika-Werkbank.

Als Atemschutz muss eine partikelfiltrierende Halbmaske gemäß DIN EN 149 eingesetzt werden.

Die Schutzbrille muss einen Seitenschutz bieten und über der persönlichen Sehbrille zu tragen sein.

Überschuhe sollen flüssigkeitsabweisend sein und möglichst den gesamten Fuß bedecken.

3.3. Hilfsmittel für die Herstellung

3.3.1. Technische Hilfsmittel für die Herstellung von Zytostatika

Um einen Mindeststandard bei der Zytostatika-Herstellung zu gewährleisten, müssen nach der TRGS 525 und den Merkblättern der Berufsgenossenschaften geeignete technische Hilfsmittel eingesetzt werden. Diese haben den Anforderungen des Medizin-Produkte-Gesetzes (MPG) zu entsprechen. Zusätzlich ist die Eignung für die speziellen Kriterien der Zytostatikaherstellung zu berücksichtigen. Alle Hilfsmittel müssen steril sein oder vor der Anwendung einer Desinfektion unterworfen werden können. Die Qualität der Produkte ist regelmäßig zu überprüfen. Die Hilfsmittel sind in der Gefährdungsbeurteilung zu beurteilen.

3.3.1.1. Infusionspumpen zur Applikation von Zytostatika

Medizinprodukte dürfen nur ihrer Zweckbestimmung entsprechend nach den Vorschriften des Medizinproduktegesetzes und hierzu erlassener Rechtsverordnungen, den allgemein anerkannten Regeln der Technik sowie den Arbeitsschutz- und Unfallverhütungsvorschriften errichtet, betrieben und angewendet werden.

3.4. Aseptische Arbeitstechnik

Die aseptische Arbeitstechnik umfasst alle aufeinander abgestimmten, notwendigen Verfahrensschritte, die – unter Nutzung der optimalen Möglichkeiten zur Verminderung der Keimzahl und Vermeidung einer Kontamination – zu einem sterilen Produkt führen.

Die Vor- und Nachbereitung des gesamten aseptischen Herstellungsprozesses hat entscheidenden Einfluss auf die Qualität des Produktes.

3.4.1. Validierung der aseptischen Arbeitstechnik

3.4.1.1. Validierung

Die Zytostatika-Herstellung in einer Zytostatika-Werkbank ist eine aseptische Arzneimittelherstellung, deren Herstellungsprozess validiert werden muss. Die Anforderungen des Europäischen Arzneibuches an Parenteralia sind zu gewährleisten.

Eine Validierung ist nur unter Beachtung des gesamten Arbeitsprozesses und der Rahmenbedingungen der aseptischen Herstellungsweise möglich, d.h. es sind

- 1. die Räumlichkeiten in Bezug auf Reinigung und Hygiene**
- 2. die Zytostatika-Werkbank**
- 3. die Arbeitsmittel**
- 4. die Ausgangsmaterialien und**
- 5. die aseptische Herstellungsweise**

zu betrachten.

Die Validierung des Gesamtprozesses schließt alle wohldurchdachten Maßnahmen mit ein, die bei Produktions- und Kontrollverfahren sicherstellen, dass das so hergestellte Produkt hinsichtlich Sicherheit, Identität, Gehalt, Qualität und Reinheit allen gestellten Anforderungen und dem festgelegten Qualitätsprofil entspricht.

3.4.1.2. Verfahren zur Überprüfung der aseptischen Arbeitstechnik

Anstelle des Produktes hergestellte Muster sind mit entsprechenden mikrobiologischen Verfahren auf die Abwesenheit von vermehrungsfähigen Keimen hin zu überprüfen. Ein Prüfplan ist zu erstellen. Anzahl und Häufigkeit richten sich nach den Gegebenheiten der jeweiligen Apotheke.

3.5. Anforderung applikationsfertiger Zytostatika-Lösungen

3.5.1. Anforderungsformular

Die Anforderung der Zytostatika erfolgt schriftlich durch den Arzt auf einem Verordnungsformular.

Die Verordnung wird in der Apotheke nach § 7 Apothekenbetriebsordnung geprüft und durch die/den verantwortliche/en Apotheker/in zur Herstellung freigegeben.

