
**Qualität standard für den pharmazeutischen
onkologischen Service**

5

2013

A: Qualitätsmanagement für Zytostatika herstellende Apotheken

Das in der Zytostatika herstellenden Abteilung der Apotheke implementierte und zertifizierte Qualitätsmanagementsystem (QMS) ist darauf ausgerichtet,

- die Mindestanforderungen der DIN EN ISO 9001 an ein QM-System zu erfüllen,
- die aktuellen Qualitätsstandards des pharmazeutisch-onkologischen Service und Leitlinien zur Qualitätssicherung konsequent umzusetzen,
- durch geregelte, konzeptionell abgestimmte und nachvollziehbare Arbeitsabläufe eine systematische Qualitätsverbesserung zu erzielen,
- die Beratungsqualität über die in der Onkologie eingesetzten Arzneimittel sowie die pharmazeutischen Betreuung von Krebspatienten weiter zu entwickeln,
- die Arzneimittelsicherheit, auch unter dem Aspekt des Anwender- und Patientenschutzes, zu erhöhen sowie
- das bestehende QM-System aufrechtzuerhalten.

In das QM-System sind alle eine gleichbleibend hohe Qualität bestimmenden Aspekte integriert, die für die ordnungsgemäße Versorgung der Patienten u.a. mit applikationsfertigen Parenteralia erforderlich sind.

B: Risikomanagement

Das Qualitätsmanagement stellt die Grundlage zur sicheren Beherrschung der Prozesse in der Zytostatikaherstellung dar. Es basiert auf der Risikoanalyse in der Abteilung. An die Analyse schließt sich der kontrollierte Umgang mit dem Restrisiko an. Die Prozesse werden fortlaufend analysiert, bewertet und Lösungen für eine risikobeherrschende Arzneimittelherstellung gefunden.

1. Personal

1.1. Personen im Umgang mit Zytostatika

Zu den Personen mit Umgang mit Zytostatika, die im direkten Einflussbereich der Apotheke tätig sind, zählen:

Pharmazeutisches Personal:

Apotheker/innen sowie Personen, die sich in der Ausbildung zum Apothekerberuf befinden

PTA sowie Personen, die sich in der Ausbildung zum PTA-Beruf befinden

Apothekerassistenten/innen

Pharmazieingenieure/innen

Apothekenassistenten/innen

Nichtpharmazeutisches Personal wie

Pharmazeutisch-kaufmännische Angestellten

Apothekenhelfer/innen

Apothekenfacharbeiter/innen

Mitarbeiter/innen im Lager

Mitarbeiter/innen im Reinigungsdienst

Mitarbeiter/innen im Transportdienst

1.2. Personen in der Herstellung

Mit der Herstellung applikationsfertiger Zytostatikalösungen darf nur pharmazeutisches Personal beauftragt werden. Diese Mitarbeiter müssen ausreichend ausgebildet und trainiert sein in der aseptischen Arbeitstechnik sowie im Umgang mit Gefahrstoffen unterwiesen sein bevor sie diese Tätigkeit aufnehmen.

Die Mitarbeiter sind mit dem Qualitätsmanagementsystem der Abteilung vertraut und aktiv in die Weiterentwicklung eingebunden.

1.3. Gefährdungsbeurteilung, Betriebsanweisung und Unterweisung

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 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
- Sachgerechter Umgang mit Zytostatika
- Gefahren und Schutzmaßnahmen
- Aseptische Arbeitstechnik
- Entsorgung von kontaminierten Materialien und Geräten sowie Zytostatikaresten
- Arbeitsmedizinische Vorsorge
- Verhalten bei Unfällen

Nach §20 Abs.2 GefStoffV muss die Unterweisung jährlich wiederholt werden; die Unfallverhütungsvorschriften der Unfallversicherungsträger fordern zweimal jährliche Unterweisungen. 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. 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.

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 kontinuierlich 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.

Begleitend zu den Kontrolluntersuchungen wird trotz der begrenzten Aussagekraft die Durchführung eines Biomonitorings empfohlen, um punktuell die Wirksamkeit der vorhandenen Schutzmaßnahmen zu überprüfen. Um die Hintergrundbelastung zu erfassen, kann Umgebungsmonitoring eine sinnvolle und ergänzende Maßnahme darstellen.

Der Arbeitgeber soll die mögliche Exposition gegenüber Zytostatika sowie präventiv ergriffene Maßnahmen dokumentieren. Hierzu gehören Aufzeichnungen über Art und Gesamtmenge verwendeter Zytostatika sowie die Häufigkeit der Zubereitungen bezogen auf den Beschäftigten. Im Sinne der arbeitsmedizinischen Prävention soll darüber hinaus die lückenlose Anwendung technischer und persönlicher Schutzmaßnahmen durch Implementierung standardisierter Vorschriften mit den

Schwerpunkten Lagerung, Herstellung von Zytostatika, Entsorgung, Reinigung, Dekontamination, Maßnahmen bei Unfällen und Wartung sichergestellt werden.

1.6. Aus- Fort- und Weiterbildung

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

Theoretisches Wissen:

- Qualitätsmanagement
- Risikomanagement
- Gesetzliche Grundlagen und Richtlinien
- Korrekter Umgang mit Gefahrstoffen
- Gefahren und Schutzmaßnahmen
- Unfallverhütung und Verhalten bei Unfällen
- Entsorgung kontaminierter Materialien
- Wirkstoffe und Applikationsformen
- Stabilitäten, Inkompatibilitäten
- Arbeiten in einem aseptischen Arbeitsbereich
- Arzneimittelwirkungen, Pharmakologie
- Klinische Pharmazie
- Pathologie
- Abteilungs- und Ablauforganisation

Praktisches Training:

- 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 Qualitätsmanagementsystem

Verpackung, Lieferung, Entsorgung

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

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 Klassifizierung der Reinnräume hinsichtlich Partikel- und Keimzahlen sollte auf Basis des EU-GMP-Leitfadens (Anhang 1) erfolgen. Kreuzkontaminationen müssen durch organisatorische und räumliche Maßnahmen vermieden werden. Die genutzten Räume müssen nicht in einer räumlichen Einheit mit den übrigen Apothekenräumen stehen.

