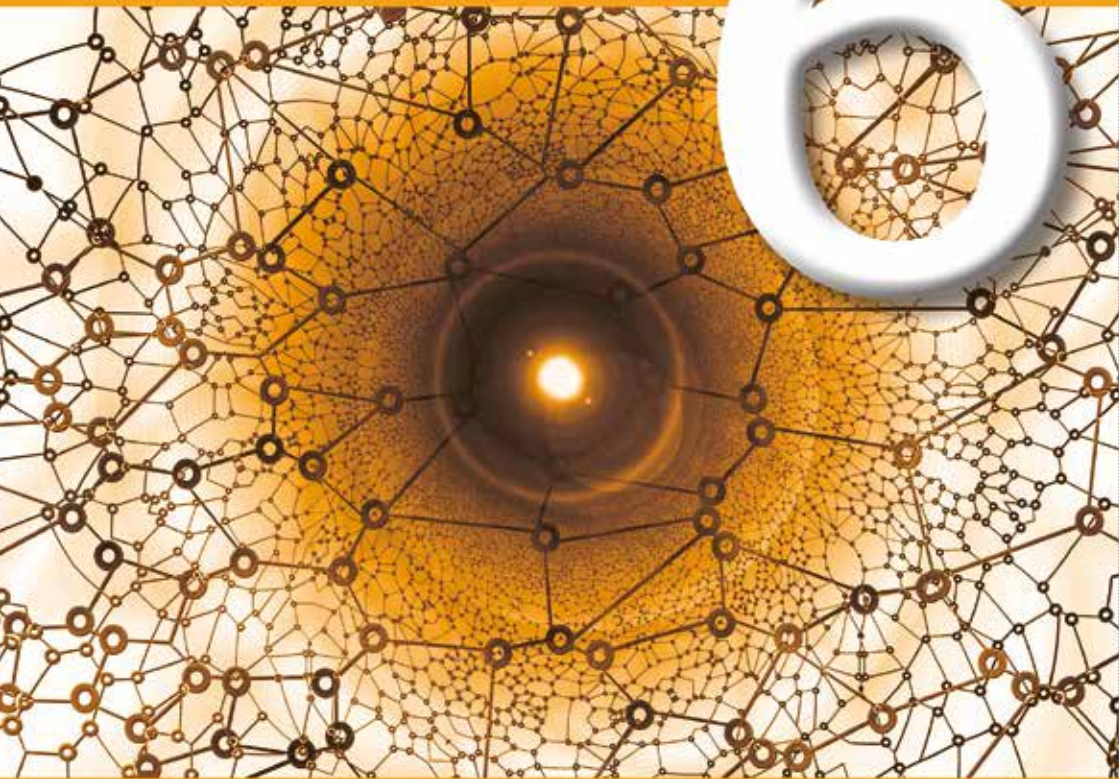


# Quapos

Qualitätsstandards für den  
pharmazeutisch-onkologischen  
Service (QuapoS)

# 6



## QUAPOS 2018

Qualitätsstandard für den  
pharmazeutisch-onkologischen  
Service

in Zusammenarbeit mit ESOP

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. QUALITÄTSSICHERUNG</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1.</b> Qualitätsmanagement für den pharmazeutisch-onkologischen Service .....	8
<b>1.2.</b> Risikomanagement .....	8
<b>2. PERSONAL</b> .....	<b>9</b>
<b>2.1.</b> Personen mit Umgang mit Tumorthapeutika .....	9
<b>2.2.</b> Personen in der Herstellung .....	9
<b>2.3.</b> Personen in der Patientenbetreuung .....	10
<b>2.4.</b> Gefährdungsbeurteilung, Betriebsanweisung und Unterweisungen .....	10
<b>2.5.</b> Dauerarbeitsplätze .....	11
<b>2.6.</b> Arbeitsmedizinische Vorsorge .....	11
<b>2.7.</b> Aus-, Fort- und Weiterbildung der Mitarbeiter/innen .....	12
<b>2.7.1.</b> Ausbildung neuer Mitarbeiter/innen .....	13
<b>2.7.2.</b> Fort- und Weiterbildung der Mitarbeiter/innen .....	13
<b>3. ZENTRALE ABTEILUNG ZUR HERSTELLUNG VON TUMORTHERAPEUTIKA</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1.</b> Räume und Ausstattung .....	14
<b>3.1.1.</b> Räume .....	14
<b>3.1.1.1.</b> Warenannahme .....	15
<b>3.1.1.2.</b> Dokumentationbereich .....	15
<b>3.1.1.3.</b> Schleuse(n) .....	15
<b>3.1.1.4.</b> Vorbereitung-/Aufbewahrungsbereich .....	15
<b>3.1.1.5.</b> Herstellungsbereich .....	15
<b>3.1.1.6.</b> Kontroll- und Auslieferungsbereich .....	15
<b>3.2.</b> Raumlufttechnische Anlagen, Sicherheitswerkbänke für Zytostatika und Isolatoren .....	16
<b>3.2.1.</b> Monitoring der Räume und der Einrichtung .....	16
<b>3.3.</b> Klassifizierung der Herstellung nach CMR Risiko .....	16