Die Verschreibung muss eindeutig sein und mindestens folgende Angaben umfassen:

- Name des Patienten
- Geburtsdatum des Patienten und/oder Aufnahmeummer
- Körpergewicht, Körpergröße und/oder Körperoberfläche
- Station/Funktionseinheit/Therapierende Einrichtung oder ihre Teileinheit
- verordnetes Zytostatikum (INN-Name)
- Regeldosis und die daraus resultierende Dosierung für den Patienten
- angepasste Dosierung nach laborchemischen und pharmakokinetischen Parametern als Zielgröße
- Korrekturfaktor einer angezeigten Dosisreduktion bzw. Dosissteigerung
- Applikationsform
- Art der Trägerlösung
- Volumen der applikationsfertigen Lösung
- gewünschte Applikationszeit
- Unterschrift des Arztes/Ärztin, Datum

3.5.2. Übermittlung der Verordnung

Die Verordnung des Arztes liegt bei Abgabe der hergestellten Lösung vor. Eine Übertragung der Verordnung auf elektronischen Weg ist möglich, wenn die gesetzlichen Vorgaben eingehalten werden.

3.5.3. Dosismodifikation bei eingeschränkter Nierenfunktion

Zytostatika sind Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite. Eine eingeschränkte Nierenfunktion kann die Toxizität von Zytostatika und aktiver Metabolite durch Kumulation erhöhen. Eine Dosisreduktion kann daher bei Substanzen mit einem bedeutenden Anteil renaler Elimination notwendig werden. Grundlage der Entscheidung sollen die glomeruläre Filtrationsrate als Parameter der Nierenfunktion und aktuelle pharmakokinetische und pharmakologische / toxikologische Erkenntnisse über die verwendeten Zytostatika sein.

3.5.4. Dosismodifikation bei eingeschränkter Leberfunktion

Eine eingeschränkte Leberfunktion kann erheblichen Einfluss auf die hepatische Clearance von Zytostatika haben. Einschränkungen der metabolischen Clearance führen zu einer langsameren cytochrom P450-abhängigen und -unabhängigen Biotransformation, während eine reduzierte biliäre Clearance die natürliche Exkretion über die Gallenwege erschwert.

Bei einigen Zytostatika ist bekannt, dass sie bei einer verminderten hepatischen Clearance kumulieren, so dass die Bewertung von Laborparametern und Dosismodifikationen eine wichtige klinisch-pharmazeutische Dienstleistung darstellt.

3.5.5. Dosismodifikation bei Blutbildveränderungen

Einer von vielen, bei der Dosierung von antineoplastischen Substanzen zu beachtender Organparameter ist das Blutbild bzw. die sog. Knochenmarkreserve. Hierfür gibt es allerdings derzeit keine etablierten Parameter um eine *patientenindividuelle* Abschätzung, auch hinsichtlich der Regenerationsfähigkeit des von Zytostatika angegriffenen Knochenmarks, vornehmen zu können (im Unterschied beispielsweise zur Leber- oder Nierenfunktion). Das liegt z.T. auch darin begründet, dass die Grunderkrankung in diesem Organ angesiedelt sein kann. Man ist auf eine mehr oder weniger engmaschige (individuelle) Verlaufsbeobachtung angewiesen (2-3 mal pro Woche nach Chemotherapie). Nur so kann die "wirklich" vorliegende Myelosuppression erkannt werden.

Es wird zu unterscheiden sein zwischen einem *kurativen* und *palliativen* Therapieansatz sowie dem (biologischen) Alter des Patienten. Danach werden vor dem nächsten Therapiekurs *Nadir-adaptierte* Dosismodifikationen durchgeführt. Dabei ist zu beachten, dass gerade bei kurativen Therapiekonzepten durch Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wie G- oder GM-CSF eine Dosismodifikation von Standardtherapien oftmals nicht mehr notwendig ist und somit die Dosisintensität erhalten werden kann. Die Hochdosischemotherapie bzw. die durch Intervallverkürzung dosisintensivierte Standardtherapie sind nur wachstumsfaktorgestützt durchführbar.

Empfehlungen zur Dosismodifikation auf Grund von Myelosuppression können daher nur als *Orientierungshilfen* zu verstehen sein. Insbesondere bei Bestehen einer Myelosuppression ist bei kurativer Therapieintention die Fortführung der Chemotherapie in Verbindung mit den erwähnten Supportivmaßnahmen mit einer Intervallverlängerung abzuwägen.