Die Beschaffenheit und Ausstattung der Räume muss so gestaltet sein, dass eine Kontamination mit Mikroorganismen und Partikeln auf ein Minimum reduziert wird. Neben der technischen Ausstattung ist die Einrichtung der Räume im Zusammenhang mit Vorbereitung, Herstellung und Dokumentation vorzunehmen.

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

2.2. Raumluftechnische Anlagen, Sicherheitswerkbänke für Zytostatika

Es ist eine Sicherheitswerkbank für Zytostatika (SfZ) typgeprüft nach DIN 12980 oder eine mit gleichwertiger Sicherheitstechnik zu verwenden. SfZ sind mit einer zusätzlichen kontaminationsarm zu wechselnden Hauptfilterstufe ausgestattet.

Eine Fortluftanlage als weitere Sicherheitsmaßnahme muss grundsätzlich installiert sein.

Sollte eine Fortluftanlage aus technischen Gründen nicht realisierbar sein, ist zwingend eine SfZ mit vorgeschalteter HEPA-Hauptfilterstufe zu verwenden. Für den Fall des Umluftbetriebs einer SfZ müssen alle Anforderungen gemäß dem behördlich und berufsgenossenschaftlich anerkannten Verfahren (BuBaV) erfüllt sein.

In jedem Fall muss eine Belüftungsanlage installiert sein, die gemäß TRGS 560, ArbStättV sowie für den Ausgleich des Fortluftstroms ausreichend klimatisierte und entsprechend den aktuell gültigen GMP-Empfehlungen gereinigte Frischluft in den Raum führt, ohne dabei die Schutzfunktion der Sicherheitswerkbank zu beeinträchtigen.

3. Herstellung

3.1.1. Anforderungen an die Arzneimittelhersteller

Der pharmazeutische Unternehmer ist verantwortlich für seine Arzneimittel und die zu ihrer Anwendung vorliegenden Informationen. Die besonderen Eigenschaften der Wirkstoffe und die komplexen Modalitäten in der onkologischen Therapie begründen hohe Erwartungen seitens der Anwender. Diese gehen nicht selten weit über das gesetzlich vorgegebene Mindestmaß hinaus. Die Anforderungen an die Arzneimittelhersteller sind daher im Bereich Onkologie anspruchsvoller als bei dem größten Teil der übrigen Arzneimittelgruppen.

Der pharmazeutische Unternehmer muss dies schon während der Entwicklung des Arzneimittels berücksichtigen. Das Fertigarzneimittel und seine verschiedenen Verpackungen sind entsprechend zu gestalten. Außerdem sind vom pharmazeutischen Unternehmer besondere organisatorische Maßnahmen bei Vertrieb und Lagerung zu treffen. Das Informationsangebot zu den Arzneimitteln muss umfassend alle erkennbaren Bedürfnisse abdecken. Die Informationen sind dabei zielgruppengerecht für Patienten, Ärzte und Apotheker aufzubereiten.

Der in der onkologischen Pharmazie tätige Apotheker muss seine Vorstellungen und Wünsche zur Gestaltung der Arzneimittel und seine Ansprüche an das Informationsangebot aktiv kommunizieren. Er bringt diese Qualitätsaspekte in die Einkaufsentscheidungen in seiner Einrichtung ein und wirkt so einer Auswahl allein nach dem Angebotspreis entgegen. Für den pharmazeutischen Unternehmer steht er als Ansprechpartner bereit, der die Erfordernisse aus der täglichen klinischen Praxis kennt.

3.1.2. Arzneimittelannahme

Die Warenübernahme von Zytostatika darf nur durch geschultes Apothekenpersonal erfolgen. Das Öffnen von Paketen 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.

3.1.3. Rücksendung an den Hersteller

Rücksendungen z.B. Reklamationen sind mit dem Hersteller abzustimmen, Die Verpackung muss den sicheren Transport und die sichere Entnahme ermöglichen. Die Sendung ist entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen und mit der gelben Hand zu kennzeichnen.

3.2. Persönliche Schutzausrüstung (PSA)

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 in der Warenannahme arbeiten, die die Fertigarzneimittel für die Herstellung bereitstellen und die applikationsfertigen Lösungen verpacken.

Die persönliche Schutzausrüstung besteht u.a. aus:

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

und in besonderen Fällen

- Atemschutz
- Schutzbrille
- Überschuhen

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

Die körperbedeckende persönliche Schutzausrüstung (Overall, Kittel) muss hochgeschlossen sein. Sie hat lange Ärmel mit enganliegenden Bündchen. An besonders exponierten Stellen sollte sie flüssigkeitsabweisend sein. Aus Gründen des Produktschutzes sollte sie mindestens keimarm sein und möglichst keine Partikel abgeben.

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, eine 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.

3.2.4. Anlegen der PSA

Das richtige Anlegen der Persönlichen Schutzausrüstung ist elementar für die sichere und aseptische Arbeit mit Zytostatika; hierbei wird die Qualität des Produktes sichergestellt und das höchstmögliche Maß an Sicherheit für alle beteiligten Personen geboten.

3.3. Technische Hilfsmittel

3.3.1. Technische Hilfsmittel für die Herstellung von Zytostatika

Um einen Mindestsicherheitsstandard bei der Zytostatikaherstellung 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 spezielle 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. Der sachgerechte Umgang und die Funktionsweise der technischen Hilfsmittel sollte regelmäßig mit Placebo-Substanzen trainiert werden.