<b>4. HERSTELLUNG</b> .....	<b>17</b>
<b>4.1.</b> Anforderungen an die pharmazeutische Industrie .....	17
<b>4.1.1.</b> Warenannahme .....	17
<b>4.1.2.</b> Rücksendung an den Hersteller/Grosshändler .....	17
<b>4.2.</b> Persönliche Schutzausrüstung (PSA) .....	17
<b>4.2.1.</b> Schutzkleidung .....	18
<b>4.2.2.</b> Einmalhandschuhe zum Schutz bei der Herstellung .....	18
<b>4.2.3.</b> Mundschutz/Atemschutz; Haar-, Bartschutz; Schutzbrille; (Über-)Schuhe .....	18
<b>4.2.4.</b> An- und Ablegen der PSA .....	19
<b>4.3.</b> Technische Hilfsmittel .....	19
<b>4.3.1.</b> Technische Hilfsmittel für die Herstellung von Tumorthapeutika .....	19
<b>4.3.2.</b> Technische Hilfsmittel für die Applikation .....	19
<b>4.4.</b> Aseptische Arbeitstechnik .....	19
<b>4.4.1.</b> Maßnahmen zur Vermeidung von partikulärer und mikrobieller Kontamination .....	20
<b>4.4.2.</b> Validierung .....	20
<b>4.4.2.1.</b> Validierung der aseptischen Arbeitstechnik .....	20
<b>4.4.2.2.</b> Oberflächenmonitoring .....	21
<b>4.4.2.3.</b> Partikelmonitoring .....	21
<b>4.5.</b> Anforderung applikationsfertiger Tumorthapeutika .....	21
<b>4.5.1.</b> Anforderungen an die Verschreibung und Plausibilitätsprüfung .....	21
<b>4.5.2.</b> Stabilität der hergestellten Lösungen .....	22
<b>4.5.3.</b> Dosisanpassungen .....	22
<b>4.5.3.1.</b> Dosismodifikation bei eingeschränkter Nierenfunktion .....	23
<b>4.5.3.2.</b> Dosismodifikation bei eingeschränkter Leberfunktion .....	23
<b>4.5.3.3.</b> Dosismodifikation bei Blutbildveränderungen .....	23
<b>4.5.3.4.</b> Tumorthherapie in der Schwangerschaft .....	23

4.5.3.5. Therapeutisches Drug Monitoring, Pharmakogenomik und personalisiertes Medikationsmanagement .....	23
4.6. Herstellung .....	24
4.6.1. Herstellungsanweisung .....	24
4.6.2. Aseptischer Herstellungsgang .....	24
4.6.3. Herstellung oraler Applikationsformen .....	24
4.6.4. Kennzeichnung .....	25
4.6.5. Dokumentation und Freigabe der Herstellung .....	25
4.7. Lieferung .....	26
4.8. Taxierung .....	26
4.9. Informationsquellen .....	26
<b>5. DIE APOTHEKE ALS KOORDINATIONSZENTRUM .....</b>	<b>27</b>
5.1. Abfallentsorgung .....	27
5.2. Dekontamination nach Freisetzung und/oder Verschüttung .....	28
5.3. Umgang mit Zytostatika auf der Station und in der Arztpraxis .....	28
5.4. Umgang mit Zytostatika im häuslichen Bereich .....	28
5.5. Handhabung von Arzneimitteln mit besonderem Applikationswegen .....	29
5.5.1. Umgang mit oralen Tumorthapeutika .....	29
5.5.2. Intrathekal Applikation .....	29
5.5.3. Infusionspumpen .....	30
5.5.4. Andere Instillationen (z. B. TACE, HIPEC, intravesikal) .....	30
5.6. Paravasate (Extravate) .....	30
5.7. Umgang mit Ausscheidungen .....	30
5.8. Forschung und Entwicklung .....	31
5.8.1. Management klinischer Prüfungen in der Onkologie .....	31