3.6. Herstellung

Die Herstellung erfolgt auf der Grundlage der Betriebsanweisung (§ 20 GefStoffV) und nach Herstellungsvorschriften, in die die Ergebnisse der Gefährdungsbeurteilung eingeflossen sind.

Die in Betriebsanweisung und Herstellungsvorschriften festgelegten Arbeitstechniken sind bindend. Ihre Einhaltung muss regelmäßig überprüft werden.

3.6.1. Herstellungsvorschriften

Eine Herstellungsvorschrift für Zytostatikazubereitungen enthält:

- die Bezeichnung des Zytostatikums
- die Art der Applikationsform
- die Art und Bezeichnung der zu verwendenden Fertigarzneimittel
- die Art und Bezeichnung der zu verwendenden Medizinprodukte
- die Bezeichnung des Verfahrens zur ordnungsgemäßen Herstellung
- die Bezeichnungen der zu verwendenden Geräte
- die maximal zulässige prozentuale Abweichung vom Sollwert der Anforderung
- die Art der Verpackung und Kennzeichnung
- die auf dem Etikett anzubringenden Angaben
- die Angaben zur Haltbarkeit von Zubereitungen und angebrochener Stammlösung
- die Angaben über Besonderheiten, die bei der Abgabe zu beachten sind

3.6.2. Dokumentation

Während der Herstellung werden mindestens folgende Daten erfasst und mit einer geeigneten Methode dokumentiert:

- Datum und Zeit der Herstellung
- Chargenbezeichnungen der verwendeten Fertigarzneimittel und ggf. Reste (Zytostatikum, Lösungsmittel, Trägerlösungen)
- Menge der eingesetzten Lösungsmittel und Trägerlösungen
- Bezeichnung und Menge des verwendeten Zytostatikums
- Besondere Vorkommnisse bei der Herstellung
- Name des Herstellenden

3.6.3. Etikett

Das auf Grund der Herstellungsdocumentation erstellte Etikett umfasst mindestens folgende Angaben:

- Name und Anschrift der herstellenden Apotheke
- Name des Patienten
- Geburtsdatum oder Aufnahme­nummer des Patienten
- Station, Funktionseinheit oder Therapierende Einrichtungen
- Name und Menge des enthaltenen Zytostatikums
- Trägerlösung nach Art und Menge
- Applikationsform
- gewünschter Zeitpunkt der Applikation
- Lagerbedingungen
- Herstellungszeitpunkt und Haltbarkeitszeitraum oder besser Verfallszeitpunkt

3.7. Lieferung der hergestellten Produkte an die onkologische therapierende Einrichtung

Für den innerbetrieblichen Transport der applikationsfertig hergestellten Zytostatikazubereitungen gelten die Technischen Regeln für Gefahrstoffe TRGS 525. Hier wird gefordert, dass der Transport der hergestellten Zubereitungen in bruch­ sicheren, flüssigkeitsdichten und verschließbaren Behältnissen erfolgen soll. Die Transportbehältnisse sollen außerdem mit einem Hinweis, wie z. B. "Vorsicht Zytostatika", gekennzeichnet sein.

Für den außerbetrieblichen Transport gilt zusätzlich die Gefahrgutverordnung Straße GGVS. Die Zytostatikazubereitungen gelten teilweise als Gefahrgut und werden mit der UN-Nummer 1851 unter Medikament, flüssig, giftig einsortiert.

3.8. Taxierung

Die Kosten einer Herstellung gliedern sich in folgende Bereiche:

1. Sachkosten
 - Arzneimittel
 - Trägerlösungen
 - Verbrauchsmaterialien
2. Personalkosten
3. Aufschläge
 - Für die Abrechnung mit den Krankenkassen sind die geltenden Verträge zu berücksichtigen.

3.9. Informationsquellen

Grundlage eines onkologisch-pharmazeutischen Service sind der Bedeutung dieser interdisziplinären Abteilung entsprechende Möglichkeiten der Informationsbeschaffung und –weitergabe zu allen Fragen rund um die Tumorthherapie. Neben einer vorzuhaltenden Handbibliothek mit den einschlägigen Printmedien sowie einer PC-Ausstattung mit Zugriff auf relevante Software und digitale Information ist der Anschluß an das Internet zur Recherche in Datenbanken, zur Nutzung von Suchmaschinen, der vielfältigen Links, der elektronischen Post und anderer Dienste unverzichtbar.