3.3.2. Technische Hilfsmittel für die Applikation

Neben den gesetzlichen Vorschriften des Medizinproduktegesetzes bestehen für die Auswahl von Hilfsmitteln für die Verabreichung von Zytostatika weitere Anforderungen: Dem Schutz vor Kontaminationen, der Reduzierung des Paravasatrisikos, der Vermeidung von Interaktionen und Verwechslungen und der zeitgerechten Verabreichung muss sowohl bei intravenöser als auch lokaler Applikation Rechnung getragen werden.

3.3.2.1. 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, von denen jeder einzelne – unter Nutzung der optimalen Möglichkeiten zur Vermeidung einer Kontamination und Verminderung der Keimzahl – zu dem angestrebten Endziel, einem sterilen Produkt, seinen Beitrag leistet.

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

3.4.1. Maßnahmen zur Vermeidung von partikulärer und mikrobieller Kontamination

Eine Validierung schließt die Beachtung des gesamten Arbeitsprozesses und sämtlicher Rahmenbedingungen der aseptischen Herstellungsweise ein.

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 sorgfältig geplanten und festgelegten Methoden 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.

3.4.2. Validierung der aseptischen Arbeitstechnik

Die Zytostatika-Herstellung in einer Sicherheitswerkbank für Zytostatika ist eine aseptische Arzneimittelherstellung, deren Herstellungsprozess validiert werden muss.

Die Anforderungen des Europäischen Arzneibuches an Parenteralia sind einzuhalten.

Anstelle des Produktes sind hergestellte Simulationen mit entsprechenden mikrobiologischen Verfahren auf die Abwesenheit von vermehrungsfähigen Keimen 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. Verschreibung und Plausibilitätsprüfung

Die Anforderung der Zytostatika erfolgt schriftlich oder elektronisch durch den Arzt im Rahmen eines Verordnungsformulars.

Die Verschreibung muss eindeutig sein und sollte mindestens folgende Angaben umfassen:

- Patientennamen
- Geburtsdatum des Patienten und/der Aufnahme Nummer
- Körpergewicht, Körpergröße und/oder Körperoberfläche
- anfordernde Station, Ambulanz oder Praxis
- Verordnetes Zytostatikum (INN-Name)
- Dosierung (Berechnung nach Körperoberfläche, Körpergewicht oder Absolutdosis) und sich daraus ergebende Gesamtdosis
 - Reduktion der Dosierung bei eingeschränkter Organfunktion oder sonstigen Parametern, die eine Reduktion erfordern
 - Art der Verabreichung (Infusion, Bolus, subcutan, intramuskulär etc.)
- Art und Volumen der Trägerlösung
- Therapiestart (gegebenenfalls Applikationstage und Applikationszeit)
- Datum und Unterschrift des Arztes bzw. bei elektronischer Anforderung eindeutige Identifizierung des bestellenden Arztes durch Passwortfreigabe

3.5.2. Stabilität der hergestellten Lösungen

- Aus den Informationen der Hersteller, aus den Veröffentlichungen der internationalen pharmazeutischen Zeitschriften oder mittels Durchführung eigener Untersuchungen der Stabilität. sollte die Haltbarkeitsdauer der Zubereitungen festgelegt werden
- Die Stabilitätsstudien sollten nach den "Leitlinien zur Umsetzung von Stabilitätsstudien zu Krebsmedikamenten: eine europäische Konsensus Referenz" durchgeführt werden
- Die Ergebnisse der Stabilitätsstudien, die in den internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht werden, sollten sorgfältig mit den Bedingungen der lokalen Produktion in Bezug auf Lösungsmittels, Infusionsbehältnisse, Temperatur, Licht und Konzentrationen verglichen werden
- Die Fortschreibung der Ergebnisse ist zu begründen

3.5.3. Dosisanpassungen

Zytostatika sind Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite.

Eine eingeschränkte Organfunktion kann die Ausscheidung dieser Arzneimittel beeinträchtigen. Infolge der sich daraus ergebenden Kumulation von Zytostatika und deren aktiver Metabolite können die Toxizitäten ein akzeptables Maß überschreiten.

Für Zytostatika, welche zu einem bedeutenden Anteil unverändert oder als toxischer Metabolit eliminiert werden, muss daher die Notwendigkeit einer Dosisreduktion erwogen werden. Dies gilt auch für Substanzen, welche ein organotoxisches Potential besitzen.

Die Kriterien und Grundlagen welche die Entscheidung beeinflussen können, werden anschließend dargestellt.

3.5.3.1. Dosierung von Zytostatika bei eingeschränkter Nierenfunktion

Zytostatika sind Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite. Eine eingeschränkte Nierenfunktion kann die Ausscheidung dieser Arzneimittel beeinträchtigen. Infolge der sich daraus ergebenden Kumulation von Zytostatika und deren aktiver Metabolite können die Toxizitäten ein akzeptables Maß überschreiten. Für Zytostatika, welche zu einem bedeutenden Anteil unverändert oder als toxischer Metabolit renal eliminiert werden, muss daher die Notwendigkeit einer Dosisreduktion erwogen werden. Dies gilt auch für Substanzen, welche ein nephrotoxisches Potential besitzen. Jede Entscheidung sollte auf möglichst breiter Basis an Informationen und der individuellen Situation des Patienten getroffen werden. Voraussetzung für eine korrekte Empfehlung ist eine möglichst genaue Bestimmung des GFR-Näherungswertes (meist „Kreatininclearance“).

3.5.3.2. 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.