<b>6. PHARMAZEUTISCHE BETREUUNG .....</b>	<b>32</b>
6.1. Erstellen eines Betreuungsplanes .....	32
6.2. Chrono-Onkologie .....	33
6.3. Arzneimittel-Arzneimittel- und Arzneimittel-Nahrungsmittel-Interaktionen .....	33
6.4. Supportive Therapie .....	34
6.4.1. Antiemetische Supportivtherapie .....	34
6.4.2. Management der Schmerztherapie .....	34
6.4.3. Alopezie .....	34
6.4.4. Mukositis .....	35
6.4.5. Management der Diarrhö .....	35
6.4.6. Ernährungsberatung und -therapie .....	35
6.4.7. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Haut .....	36
6.4.8. Fatigue .....	36
6.4.9. Tumobedingte Osteoporose .....	36
6.4.10. Thromboseprophylaxe und Behandlung im Rahmen von Tumorerkrankungen .....	36
6.4.11. Prophylaxe und Therapie des Tumorlysesyndroms .....	37
6.4.12. Stressmanagement .....	37
6.5. Adhärenz bei oralen Zytostatika .....	37
6.6. Unkonventionelle Mittel in der Krebstherapie .....	37
<b>HERAUSGEBER .....</b>	<b>38</b>

# 1. QUALITÄTSSICHERUNG

## 1.1. QUALITÄTSMANAGEMENT FÜR DEN PHARMAZEUTISCH-ONKOLOGISCHEN SERVICE

Das in Apotheken, in denen applikationsfertige Parenteralia hergestellt und/oder Tumorpatienten bzw. onkologische Einrichtungen beraten und betreut werden, 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 sowie Leitlinien der Fachgesellschaften 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 pharmazeutische Betreuung von Krebspatienten weiter zu entwickeln,
- die Arzneimittelsicherheit, auch unter dem Aspekt des Anwender- und Patientenschutzes, zu erhöhen sowie
- das bestehende Qualitätsmanagementsystem aufrechtzuerhalten.

In das QM-System sind alle Aspekte eingeschlossen, die für eine gleichbleibend hohe Qualität der ordnungsgemäßen pharmazeutisch-onkologischen Versorgung der Patienten erforderlich sind.

## 1.2. RISIKOMANAGEMENT

Das Qualitätsmanagement stellt die Grundlage zur sicheren Beherrschung der Prozesse in Apotheken dar, in denen applikationsfertige Parenteralia hergestellt und/oder Tumorpatienten bzw. onkologische Einrichtungen beraten und betreut werden.

Basierend auf Risikoanalysen in der Apotheke schließt sich der verantwortungsbewusste Umgang mit Restrisiken an. Die Prozesse werden fortlaufend analysiert, Risiken identifiziert und bewertet sowie Lösungen für eine risiko-beherrschende Arzneimittelherstellung und/oder pharmazeutische Betreuung gefunden.

# 2. PERSONAL

## 2.1. PERSONEN MIT UMGANG MIT TUMORTHERAPEUTIKA

Als Minimalanforderung ist zu betrachten, dass alle Personen, die Umgang mit Tumortheraeutika haben, in der Lage sind die lokalen gesetzlichen Anforderungen zu verstehen.

Zu den Personen mit Umgang mit Zytostatika (Lagerung, Herstellung, Verteilung, Unit Dose-Verpackung), die im direkten Verantwortungsbereich der Apotheke tätig sind, zählen:

### Pharmazeutisches Personal wie z. B.

- Apotheker/innen sowie Personen, die sich in der Ausbildung zum Apothekerberuf befinden
- PTA sowie Personen, die sich in der Ausbildung zum PTA-Beruf befinden
- Personen in der Assistenz und entsprechend in der Ausbildung
- Pharmazieingenieure/innen

### Nichtpharmazeutisches Personal wie z. B.

- Unterstützendes Personal
- Andere Berufe in der Apotheke
- Personen im Verkauf
- Personen im Reinigungsdienst
- Personen im Transportdienst

## 2.2. PERSONEN IN DER HERSTELLUNG

Mit der Herstellung und Qualitätskontrolle applikationsfertiger Zytostatikailösungen darf nur pharmazeutisches Personal beauftragt werden.

Diese Mitarbeiter müssen ausreichend in aseptischer Arbeitstechnik ausgebildet, geschult und im Umgang mit Gefahrstoffen unterwiesen sein, bevor sie diese Tätigkeit aufnehmen.