Zu Schulungszwecken gehören auch Audio- und Videomaterial zu einer adäquaten Ausstattung.

4. Die Apotheke als Koordinationsstelle in der Zytostatikatherapie

Die Apotheke setzt als zentrale Einrichtung in der Zytostatikatherapie das Qualitätsmanagement des onkologisch-pharmazeutischen Services um und übernimmt Mitverantwortung für Patienten und Personal in allen Bereichen der Zytostatikatherapie.

Die Apotheke erfasst und verarbeitet alle medizinischen und toxikologischen relevanten Daten hinsichtlich der Zytostatika, sowie nach Möglichkeit auch die der Begleit- und Supportivmaßnahmen.

Die vorliegenden Informationen können epidemiologisch bewertet werden, sowie unter klinischen, pharmakoökonomischen und ökologischen Gesichtspunkten betrachtet, dokumentiert, in der Beratung eingesetzt und zur Schulung des Personals genutzt.

4.1. Abfallentsorgung

Als Grundsätze in der Abfallentsorgung gelten (in der angegebenen Reihenfolge):

- 1. Abfallvermeidung**
- 2. Abfallverwertung**
- 3. Abfallentsorgung**

Ihr Ziel ist:

- 1. Personenschutz**
- 2. Umweltschutz**

Gefährliche Abfälle sowie mit diesen kontaminierte Gegenstände werden

- getrennt von anderen Abfällen
- am Ort der Entstehung
- in gekennzeichneten geeigneten Sammelbehältern

gesammelt. Grundsätzlich sind zytostatikahaltige Abfälle besonders überwachungsbedürftiger Abfall (Sondermüll). Die Sammlung sollte in speziellen Tonnen erfolgen, die nach dem Befüllen luftdicht verschlossen werden können. Zytostatikahaltige Abfälle unterliegen der Gefahrgutverordnung Straße (GGVS).

Die jeweiligen nationalen und regionalen Bestimmungen sind einzuhalten.

4.2. Dekontamination nach unbeabsichtigter Freisetzung

Ein Dekontaminationsset muss jeweils in allen Bereichen vorhanden sein, in denen mit Zytostatika umgegangen wird. Die Apotheke als zentrale Einrichtung sollte dieses idealerweise sicherstellen.

Das Dekontaminationsset enthält u.a.:

- Dienstanweisung zu Tätigkeiten bei der Dekontamination
- Markierungsmaterial
- Einweg-Overall oder -Kittel
- Überschuhe
- Atemschutzmaske (P3)
- Schutzhandschuhe
- Zusätzliches Paar Schutzhandschuhe, die ausreichenden mechanischen Schutz vor Glassplintern bieten
- Schutzbrille, mit Seitenschutz und über persönlicher Sehbrille tragbar
- Einmaltücher bzw. Zellstoff
- Wasser und Ethanol zum Anfeuchten
- Hilfsmittel zum Aufnehmen von Glasbruch
- ausreichend stabile Abfallbehältnisse
- Formular zur Dokumentation eines Unfalls

Das Beseitigen und die Entsorgung von verschütteten Zytostatika darf nur von unterwiesenem Personal durchgeführt werden.

Die Vorgehensweise nach unbeabsichtigter Freisetzung ist Bestandteil der Betriebsanweisung und der jährlichen Unterweisung.

4.3. Paravasate

Ein unbeabsichtigtes Austreten von Zytostatika mit nekrotisierender Potenz in umliegendes Gewebe stellt eine ernstzunehmende Komplikation der intravenösen Zytostatikatherapie dar, die einer sofortigen Behandlung bedarf.

Auf allen onkologischen Stationen und therapierenden Einrichtungen sollten Richtlinien zur Vorbeugung, ein Maßnahmenkatalog zur Behandlung sowie ein Dokumentationsbogen für die erfolgte Behandlung eines Paravasats vorhanden sein.

Ein Set zur Sofortbehandlung von Paravasaten sollte, angepasst an die Behandlungsempfehlungen, alle benötigten Materialien und Medikamente enthalten und an einem offen zugänglichen Platz auf der Station vorhanden sein.