3.5.3.3. Dosismodifikation bei Blutbildveränderungen

Die myelosuppressive Wirkung einer zytostatischen Therapie ist vielfach dosislimitierend für die Behandlung des Patienten. Mit ihr besteht das Risiko einer febrilen Neutropenie (FN) und assoziierten Infektionen, die Hauptursachen von Morbidität und Mortalität von Krebspatienten sind. Die patientenindividuelle Verlaufsbeobachtung lässt eine auftretende Myelosuppression erkennen. Da etablierte Parameter zur Abschätzung der individuellen Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks fehlen, lassen sich keine Standardempfehlungen zur Dosismodifikation festlegen. Der Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren hat die therapeutischen Möglichkeiten erweitert.

3.5.2.4. Zytostatika in der Schwangerschaft und Stillzeit

Eine Schwangerschaft während einer Krebsbehandlung ist immer unerwünscht, birgt aber auch emotionale und mentale Probleme. Gleiches gilt für eine Krebserkrankung, die während einer Schwangerschaft auftritt. Natürlich gibt es keine prospektiven Studien mit Zytostatika bei Schwangerschaften jedoch unzählige Fallberichte und einige Übersichtsarbeiten, sowie Resultate aus nicht-interventionellen Registerstudien. Man kann konstatieren, dass eine Zytostatikagabe bei Schwangeren nicht per se ein No-Go bedeutet. Wann, was, was nicht wird im folgenden Kapitel beschrieben.

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. Herstellungsanweisung

Seit der Neufassung der ApBtrO im Jahr 2012 schreibt der Gesetzgeber für Rezepturen vorher erstellte Herstellungsanweisungen vor. Um den Aufwand möglichst akzeptabel zu halten, sollte das interne Qualitätsmanagement genutzt werden. Somit kann ein Großteil der Zubereitungen über standardisierte allgemeine, sowie Wirkstoff- oder Arzneimittel-bezogene Herstellungsanweisungen abgebildet werden, welche im Herstellbereich verfügbar sind. Diese sollten im Rahmen des QMS einer regelmäßigen Überprüfung und Aktualisierung unterliegen.

3.6.2. Aseptischer Herstellungsgang

Zusammenfassend wird ein detaillierter Ablauf einer aseptischen Herstellung beschrieben. Bereits vorhandene Artikel im QuapoS werden mit Querverweisen gekennzeichnet.

Ein besonderes Augenmerk wird dabei vor allem auf die sichere Handhabung von Zytostatikallösungen und Hilfsmitteln wie z.B. Spritzen, Kanülen, Spikes und Ampullen gelegt. Auch Punkte wie Ordnung in der Werkbank und das Verhalten beim Zureichen und Herstellen werden in Augenschein genommen.

3.6.3. Herstellung oraler Zytostatika

Orale Zytostatika sind in den meisten Fällen nur als Kapseln oder Tabletten erhältlich. Gibt es in einem Krankenhaus eine pädiatrische Onkologie, so kommt zwangsläufig die Frage nach anderen Dosierungen oder Arzneiformen auf – gewünscht sind meist Suspensionen oder Lösungen, da diese in der Applikation am einfachsten zu handhaben sind und eine flexible Dosierung ermöglichen.

Für die Herstellung solcher Rezepturen müssen besondere Vorkehrungen getroffen werden, da es dabei zur Entstehung von Stäuben hoch toxischer Substanzen kommen kann. Der Schutz der Mitarbeiter steht dabei im Mittelpunkt und muss durch geeignete Maßnahmen und Umgebungsbedingungen sicher gestellt werden. Da es sich um orale Zubereitungen handelt spielt der Produktschutz eine untergeordnete Rolle, so dass auf eine aseptische Herstellung in den meisten Fällen verzichtet werden kann.

Werden Arzneimittel in eine neue galenische Form gebracht, muss zudem darauf geachtet werden, dass der therapeutische Effekt weder durch mangelnde Stabilität und Inkompatibilität, noch durch eine stark veränderte Pharmakokinetik beeinträchtigt wird.

3.6.4. Dokumentation und Freigabe

Vorgaben zur Dokumentation bei der aseptischen Herstellung von Infusionslösungen macht § 7 (1c) ApBtrO. Hier wird für Rezepturen ein Herstellungsprotokoll gefordert, welches mindestens die folgenden Angaben enthalten sollte:

- die Art und Menge der verwendeten Fertigarzneimittel und deren Chargenbezeichnungen
- Besonderheiten des Herstellungsprozesses
- Art und Ergebnis möglicher Inprozesskontrollen

- den Namen des Patienten und des verschreibenden Arztes
- den Namen der Person, welche das Arzneimittel hergestellt hat

Weitere Angaben zur Zubereitung sind jedoch sinnvoll. Inprozesskontrollen können mittels wägebasierter Software und/oder Vier-Augen-Prinzip stattfinden.

Vor Freigabe ist das Herstellungsprotokoll von einem Apotheker oder einer zur Vertretung berechtigten Person zu unterschreiben

3.6.5. Kennzeichnung

Die Kennzeichnung von patientenindividuell hergestellten, applikationsfertigen Infusionslösungen erfolgt nach den Vorgaben des § 14 ApBtrO und ist unmittelbar nach Fertigstellung der Zubereitung auf dem Primärbehältnis anzubringen, um Verwechslungen zu vermeiden. Es ist hinsichtlich der Patientendaten und der Herstellungsnummer auf Eindeutigkeit zu achten, sowie auf gute Lesbarkeit und dauerhafte Klebwirkung. Neben der Angabe des Wirkstoffes und des verwendeten Fertigarzneimittels sind weitere Angaben relevant. Zusätzliche Hinweise auf der Umverpackung hinsichtlich Lagerung und Anwendung können sinnvoll sein.