Die Personen müssen mit dem Qualitätsmanagementsystem vertraut und an der Weiterentwicklung beteiligt sein.

### 2.3. PERSONEN IN DER PATIENTENBETREUUNG

- Apotheker/innen sowie Personen, die sich in der Ausbildung zum Apothekerberuf befinden
- PTA sowie Personen, die sich in der Ausbildung zum PTA-Beruf befinden
- Personen in der Assistenz und entsprechend in der Ausbildung

### 2.4. GEFÄHRDUNGSBEURTEILUNG, BETRIEBSANWEISUNG UND UNTERWEISUNGEN

Vor der Aufnahme der Tätigkeit in der Zytostatikaherstellung muss eine dokumentierte Gefährdungsbeurteilung 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 rechtlichen Anforderungen in der EU (z. B. Gefahrstoffrecht) und/oder lokalen Regularien unterwiesen werden.

Die Unterweisung muss auf die verschiedenen Berufsgruppen zugeschnitten sein. Sie umfasst in Abhängigkeit der gestellten Anforderungen u. a. folgende Punkte:

- Arzneimittelwirkungen bei Unfälle
- Sacherechter Umgang mit Gefahrstoffe (Zytostatika, latex usw.)
- Gefahren und Schutzmaßnahmen
- Aseptische Arbeitstechnik
- Entsorgung von kontaminierten Materialien und Geräten sowie Zytostatikaresten
- Arbeitsmedizinische Vorsorge
- Verhalten bei Unfällen

Die Unterweisungen müssen jährlich wiederholt und dokumentiert werden. Es ist eine schriftliche, arbeitsplatzbezogene Betriebsanweisung zu erstellen. Zytostatika werden ihren Eigenschaften entsprechend eingestuft und im Gefahrstoffverzeichnis der Apotheke geführt.

Dieses Verzeichnis ist bei wesentlichen Änderungen fortzuschreiben und mindestens einmal jährlich zu überprüfen. Bei Änderungen ist erneut eine Gefährdungsbeurteilung durchzuführen.

Unfälle müssen dokumentiert werden. Im Falle von Personenschäden muss der Unfall aufgezeichnet werden (kleinere Verletzungen, Arbeitsunfähigkeit

weniger als drei Tage) und/oder als Unfallanzeige dem gesetzlichen Unfallversicherungsträger angezeigt werden.

Es muss eine spezifische Gefährdungsbeurteilung unter Beachtung der EU Regularien 2007-13934 bezüglich der Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) erfolgen.

### 2.5. DAUERARBEITSPLÄTZE

Es muss ein für den Umfang der Herstellung ausreichend großer und gut eingearbeiteter Mitarbeiterstamm vorhanden sein. Dauerarbeitsplätze sollten im Bereich der zentralen Zytostatika-Herstellung vermieden und der Betrieb im Rotations-Prinzip organisiert werden. Die Anzahl der potentiell exponierten Personen auf ein Minimum zu reduzieren.

### 2.6. ARBEITSMEDIZINISCHE VORSORGE

Beschäftigte, die im Bereich der Zytostatikaherstellung tätig sind, haben kontinuierlich Umgang mit CMR-Arzneimitteln. Ihnen müssen regelmäßige arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen (mindestens einmal jährlich) mit Blick auf den spezifischen Arbeitsplatz angeboten werden. Hierzu gehören:

- Erstuntersuchung vor Aufnahme ihrer Tätigkeit (z. B. großes Blutbild, Röntgen-Thorax).
- Nachuntersuchungen während ihrer Tätigkeit im Abstand von 12 bis 24 Monaten.
- Untersuchungen auf Wunsch der Beschäftigten, wenn arbeitsbedingte Gesundheitsbeeinträchtigungen vermutet werden.

Begleitend zu den Kontrolluntersuchungen wird die Durchführung eines Biomonitorings empfohlen obwohl die Aussagekraft begrenzt ist.

Der Arbeitgeber muss die mögliche Exposition gegenüber Zytostatika in geeigneter Form dokumentieren. Die Dokumentation beinhaltet Art und Umfang der Zubereitungen in Bezug auf den einzelnen 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.

## 2.7. AUS-, FORT- UND WEITERBILDUNG DER MITARBEITER/INNEN

Es ist das Ziel der Aus-, Fort- und Weiterbildung der Mitarbeiter/innen werden theoretisches Wissen und praktische Fertigkeiten vermittelt.