4.4. Chronoonkologie

Die Chronoonkologie ist eine Behandlungsmethode, bei der man die vorgegebenen biologischen Rhythmen des Menschen in Relation zum Applikationszeitpunkt der Zytostatika mit dem therapeutischen Ziel der Verbesserung der Bioverfügbarkeit bzw. Wirksamkeit von Zytostatika bei gleichzeitiger Reduktion der Nebenwirkungsrate setzt. Die Erkenntnisse auf dem Gebiet der Chronoonkologie, soweit Daten vorhanden sind, sollen im Sinne einer optimierten Dosis-Wirkungs-Nebenwirkungsbeziehung zum Wohle des Patienten genutzt werden.

4.5. Umgang mit Zytostatika auf der Station

Im stationären Bereich sind im wesentlichen Pflegende und Ärzte mit dem Umgang mit zytostatikahaltigen Arzneimitteln betraut. Dies betrifft die Bereiche der Annahme, Lagerung, Vorbereitung zur Applikation, Applikation der Arzneimittel ebenso wie den Umgang mit Ausscheidungen, der auch Angehörige der Patienten betreffen kann, und das Management von unbeabsichtigten Verschüttungen.

Der Apotheker für Onkologische Pharmazie unterstützt die Stationen und Funktionseinrichtungen des Krankenhauses bei der Erstellung von Anweisungen zum Umgang für die entsprechenden Vorgänge um eine sichere Arbeitstechnik sowie die korrekte Handhabung der Schutzausrüstung zu erleichtern.

4.6. Umgang mit Zytostatika in der Arztpraxis

Die Annahme der in der Apotheke hergestellten Arzneimittel erfolgt durch unterwiesenes Fachpersonal der Arztpraxis.

Die Lieferung ist auf Vollständigkeit, Unversehrtheit, Plausibilität und Haltbarkeit zu überprüfen.

Die Lieferung der parenteral zu applizierenden Zubereitungen sollte als eine Einheit mit Infusionssystem erfolgen, das mit Trägerlösung befüllt ist.

Durch den versorgenden Apotheker ist darauf hinzuwirken, daß die Applikation nur über geeignete Zugänge erfolgt.

Das sogenannte "Umstecken" von Infusionssystemen sollte vermieden werden.

Das Verabreichen der Zubereitungen erfolgt durch den behandelnden Arzt in Zusammenarbeit mit dem pflegerischen Personal.

Die Anwendung erfolgt unter Beobachtung des Patienten.

Der Personenschutz des Personals unterliegt den geltenden Regelungen und sollte mindestens aus Kitteln, Handschuhen und einer saugfähigen Unterlage bestehen.

Nach Beenden der Applikation werden alle kontaminierten Materialien versiegelt und gemäß ihrer abfallrechtlichen Einstufung entsorgt.

4.7. Umgang mit Zytostatika im häuslichen Bereich

Bestimmte zytostatische Therapieregime verlangen die kontinuierliche Applikation eines Wirkstoffes über einen Zeitraum von 24 h bis hin zu mehreren Tagen. Diese Therapieform wird sowohl stationär als auch im ambulanten Bereich durchgeführt.

Patienten, Angehörige und die Mitarbeiter des ambulanten Pflegedienstes müssen im Umgang mit Zytostatika im häuslichen Bereich geschult sein.

Die Schulung sollte besonders folgende Punkte berücksichtigen:

- Besonderheiten im Umgang mit Zytostatika
- Umgang mit Applikationshilfen
- Verhalten bei Zwischenfällen und Verschüttungen
- Vorgehen bei Paravasaten
- Umgang mit Patientenausscheidungen
- Abfallentsorgung

Ein individueller Betreuungsplan sollte in Zusammenarbeit mit dem Apotheker (siehe Kapitel 5.1) erstellt werden.

4.8. Management Klinischer Studien

Durch seine Mitwirkung an klinischen Arzneimittelprüfungen und Therapieoptimierungsstudien in der Onkologie leistet der Pharmazeut einen Beitrag zur Qualitätsicherung in diesem Bereich.

Sein Augenmerk gilt dabei im Besonderen dem Prüfartzneimittel, für dessen ordnungsgemäße Vereinnahme, Lagerung, Herstellung bzw. Zubereitung, Verteilung und Vernichtung er unter Berücksichtigung aller geltenden rechtlicher Vorschriften (GCP, GMP) Sorge trägt.