3.7. Lieferung

Für den innerbetrieblichen Transport der applikationsfertig hergestellten Zytostatikazubereitungen gelten die Technischen Regel für Gefahrstoffe TRGS 525. Hier wird gefordert, dass der Transport der hergestellten Zubereitungen in bruchsicheren, 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 für Herstellung, pharmazeutisches Controlling und Betreuung

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 Krebstherapie. 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. Pharmazeutisch-Onkologische Kompetenzfelder

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)

- Abfallvermeidung
- Abfallverwertung
- Abfallentsorgung

Die Entsorgung hat so zu erfolgen, dass

- die Gesundheit und das Wohl des Menschen
- die Umwelt (Luft, Wasser, Boden, Tiere, Pflanzen und Landschaft) und
- die öffentliche Sicherheit und Ordnung nicht gefährdet werden.

Gefährliche Abfälle sowie mit diesen kontaminierte Gegenstände werden

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

Grundsätzlich sind Zytostatika-haltige Abfälle besonders überwachungsbedürftiger Abfall (Sondermüll). Die Sammlung sollte in speziellen Tonnen erfolgen, die nach dem Befüllen luftdicht verschlossen werden können. Zytostatika-haltige Abfälle unterliegen der Gefahrgutverordnung Straße und Eisenbahn (GGVSE). Die jeweiligen nationalen und regionalen Bestimmungen sind einzuhalten.

Der Umgang mit Zytostatika-haltigen Abfällen soll in einer Betriebsanweisung festgelegt werden.

4.2. Dekontamination

Eine arbeitsplatzbezogene Betriebsanweisung muss für das Vorgehen bei Verschüttungen vorhanden sein. Sie ist aus einer Gefährdungsanalyse abzuleiten. In dieser Anweisung ist die genaue Vorgehensweise von der Reinigung bis zur Entsorgung zu beschreiben, um Schaden von Personen und Umwelt abzuhalten. Ein Bestandteil ist die Festlegung und das Vorhandensein eines Reinigungssets, auch Spill-Kit genannt. Dieses Spill-Kit sollte in allen Bereichen zugänglich sein, in denen mit Zytostatika umgegangen wird. Die Apotheke als zentrale Einrichtung kann dieses sicherstellen.

Das Spill-Kit enthält u. a.:

- Gebrauchsanweisung
- Markierungsmaterial
- Einweg-Overall
- Überschuhe
- Atemschutzmaske (P3)
- 3 Paar Schutzhandschuhe
- Schutzbrille, mit Seitenschutz und über persönlicher Sehbrille tragbar
- Einmaltücher
- Warnhinweis
- Hilfsmittel zum Aufnehmen von Glasbruch
- Abfallsäcke
- Formular zur Dokumentation eines Unfalls

Das Beseitigen und die Entsorgung von verschütteten Zytostatika darf nur von unterwiesenem Personal durchgeführt werden. Für die Vorgehensweise nach unbeabsichtigter Freisetzung ist eine Gefährdungsanalyse zu erstellen, aufgrund dieser Erkenntnisse ist eine Betriebsanweisung zu erstellen und die Vorgehensweise regelmäßig mindestens einmal jährlich zu unterweisen und zu trainieren.

4.3. Paravasate

Ein unbeabsichtigtes Austreten von Zytostatika mit nekrotisierender Potenz in umliegendes Gewebe stellt eine ernstzunehmende Komplikation der intravenösen Zytostatika-Therapie dar.,

Die Kenntnis der Risikofaktoren und von vorbeugenden Maßnahmen ist bei der Durchführung einer Zytostatika-Therapie unbedingt notwendig. Kommt es jedoch zu einer Paravasation, muss diese sofort erkannt und behandelt werden.

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

Ein Set zur Sofortbehandlung von Paravasaten sollte, angepasst an die Behandlungsempfehlungen, alle benötigten Materialien und Medikamente enthalten und an einem gut zugänglichen Ort auf der Station bzw. der onkologisch therapierenden Einrichtung vorhanden sein.

4.4. Chrono-Onkologie

Die Chrono-Onkologie ist eine Behandlungsmethode, bei der man die vorgegebenen biologischen Rhythmen des Menschen in Relation zum Applikationszeitpunkt der Zytostatika setzt, mit dem therapeutischen Ziel einer Verbesserung der Bioverfügbarkeit bzw. Wirksamkeit von Zytostatika bei gleichzeitiger Reduktion der Nebenwirkungsrate. Die Erkenntnisse auf dem Gebiet der Chrono-Onkologie, soweit klinische 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 und in der Arztpraxis

Im stationären Bereich sind im Wesentlichen Pflegenden 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 im häuslichen Bereich

Immer mehr zytostatische Therapieregime verlangen die kontinuierliche Applikation eines Wirkstoffes über einen Zeitraum von 24 h bis hin zu mehreren Tagen, die auch zunehmend im ambulanten Bereich durchgeführt werden.

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.

4.7. Management klinischer Prüfungen in der Onkologie

Durch seine Mitwirkung an klinischen Prüfungen in der Onkologie leistet der Pharmazeut einen wichtigen Beitrag zur Sicherung der Qualität des Prüfearzneimittels und damit der in der Klinischen Prüfung erhobenen Daten.

Er ist verantwortlich für die korrekte Annahme, Lagerung, Rekonstitution (bzw. Herstellung), Abgabe und Vernichtung des Prüfearzneimittels, die er auf Grundlage der geltenden rechtlichen Vorschriften durchzuführen und zu dokumentieren hat.

4.8. 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 sowie der jeweils gültigen Entsorgungsbestimmungen (siehe 4.1 „Entsorgung“).

4.9. Forschung und Entwicklung

Forschung und Entwicklung sollten in der Onkologie bevorzugt multiprofessionell durchgeführt werden. Pharmazeutisch-onkologischer Service leistet 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 entsprechend Forschungsgebiet hervorgegangenen Leitlinien eingehalten werden.