### Theoretisches Wissen:

- Qualitäts- und Risikomanagement
- Nationale und regionale gesetzliche Grundlagen und Richtlinien
- Korrekter Umgang mit Gefahrstoffen in der Einrichtung
- Gefahren und Schutzmaßnahmen, Persönliche Schutzausrüstung und Entsorgung kontaminierten Materials
- Unfallverhütung und Verhalten bei Unfällen
- Gefahrstoffentsorgung
- Arzneistoffe und Applikationsformen
- Stabilitäten, Inkompatibilitäten
- Organisation der Herstellung
- Arbeiten in einem aseptischen Arbeitsbereich
- Technische Hilfsmittel zur Herstellung und Applikation von Tumortherapeutika
- Arzneimittelwirkungen, Pharmakologie
- Klinische Pharmazie
- Tumorerkrankungen und Therapieoptionen
- Auswirkungen von Dosisänderungen
- Management Klinischer Studien
- Qualitätskontrolllabor

### Praktisches Training:

- Aseptische Arbeitsweise und deren Überprüfung in Verknüpfung mit Simulation der Arbeitsschritte bei der Herstellung einer Applikationsform
- Umgang mit Einmalartikeln
- Simulation von und Verhalten bei Unfällen
- Umgang mit dem Dokumentationssystem
- Verpackung, Qualitätsmanagementsystem der Lieferung und Entsorgung
- Methoden zur Evaluation des Training
- Umgang mit dem Dekontaminationsset (Spill kit)
- Überprüfen der Verschreibung inklusive der parenteralen und oralen Arzneimittel

### Klinische Pharmazie:

- Simulation des Abgleichs der bestehenden Verordnungen und der Selbstmedikation an Schnittstellen, der pharmazeutischen Beratung, der Evaluation der Adhärenz

Mitarbeiter/innen mit Kontakt zu Krebspatientinnen und -patienten sowie ihren Angehörigen müssen geschult werden um den Bedürfnissen der zu Beratenden zu genügen und eine angemessene pharmazeutischen Betreuung zu ermöglichen. Dazu zählen u. a. das Wissen zu Krankheitsphasen bei Tumorpatienten und Einflussfaktoren auf die Lebensqualität der Patienten einschließlich psychosozialer Gegebenheiten und die Kommunikationfähigkeit.

#### 2.7.1. AUSBILDUNG NEUER MITARBEITER/INNEN

Das Einarbeiten von Mitarbeiter/innen in den Bereich der Zytostatikaherstellung 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 und sollte nach einem Einarbeitungsplan ablaufen.

Das Einarbeiten von Mitarbeitern mit Kontakt zu Krebspatientinnen und -patienten soll die spezifischen Bedürfnisse der onkologischen Patienten berücksichtigen, um eine individuelle pharmazeutische Betreuung zu ermöglichen.

#### 2.7.2. FORT- UND WEITERBILDUNG DER MITARBEITER/INNEN

Es ist das Ziel der Fort- und Weiterbildung den Kenntnisstand der Mitarbeiter/innen laufend auf dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik zu halten

Sowohl Mitarbeiter/innen in der Herstellung wie auch Mitarbeiter/innen in der pharmazeutischen Betreuung und Patientenberatung sollen 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 Fort- und Weiterbildung im onkologischen Umfeld wahrgenommen werden.

## 3. ZENTRALE ZYTOSTATIKA-ABTEILUNG

Die zentrale Zytostatika-Abteilung arbeitet mit dem Ziel, bei jedem Schritt des Umgangs mit Zytostatika eine hohe Qualität des Endprodukts sicherzustellen, einschließlich des Schutzes vor mikrobieller und partikulärer Kontamination. Gleichzeitig ist der Schutz des Apothekenpersonals, anderer Mitarbeiter im Gesundheitswesen, Patienten und Besuchern vor den CMR-Substanzen zu gewährleisten. Technische Kontrollen dienen als Schutzmaßnahme für die Umwelt.

Neben dem Vorteil der Standardisierung der Arbeitsabläufe ergeben sich aus der Zentralisierung wirtschaftliche Vorteile bezüglich des Personals, der Ausstattung und des Einsatzes der Arzneimittel.

Die Herstellung von CMR Arzneimitteln muss zentralisiert sein und unter der Verantwortung eines Apothekers nach nationalen Regularien erfolgen.