4.9. Umgang mit Ausscheidungen

Ausscheidungen von Patienten, die mit Zytostatika behandelt werden, können nennenswerte Mengen an zytotoxischen Substanzen enthalten.

Der Umgang mit Ausscheidungen erfolgt unter Berücksichtigung des Gesundheitsschutzes aller involvierten Personengruppen und der jeweils gültigen Abfallvorschriften und Entsorgungsbestimmungen.

5. Pharmazeutische Betreuung des Patienten

Die strukturierte, qualitätsorientierte Dienstleistung der Beratung und Betreuung onkologischer Patienten durch den zuständigen Apotheker sollte erstmalig unmittelbar vor oder während der ersten Chemotherapie stattfinden.

Die Inhalte der Beratung zu den eingesetzten Zytostatika und Supportiva umfassen Wirkung, Wirkungsort, Art der Anwendung, praxisrelevante Nebenwirkungen und Wechselwirkungen. Das Aufzeigen von Verhaltensweisen bei Auftreten von Nebenwirkungen und die Darstellung von Möglichkeiten, Nebenwirkungen im Alltag zu vermeiden, sollten im Beratungsgespräch nicht fehlen.

Die Apotheke bietet darüber hinaus eine kontinuierliche, die ärztliche Therapie begleitende Betreuung für das gesamte Therapieintervall an. Der Einsatz von schriftlichen Informationsmaterial und Handlungsanweisungen für den Patienten ist sinnvoll. Es erfolgt die Dokumentation der Gesprächsinhalte in der Apotheke. Eine enge fachliche Zusammenarbeit mit behandelnden Ärzten, Pflegekräften und anderen beteiligten Berufsgruppen ist anzustreben.

5.1. Erstellen eines Betreuungsplanes

Der Betreuungsplan ist ein fester Bestandteil des Konzeptes der Pharmazeutischen Betreuung und ermöglicht die kontinuierliche Betreuung eines Patienten über einen beliebig langen Zeitraum auf hohem Niveau.

Dem Betreuungsplan liegt das SOAP – Schema zugrunde.

S – Subjektive Beschwerden und arzneimittelbezogene Probleme des Patienten werden dokumentiert.

O – Messbare, objektive Parameter werden dokumentiert.

A – Die erfassten arzneimittelbezogenen Probleme subjektiver und objektiver Art werden analysiert und bewertet.

P – Daraus folgt die gemeinsame Festlegung therapeutischer Ziele mit dem Patienten und dem behandelnden Arzt.

Zur Erreichung der therapeutischen Ziele formuliert der Apotheker Interventionsempfehlungen. Der Erfolg der empfohlenen Maßnahmen kann durch sogenannte Kontrollparameter und –zeiträume überprüft werden.

5.2. Supportivtherapie

5.2.1. Management von Übelkeit und Erbrechen

Nausea und Emesis werden von Patienten als gefürchtete und besonders unangenehm empfundene unerwünschte Wirkung einer antineoplastischen Therapie beschrieben. Stark ausgeprägt können diese Nebenwirkungen unter Umständen zum vorzeitigen Abbruch der Therapie führen. Aus diesen Gründen sollte eine effiziente antiemetische Supportivtherapie gewährleistet werden.

Bei der Auswahl einer geeigneten Therapie sollen folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Emetogenes Potential der Therapie
- Patientenindividuelle Risikofaktoren
- Verschiedene Phasen der Nausea und Emesis
- Therapierichtlinien ausgewiesener Fachgesellschaften auf Basis der Regeln zu Evidenz basierter Medizin (EBM)
- Pharmakoökonomische Aspekte

Die Umsetzung der ausgewählten Therapie sollte durch

- Zusammenarbeit von Patient, Arzt, Apotheker und anderen Beteiligten
- die Compliance fördernde Maßnahmen und
- Hinweise auf zusätzliche prophylaktische Maßnahmen unterstützt werden.

5.2.2. Management der Schmerztherapie

Die meisten Tumorpatienten leiden im Verlauf ihrer Erkrankung unter Schmerzen. Die Ursache, Art und Intensität der Schmerzen sind unterschiedlich. Der Schmerz muss frühzeitig erkannt sowie konsequent und angemessen unter Einbeziehung aller Möglichkeiten behandelt werden. In einem zu erstellenden Therapieplan ist dies zu berücksichtigen; seine pharmakotherapeutische Ansätze können mit anderen Behandlungsmöglichkeiten kombiniert werden.