Eine geeignete und fokussierte Fragestellung muss vor der Studie in schriftlicher Form aufgestellt werden. Alle Forschungsaktivitäten einschließlich der Rationale müssen vollständig dokumentiert werden. Die erforderlichen Ressourcen sowie deren effiziente Nutzung müssen in voraus ermittelt werden. Zur Qualitätssicherung sind angemessene, standardisierte Methoden und Vorgehensweisen zu verwenden.

Essenziell ist die Vertraulichkeit der klinischen Forschungsdaten. Die Dokumentation der Ergebnisse muss in entsprechender Form erfolgen und gemeinsam mit den entsprechenden Originaldokumenten sicher und wiederauffindbar 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 Autorenschaft 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 dem Sponsor über die geistigen Eigentumsrechte abgeschlossen werden.

5. Pharmazeutische Betreuung des Patienten

Das Team der Apotheke arbeitet dienstleistungsorientiert an der Umsetzung von pharmazeutischer Beratung und Betreuung in die Praxis.

Im Rahmen des pharmazeutisch-onkologischen Service gilt es, den direkten Kontakt zu den mit Arzneimitteln und Infusionslösungen zu versorgenden Patienten zu suchen.

Die Entfaltung der patientenorientierten Dienstleistung geschieht unter Berücksichtigung der Besonderheiten im stationären und ambulanten Bereich. Die Informationsvermittlung ist auf dem direkten Weg mit Patientenkontakt oder auf indirektem Weg über Erstellung und Weitergabe von Informationsmaterial für die Patienten möglich. Daneben führt die Apotheke die fachliche Beratung der behandelnden Ärzte und zuständigen Pflegekräfte durch. Gerade diese Tätigkeiten sind Bestandteil einer patientenorientierten onkologischen Pharmazie für Krebspatienten.

Zur Umsetzung von Beratungs- und Betreuungsleistungen bedarf es einer strukturierten Vorgehensweise der Mitarbeiter der Zytostatika-Abteilung in Zusammenarbeit mit der Offizin oder den auf Station tätigen Pharmazeuten. Eine Voraussetzung der Durchführung von therapiebegleitender Beratung und Betreuung ist die Übermittlung relevanter Daten durch den zuständigen Arzt (siehe hierzu Punkt 3.5.1 Verschreibung und Plausibilitätsprüfung).

Die direkte Beratung und Betreuung erfolgt, wenn persönliche Patientenkontakte im Rahmen der Beratungsdienstleistung unter Berücksichtigung der rechtlichen Vorschriften (z.B. Apothekenbetriebsordnung) zeitnah angeboten werden.

5.1. Erstellen eines Betreuungsplanes

Der Betreuungsplan ist als wichtiges Hilfsmittel im Rahmen der patientenbezogenen Betreuung anzusehen. Diese Vorgehensweise innerhalb der Beratung und Betreuung nimmt dabei die aufgetretenen Fragestellungen und Probleme des Patienten in den Fokus und ermöglicht eine ergebnisorientierte Durchführung.

Die Betreuungsinhalte werden, wenn möglich schriftlich fixiert und ermöglichen so eine Erfolgskontrolle mit Hilfe festgelegter Kontrollparameter.

Der erstellte bzw. vereinbarte Betreuungsplan bezieht die systematische Analyse aller arzneimittelbezogenen Fragestellungen im Rahmen der Therapie mit ein und erfolgt nach dem multidisziplinär anerkannten und weitverbreiteten SOAP-Schema:

S=subjektiv: subjektive Beschwerden und Probleme des Patienten werden geschildert oder erfragt und anschließend dokumentiert.

O=objektiv: feststellbare und messbare, objektive Parameter und Symptome werden ermittelt und dokumentiert.

A=Assessment: die objektiven und subjektiven Inhalte werden systematisch nach Stand des Wissens analysiert und verschiedenen Lösungsweg aufgezeigt und erörtert.

P=Plan: ein Betreuungsplan mit definierten Therapiezielen wird nach vorausgehender Einschätzung erstellt und erforderliche Massnahmen genau festgelegt.

In sinnvollen Zeitabständen wird unter Zuhilfenahme der geeigneten Parameter und Symptome das Erreichen der Ziele überprüft und die Ergebnisse schriftlich festgehalten.

Die Dokumentation und Auswertung des Betreuungsplanes nach SOAP ist auch geeignet um im Rahmen von Teambesprechung und Fort- und Weiterbildung Patientenbeispiele zur Optimierung der Betreuung und multidisziplinärer Zusammenarbeit zu präsentieren und zu besprechen.

5.2. Supportivtherapie

5.2.1. Antiemetische Supportivtherapie

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 sollten folgende Punkte berücksichtigt werden:

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

Die Umsetzung der ausgewählten Therapie sollte durch

- Zusammenarbeit von Patient, Arzt, Apotheker und anderen Beteiligten
- Concordance 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

Haarzellen sind sehr teilungsaktiv und werden bei Verabreichung von Zytostatika geschädigt, dies hat folgende Auswirkungen:

- Bei mäßiger Schädigung stellen ein Teil der Haarfollikel ihr Wachstum früher ein, gehen nach kurzer Übergangsphase in die Ruhephase über und fallen nach zwei bis vier Monaten mehr oder weniger gleichzeitig aus.
- Bei sehr starker Schädigung werden die Haare schlecht gebildet, so dass diese vorzeitig abbrechen. Der Haarausfall beginnt bereits zwei Wochen nach Applikation der Chemotherapie. Es fallen dann alle Haare innerhalb weniger Wochen aus, mit Ausnahme der in der Ruhephase befindlichen Haare.