### 3.1. RÄUME UND AUSSTATTUNG

#### 3.1.1. RÄUME

Die zentrale Abteilung zur Herstellung von Tumorthérapeutika besteht aus den folgenden Bereichen:

- Warenannahme
- Dokumentationbereich
- Schleuse (mehrere falls notwendig)
- Vorbereitung/Aufbewahrungsbereich
- Herstellungsbereich
- Kontroll- und Auslieferungsbereich

Die Beschaffenheit und Organisation der Räume muss ein Arbeiten unter standardisierten Bedingungen für Sicherheit und aseptisches Arbeiten ermöglichen.

Die Struktur und Ausstattung der Räume ist so gestaltet, dass eine Kontamination mit Mikroorganismen, Partikeln und Gefahrstoffen auf ein Minimum reduziert wird.

Neben einer reinraumgeeigneten technischen Ausstattung ist die Einrichtung der Räume so vorzunehmen, dass ein optimaler Arbeitsprozess in der Vorbereitung, Herstellung und Dokumentation unterstützt wird.

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

#### 3.1.1.1. WARENANNAHME

Ein klar gekennzeichnete Bereich zum Aufnehmen und Überprüfen von Sendungen, der über den erforderlichen Lagerraum und den Arbeitsbereich zum Entsorgen von Primärverpackungen verfügt.

#### 3.1.1.2. DOKUMENTATIONBEREICH

Im Dokumentationsbereich werden Patientendaten und die Verordnungen entgegen genommen und überprüft sowie gegebenenfalls Etiketten für die herzustellenden Produkte vorbereitet.

#### 3.1.1.3. SCHLEUSEN

Das Reinigen der Hände, sowie das Anlegen der Schutzbekleidung findet in der (Personal-)Schleuse statt.

Separate Schleusen für Material und Personal sollten zum Einsatz kommen.

#### 3.1.1.4. VORBEREITUNGS-/AUFBEWAHRUNGSBEREICH

Im Vorbereitungs-/Aufbewahrungsbereich werden, die Fertigarzneimittel und Ausgangsmaterialien, die Schutzausrüstung und Hilfsmittel entsprechend den Regeln der Good Storage Practice aufbewahrt und für die Herstellung vorbereitet.

#### 3.1.1.5. HERSTELLUNGSBEREICH

Die Herstellung erfolgt in einem separaten Reinraumarbeitsbereich, der durch eine oder ggf. mehrer Schleusen von den weiteren Bereichen abgeteilt ist.

#### 3.1.1.6. KONTROLL- UND AUSLIEFERUNGSBEREICH

Das etikettierte Endprodukt wird im Bereich für Kontrolle und Auslieferung angenommen, überprüft und abgegeben.

### 3.2. RAUMLUFTTECHNISCHE ANLAGEN, SICHERHEITSWERKBÄNKE FÜR ZYTOSTATIKA UND ISOLATOREN

1. Es ist eine Sicherheitswerkbank für Zytostatika (SfZ) typgeprüft nach DIN 12980 zu verwenden. Seit 2016 sind Isolatoren für Zytostatika (IfZ) in die DIN 12980 aufgenommen und Anforderungen explizit beschrieben. SfZ sowie IfZ sind sachgemäß aufzustellen und zu betreiben. Eine Mikrobiologische Sicherheitswerkbank (biological safety cabinet BSC) kann entsprechend den Regularien des PIC/S guide for Preparation in healthcare establishments zum Einsatz kommen
2. Die Herstellung erfolgt in einem Arbeitsraum der Klasse A (innerhalb der SfZ oder BSC in einem Klasse B Raum). Ein Reinraum der Klasse C als Umgebung kann ausreichend sein, wenn der Prozess entsprechend validiert wurde. Beim Einsatz eines Isolators (A-Raum) ist eine Raumumgebung der Klasse D möglich.
3. Eine Fortluftanlage muss als weitere Sicherheitsmaßnahme grundsätzlich installiert sein.
4. Die Belüftungsanlage muss klimatisiert sein nach den Bedürfnissen des Personal und den gesetzlichen Regelungen sowie für den Ausgleich des Fortluftstroms geeignet und darf die Schutzfunktion der Sicherheitswerkbank nicht gefährden.

#### 3.2.1. MONITORING DER RÄUME UND EINRICHTUNG

Die Überwachung der Räume und der Einrichtung erfordert einen Monitoringplan mit angemessenen Überprüfungsintervallen.