5.2.3. Alopezie

Alopezie ist eine den Patienten belastende Nebenwirkung vieler Zytostatikatherapien.

Obwohl die Möglichkeiten der Behandlung noch sehr beschränkt sind, ist dieser Aspekt bei der Erstellung von Behandlungsplänen und in der Patientenbetreuung zu berücksichtigen

5.2.4. Management der Mukositis

Die Entzündung der Schleimhäute - Mukositis - wird je nach Lokalisation in Stomatitis, Ösophagitis, Zystitis usw. differenziert. Sie ist eine häufige, u.a. Chemo- und Radiotherapie bedingte Nebenwirkung im Rahmen der Behandlung von Tumorpatienten. Die Schleimhautläsionen können äußerst schmerzhaft sein und die Lebensqualität der Tumorpatienten erheblich beeinträchtigen.

Der Apotheker erarbeitet Vorschläge für die Prophylaxe und Therapie dieser Erscheinungen für einzelne Patienten und erstellt in Zusammenarbeit mit dem onkologischen Team Prophylaxe- und Therapieempfehlungen im Rahmen der Qualitätssicherung.

5.2.5. Management der Diarrhoe

Die Diarrhoe ist eine ernstzunehmende Komplikation während der Behandlung von Tumorerkrankungen. Sie kann als Nebenwirkung bestimmter Zytostatika oder einer Radiotherapie auftreten.

Zusätzlich müssen tumorbedingte, immunologische oder auch infektiöse Prozesse in die Ursachenbetrachtung mit einbezogen werden.

Unbehandelt führt die Diarrhoe zu Schwäche, Elektrolytverlust und Exsikkose. Die Gefahr einer raschen Eskalation besteht.

Der Apotheker sollte deshalb darauf hinwirken, dass eine frühzeitige und durchgreifende Behandlung erfolgt.

5.2.6. Ernährungsberatung und -therapie

Nahezu alle onkologischen Erkrankungen sind von einem extremen Gewichtsverlust begleitet. Zusätzlich zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustands führt die Kachexie zu einer geringeren Therapietoleranz mit erhöhter Nebenwirkungsrate.

Bei der Ernährungstherapie muss das Wohl des Patienten, das sich durch Appetit und Freude beim Essen und nicht durch unbedingten Gewichtserhalt äußert, im Vordergrund stehen.

Eine Ernährungsberatung soll dem Patienten das veränderte Geschmackempfinden und den erhöhten Energieverbrauch verdeutlichen und in Zusammenarbeit mit ihm, dem Arzt und anderen Beteiligten mögliche Umstellungen der Essgewohnheiten aufzeigen.

Die Bereitstellung von Informationsmaterial und Handlungsanweisungen für die Patienten ist sinnvoll.

5.2.7. Management unerwünschter Arzneimittelwirkungen an der Haut

Der Apotheker sollte in der Lage sein unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Haut einzuordnen und Vorschläge für eine Behandlung anzubieten.

5.2.8. Unkonventionelle Mittel in der Krebstherapie

Der onkologisch tätige Apotheker erteilt auch Auskunft über komplementäre und alternative Mittel in der Behandlung von Menschen mit Krebs (Complementary and Alternative Medicine, CAM; Unkonventionelle Mittel in der Medizin, UMK) und führt auf Anfrage eine Beratung zu unkonventionellen Mitteln durch. Es handelt sich dabei um Mittel oder Verfahren die von der Schulmedizin nicht anerkannt sind, deren wissenschaftliche Überprüfung jedoch möglich sein muss.

Die fachliche Einschätzung, ob eine Gesundheitsgefährdung für den Patienten bei Anwendung der Produkte oder Verfahren besteht und/ oder es sich um Scharlatanerie handelt, muss zum Schutz des Patienten vorgenommen werden.

Wechselwirkungen mit bestehenden Therapieregimen sind zu überprüfen und auszuschließen.