5.2.4. Management der Mukositis

Die Entzündung der Schleimhäute – Mukositis - wird je nach Lokalisation Stomatitis, Ösophagitis, Zystitis usw. genannt. Sie ist eine häufige, unter Chemotherapie und Radiatio auftretende Nebenwirkung im Rahmen der Behandlung von Tumorpatienten. Die Schleimhautläsionen können äußerst schmerzhaft sein und die Lebensqualität von Tumorpatienten erheblich beeinträchtigen.

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

5.2.5. Management der Diarrhö

Die Diarrhö ist eine ernstzunehmende Komplikation bei der Behandlung von Tumorerkrankungen. Sie kann als Nebenwirkung bestimmter zytostatischer Therapien oder einer Radiatio auftreten. Der Apotheker erarbeitet Vorschläge für die Prophylaxe und Therapie der Diarrhö einzelner Patienten und erstellt in Kooperation mit dem onkologischen Team Empfehlungen im Rahmen der Qualitätssicherung.

5.2.6. Ernährungstherapie

Abhängig von der Art der onkologischen Erkrankung erleiden nahezu alle Patienten durch die Erkrankung selbst oder durch die Therapie eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Mangelernährung. Zusätzlich zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustands führt diese 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, eine veränderte Nahrungstoleranz und den erhöhten Nährstoffbedarf verdeutlichen und in Zusammenarbeit mit ihm, dem Arzt und anderen Beteiligten mögliche Anpassungen der Essgewohnheiten aufzeigen.

Die Bereitstellung von Informationsmaterial und Handlungsanweisungen ist sinnvoll.

5.2.7. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Haut

Der Apotheker sollte in der Lage sein, unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Haut einzuordnen und Vorschläge für eine Behandlung anzubieten. Eine wichtige Beratungsaufgabe kommt der Prophylaxe von Arzneimittelreaktionen an der Haut zu.

5.2.8. Fatigue

Fatigue ist die am häufigsten auftretende und einschränkende Nebenwirkung bei Krebspatienten. Fatigue nimmt sowohl auf physische als auch psychosoziale Funktionen Einfluss und beeinträchtigt ganz wesentlich die Lebensqualität des Patienten. Fatigue geht zudem mit Komorbiditäten und dem Auftreten und Schwere anderer Symptome wie Schmerz, Schlaflosigkeit, Depression, Angst und Diarrhoe. Risikofaktoren sind u. a. weibliches Geschlecht und Alter. Der zugrundeliegende Entstehungsmechanismus ist bis heute weitgehend ungeklärt, ebenso wie es bis heute keine generelle Therapieempfehlung zur Linderung der Symptome gibt, auch wenn die Therapie von Co-Symptomen und leichte körperliche Betätigung zur Besserung beitragen kann. Das multidimensionale Symptom der Fatigue nimmt somit einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die Lebensqualität sowie berufliche und ökonomische Aspekte.

5.2.9. Tumorbedingte Osteoporose

Tumorpatienten erkranken häufiger an Osteoporose als gleichaltrige Patienten ohne Krebserkrankung. Die Tumorerkrankung und deren Therapie stören das Gleichgewicht aus Knochenaufbau und -abbau und verursachen so eine vermehrte Knochenresorption. Da onkologischen Patienten immer erfolgreicher behandelt werden können und längere Überlebenszeiten haben, gewinnt die Osteoporose als Langzeitkomplikationen an Bedeutung. Eine Veränderung der Lebensweise mit gesunder Ernährung, körperlicher Aktivität und einer Supplementierung mit Calcium und Vitamin D, können den Knochenverlust verlangsamen. Ein adäquates Screening, regelmäßige Knochendichte-Messungen und eine frühe Einleitung einer geeigneten Therapie helfen ebenfalls eine Abnahme der Knochendichte und der Knochenqualität zu vermeiden und die Lebensqualität betroffener Patienten erheblich zu verbessern.

5.2.10. Thromboseprophylaxe und Behandlung im Rahmen von Tumorerkrankungen

Seit langem ist bekannt, dass Krebspatienten ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen haben. Neben der Art der malignen Grunderkrankung spielen auch spezifische Krebstherapien wie Operation, Hormon- oder Chemotherapie in der Pathophysiologie der tumorassoziierten venösen Thromboembolie (VTE) eine bedeutende Rolle. Da eine VTE die Überlebenswahrscheinlichkeit von Krebspatienten signifikant verringert, ist eine adäquate

Primärprophylaxe bzw. Therapie und Sekundärprophylaxe entscheidend. Klinische Studien haben gezeigt, dass in der medikamentösen Therapie der tumorassoziierten VTE eine Langzeitbehandlung mit niedermolekularem Heparin (NMH) einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten überlegen ist. Welche Krebspatienten am meisten von einer primären Thromboseprophylaxe mit einem NMH profitieren, ist dagegen noch nicht abschließend geklärt. Für einige Patientengruppen mit speziellen Risikofaktoren, wie z.B. hospitalisierte Tumorpatienten, sind Empfehlungen zur Primärprophylaxe ausgesprochen worden.

5.2.11. Prophylaxe und Therapie des Tumorlysesyndroms

Das Tumorlysesyndrom (TLS) beschreibt eine durch schnellen Tumorzellzerfall ausgelöste metabolische Entgleisung mit massiver Freisetzung intrazellulären Materials in einem kurzen Zeitraum. Ein TLS ist eine durch akutes Nierenversagen oder Herzrhythmusstörungen potenziell lebensbedrohliche Komplikation der Tumortherapie.

5.2.12. Adhärenz bei oralen Zytostatika

Die orale Zytostatikatherapie hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Viele Patienten müssen diese Arzneimittel über mehrere Wochen bis Monate, zum Teil über Jahre einnehmen. Dies erfordert von dem Patienten eine hohe Therapietreue und Therapieverständnis, um den gewünschten therapeutischen Effekt zu erreichen.