Ein Monitoringprogramm ist für die kontrollierten Arbeitsbereiche für folgende Punkte zu etablieren:

- Mikrobiologische Kontamination und aktive Luftkeimsammlung
- Partikelzählung
- HEPA/ULPAfilter und deren Integrität
- Raumluftqualität und Luftaustausch/h
- Luftgeschwindigkeit und Druckdifferenzen

Die einzuhaltenden Spezifikationen hängen von der Klassifizierung der Räume und der Ausstattung ab.

### 3.3 KLASIFIZIERUNG DER HERSTELLUNG NACH CMR RISIKO

Die Einordnung der CMR Substanzen in der EU basiert auf der Erkenntnis, dass die verschiedenen CMR Arten eine Gesundheitsgefährdung für den Menschen darstellen. Weiter Referenzen sind das Globally Harmonized System (GHS) und die Material Safety Data Sheets (MSDS). Die nationalen Gesetzgebungen müssen in jedem Land eingehalten werden.

## 4. HERSTELLUNG

### 4.1. ANFORDERUNGEN AN DIE PHARMAZEUTISCHE INDUSTRIE

Die pharmazeutischen Unternehmen sind für seine Arzneimittel und die zu ihrer sicheren Anwendung vorliegenden Informationen verantwortlich. Das Fertigarzneimittel und seinen verschiedenen Verpackungsformen sollten eine sichere Anwendung gewährleisten. Die Lieferung aller Zytostatika sollten mit dem Symbol der „gelben Hand“ gekennzeichnet sein und getrennt von übrigen Waren erfolgen.

Die zur Verfügung gestellten Informationen zu den Arzneimitteln müssen alle notwendigen Bedürfnisse umfassend abdecken und so formuliert sein, dass die Lesbarkeit und Verständlichkeit zielgruppengerecht ist.

Die pharmazeutischen Unternehmen sind verantwortlich für eine kontinuierliche Versorgung der Patienten mit ihren Produkten

#### 4.1.1. WARENANNAHME

Die Warenannahme 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 sollte so schnell wie möglich ermittelt und abgestellt werden.

#### 4.1.2. RÜCKSENDUNG AN DEN HERSTELLER/GROSSHÄNDLER

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 dem Symbol der „gelben Hand“ zu kennzeichnen.

### 4.2. PERSÖNLICHE SCHUTZAUSRÜSTUNG (PSA)

Die Directive for Personal Protective Equipment (PPE 89/686/EEC) der EU sichert eine hohe Qualität der persönlichen Schutzausrüstung. Die PPE Guidelines Version 24.8.2017 sollen eine allgemein gültige Interpretation und Anwendung



der PPE Directive ermöglichen Die persönliche Schutzausrüstung entspricht den European Conformity (CE) Standards und ist in der Gefährdungsbeurteilung schriftlich festzulegen.

Das Personal trägt die nach der Gefährdungsbeurteilung für den entsprechenden Arbeitsbereich angemessene Schutzkleidung.

Die persönliche Schutzausrüstung besteht je nach Arbeitsbereich aus:

- Overall/Schutzkittel (ggf. in Kombination mit Stulpen)
- Schutzhandschuhen
- Mundschutz/Atemschutz
- Haar- und Bartschutz
- Schutzbrille
- Schuhe/Überschuhen

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

#### **4.2.1. SCHUTZKLEIDUNG**

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

#### **4.2.2. EINMALHANDSCHUHE ZUM SCHUTZ BEI DER HERSTELLUNG**

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

#### **4.2.3. MUNDSCHUTZ/ATEMSCHUTZ; HAAR-, BARTSCHUTZ; SCHUTZBRILLE; (ÜBER-)SCHUHE**

Es muss eine geeignete Kopfbedeckung, die den gesamten behaarten Bereich abdeckt, ein angemessener Mundschutz/Atemschutz, eine Schutzbrille und (Über-)Schuhe je nach Arbeits- und aufgabenbereich getragen werden. Die Schutzbekleidung ist routinemäßig sowie bei Kontamination zu wechseln.

#### **4.2.4. AN- UND ABLEGEN DER PSA**

Das richtige An- und Ablegen der Persönlichen Schutzausrüstung ist grundlegend für das sichere und aseptische Arbeiten mit Zytostatika. Hierdurch wird die Qualität des Produktes mit sichergestellt und das höchstmögliche Maß an persönlicher Sicherheit für alle beteiligten Personen geboten.