Es ist die Aufgabe des Apothekers, Patienten "die noch etwas für sich tun wollen" ernst zunehmen, auf die Wichtigkeit der schulmedizinischen Behandlung ihrer Erkrankung hinzuweisen und den Wunsch nach alternativen Mitteln zu hinterfragen.

5.2.8.1 Homöopathika (nur im Kommentar)

6. Forschung und Entwicklung

Dieser Text spiegelt den Stand der Diskussion innerhalb der ESOP Europäischen Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (ESOP) wieder.

Forschung und Entwicklung sollten in der Onkologie bevorzugt interdisziplinär durchgeführt werden. Pharmazeutisch-onkologische Services leisten einen wichtigen Beitrag zu den Forschungsaktivitäten. Die Ergebnisse aus Forschung und Entwicklung verbessern Wirksamkeit, Effizienz, Eignung und Qualität der angebotenen Abläufe und Dienstleistungen.

In jeder Forschungsumgebung, einschließlich der pharmazeutischen Wissenschaft, sollten qualifizierte Pharmazeuten an Design und Durchführung der Studien beteiligt werden.

Bei der Forschung müssen wissenschaftliche und ethische Regeln sowie die daraus für das entsprechende Forschungsgebiet hervorgegangenen Leitlinien eingehalten werden.

Eine geeignete und fokussierte Fragestellung muss vor der Studie in schriftlicher Form aufgestellt werden. Alle Forschungsaktivitäten einschließlich die Rationale müssen vollständig dokumentiert werden. Die erforderlichen Ressourcen sowie deren effiziente Nutzung müssen im Voraus ermittelt werden. Die Verantwortung für die wissenschaftliche und ethische Durchführung muss einer individuellen Person übertragen werden. Zur Qualitätssicherung sind angemessen standardisierte Methoden und Vorgehensweisen zu verwenden.

Essenziell ist die Vertraulichkeit der klinischen Forschungsdaten. Die Dokumentation der Ergebnisse muss in standardisierter Form erfolgen und gemeinsam mit den entsprechenden Originaldokumenten sicher und wieder auffindbar aufbewahrt werden. Für elektronische Daten sind besondere Vorgehensweisen erforderlich.

Die Ergebnisse müssen regelmäßig in Bezug auf ihre Korrektheit und Vollständigkeit überprüft werden. Aufzeichnungen aus klinischen und Public-Health-Studien müssen entsprechend den jeweiligen nationalen Vorschriften aufbewahrt werden.

Alle Forschungsergebnisse, auch negative Ergebnisse, müssen zur Überprüfung durch wissenschaftliche Peers freigegeben und weiteren Kreisen zugänglich gemacht werden. Der für die Forschung Verantwortliche autorisiert die Veröffentlichung und die Freigabe von Informationen. Eine Autorschaft setzt wesentliche Beiträge zur Planung, Durchführung und Veröffentlichung der Studie voraus. Festgestellte Irrtümer sollten vom Erstautor bearbeitet werden, und in Fällen schwerwiegender Fehler muss der für die Forschung Verantwortliche die Arbeit zurückziehen.

Vor dem Beginn müssen schriftliche Verträge mit den Sponsoren über die geistigen Eigentumsrechte abgeschlossen werden.

Anhang

A. Anforderungen an die Arzneimittelhersteller

Arzneimittelhersteller sind eine wesentliche Quelle für Informationen zum Arzneistoff und Arzneimittel.

Ihre Verpflichtung zur Bereitstellung essentieller Informationen zum sicheren Umgang (Sicherheitsdatenblatt) und zur sicheren Anwendung (Information für Fachkreise) ist durch weitere Informationen und insbesondere auch Maßnahmen zu ergänzen. Besonders hinsichtlich Vorkehrungen des Herstellers für den sicheren Umgang besteht zum Teil noch erheblicher Nachholbedarf, der vom onkologisch tätigen Apotheker wie von dem Einkaufsverantwortlichen einzufordern ist.

B. Rücksendungen an den Hersteller

Rücksendungen von Zytostatika an den Hersteller bzw. Großhandel sind mit dem Empfänger abzustimmen.

Die Verpackung muss den sicheren Transport und die sichere Entnahme ermöglichen. Die Sendung ist entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen zu kennzeichnen.

C Patientenverfügung

Im Rahmen der pharmazeutischen Betreuung kann der Apotheker auf die Möglichkeiten einer Patientenverfügung hinweisen.