Die Adhärenz wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst und durch die Zusammenarbeit in einem multiprofessionellen Team verbessert. Der Apotheker soll in diese Aufgabe mit eingebunden sein, um so den Patienten durch Beratung, verständliche Informationen und/oder Medikamentenpläne, zu unterstützen.

5.3. Unkonventionelle Mittel

Die onkologisch tätige und beratende Apotheke erteilt auch Auskunft über komplementäre und alternative Mittel in der Behandlung von Menschen mit Krebs und führt auf Anfrage eine Beratung zu unkonventionellen Mitteln durch.

Es handelt sich dabei um Mittel oder Verfahren, die von der Schulmedizin nicht vollends anerkannt sind, deren wissenschaftliche Überprüfung aber nach den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin/ Pharmazie 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 und aus ethischen Gründen vorgenommen werden.

Eventuelle Wechselwirkungen mit bestehenden Therapieregimen sind zu überprüfen und nach Stand des Wissens auszuschließen.

Es ist die Aufgabe des Apothekers, Patienten „die noch etwas für sich tun wollen“ ernst zu nehmen, den Beratungswunsch also aufzugreifen und auf die Wichtigkeit der schulmedizinischen Behandlung hinzuweisen und den Wunsch nach alternativen Mitteln zu hinterfragen.

5.3.1. Homöopathika

Homöopathie ist eine **ganzheitliche** Heilweise, die vor etwa 200 Jahren von dem Arzt Samuel Hahnemann begründet wurde.

Nach dem **Ähnlichkeitsprinzip** „Similia similibus curentur“ wird ein **potenziertes** (= ein nach besonderen Vorschriften verdünntes und verschütteltes) Mittel verabreicht, das beim Gesunden ein dem Zustand des Patienten möglichst ähnliches Krankheitsbild hervorrufen würde (Simillimum).

Die Krankheitssymptome des Patienten werden als Ausdruck seiner verstimzten **Lebenskraft** angesehen. Dabei sind nicht nur die körperlichen Beschwerden, sondern insbesondere auch die emotionale, seelische und geistige Verfassung des Patienten und vor allem ungewöhnliche („eigenheitliche“) Symptome entscheidend für die Auswahl des passenden homöopathischen Mittels und die Beurteilung des Heilungsverlaufs.

Die Gabe des potenzierten Mittels bringt die Lebenskraft wieder ins Gleichgewicht und aktiviert so die körpereigenen **Selbtheilungskräfte**, Beschwerden auf allen Ebenen zu überwinden.

Homöopathie ist eine **energetische** Heilweise und der Wirkungsmechanismus mit derzeit verfügbaren Methoden nicht nachweisbar.

Für manche Menschen ist es nicht vorstellbar, dass ein homöopathisches Mittel in einer Potenz wirken kann, in der rein rechnerisch kein Molekül der Ausgangssubstanz mehr vorhanden ist. Nur wer sich an diesem Punkt von der Vorstellung einer Wirkung auf ausschließlich stofflicher Basis löst, kann Homöopathie akzeptieren.

Bei der so genannten „**Klassischen Homöopathie**“, in der das Simillimum (s.o.) als Einzelmittel gegeben wird, unterscheidet man

- die **Konstitutionsbehandlung**:

Der Homöopath (Arzt oder Heilpraktiker) erfasst in einer umfassenden (mehrständigen) **Erstanamnese** und nachfolgenden Ausarbeitung die verschiedenen Beschwerden des Patienten in ihrer Gesamtheit. Er gibt ein Mittel in der geeigneten Potenz (bei Hochpotenzen meist nur als einmalige Gabe). Die Reaktion des Patienten auf geistiger, emotionaler und körperlicher Ebene (= Wirkung des Mittels) wird in Folgesitzungen evaluiert und der Heilungsverlauf weiter homöopathisch unterstützt.

- die **Akutbehandlung**:

Bei der Behandlung akuter Krankheiten ist die Anamnese sehr viel kürzer und es kommt ein für die jeweilige Krankheit bewährtes, häufig verordnetes homöopathisches Mittel zum Einsatz. Dieses Vorgehen ist auch in vielen Selbsthilfe-Ratgebern beschrieben.

Davon abzugrenzen ist die „**Komplexhomöopathie**“. Hier werden verschiedene gängige niedrig potenzierte Akutmittel gemischt. Die Anwendung erfolgt nach üblicher schulmedizinischer Indikation in häufigen Gaben.

5.3.2. Anthroposophische Arzneimittel

Anthroposophie bedeutet übersetzt Menschenweisheit und geht auf Rudolf Steiner (1861-1925) zurück. Es handelt sich um eine Weltanschauung, die die Geistwelt und die Gefühlswelt des Menschen mit einschließt. Sie widmet sich den Bewusstseinszuständen (Wachen, Schlafen, Träumen), den Lebenszuständen (Empfindungen) und der äußeren Form (physische Sichtbarkeit) des Menschen. Diese Dreigliederung finden wir in allen Wirkungsbereichen der Anthroposophie wieder, wie in der Waldorfpädagogik, in der Heilpädagogik, in der biologisch-dynamischen Landwirtschaft, der Bewegungskunst Eurythmie, der Religionsgemeinschaft Christengemeinschaft, im Finanzwesen, im sozialen Bereich und in der anthroposophischen Medizin.

Bei den Arzneimitteln handelt es sich um Kompositionsmittel. Sie beinhalten verschiedene Wirkstoffe, die auf die Funktionssysteme (Dreigliederung) oder auf die Organisationssysteme (Wesensglieder) wirken, welche mittels einem pharmazeutischen Prozess miteinander verbunden werden. Im Gegensatz dazu wirken Allopathika nur auf den physischen Leib.