#### **4.3. TECHNISCHE HILFSMITTEL**

##### **4.3.1. TECHNISCHE HILFSMITTEL FÜR DIE HERSTELLUNG VON TUMORTHERAPEUTIKA**

Um einen Mindestsicherheitsstandard bei der Herstellung von Tumortheraeutika zu gewährleisten, müssen geeignete technische Hilfsmittel eingesetzt werden. Diese haben den Anforderungen der EU Gesetzgebung zu entsprechen wie z.B. den Regeln für Medizinprodukte. Zusätzlich ist die Eignung für spezielle Kriterien der Herstellung von Tumortheraeutika 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 berücksichtigt.

##### **4.3.2. 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 Licht- und vor Kontaminationsschutz, der Reduzierung des Paravasatrikos, der Vermeidung von Interaktionen und Verwechslungen und der zeitgerechten Verabreichung muss sowohl bei intravenöser als auch lokaler Applikation Rechnung getragen werden. Diese Aufgaben werden mit allen betroffenen Abteilungen koordiniert.

#### **4.4. 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.

#### 4.4.1. 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

- die Raum Klassifikation in Bezug auf Reinigung und Hygiene
- die Sicherheitswerkbank (Zytostatikasicherheitswerkbank, Mikrobiologische Sicherheitswerkbank oder Isolator)
- die Arbeitsmittel
- die Ausgangsmaterialien und
- 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.

#### 4.4.2. VALIDIERUNG

Um eine hohe Qualität im Herstellungsprozess und damit des Endprodukts zu erreichen, ist es notwendig den gesamten Prozess in seinen einzelnen Schritten bezüglich der mikrobiologischen und partikulären Kontamination sowie der Kontamination mit CMR-Substanzen zu validieren.

Dazu gehört die Überwachung der zytotoxischen und mikrobiellen Kontamination sowie der Partikel. Für die Ergebnisse der Partikel- und mikrobiologischen Überwachung sollen angemessene Warn- und Aktionsgrenzwerte festgelegt werden.

##### 4.4.2.1. VALIDIERUNG DER ASEPTISCHEN ARBEITSTECHNIK

Die Herstellung von Tumorthapeutika in einer Sicherheitswerkbank (Zytostatikasicherheitswerkbank, Mikrobiologische Sicherheitswerkbank oder Isolator) ist eine aseptische Arzneimittelherstellung, deren Herstellungsprozess validiert werden muss.

Die Anforderungen des Europäischen Arzneibuches an Parenteralia sind einzuhalten. Lokale Gesetzgebung und Richtlinien müssen eingehalten werden.

Alternativ zum Produkt können hergestellte Simulationen mit entsprechenden mikrobiologischen Verfahren auf die Abwesenheit von vermehrungsfähigen Keimen zur Validierung genutzt werden. Ein Testplan ist zu erstellen.

##### 4.4.2.2. OBERFLÄCHENMONITORING

Da die meisten Tumorthapeutika in Lösung nicht sichtbar sind, ist es notwendig ausreichende Reinigungsprozesse nicht nur im Falle einer versehentlichen Verschüttung sondern auch im täglichen Alltag zu etablieren. Daher ist es notwendig Herstellungs- und Verwaltungseinheiten in festgelegten Zeitintervallen aus verschiedenen Gründen wie z.B. einer Einschätzung des potentiellen Hautkontakts und der Gesundheitsrisiken zu überwachen. Die Anwendung von Wischproben stellt derzeit die Methode der Wahl zum Überwachen der Oberflächen bezüglich der Reinigungsmaßnahmen dar.

##### 4.4.2.3. PARTIKELMONITORING

Es existiert ein validierter Prozess zum Überwachen des Produktionsbereiches. Reineräume sollten routinemäßig, basierend auf der Risikoanalyse und der Raumklassifikation überprüft werden.

#### 4.5. ANFORDERUNG APPLIKATIONSFERTIGER TUMORTHERAPEUTIKA

##### 4.5.1. ANFORDERUNGEN AN DIE VERSCHREIBUNG UND PLAUSIBILITÄTSPRÜFUNG

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

Die Verschreibung enthält mindestens die folgenden Informationen:

- Patientename, Geschlecht, Geburtsdatum des Patienten und Identifikationscode
- Körpergewicht, Körpergröße und/oder Körperoberfläche
- anfordernde Station, Ambulanz oder Praxis
- Verordnetes Zytostatikum (INN-Name)
- Dosierung z. B. berechnet nach Körperoberfläche, Körpergewicht oder Absolutdosis
- die benötigte Dosierung - bei Reduktion der Dosierung bei eingeschränkter Organfunktion oder sonstigen Parametern, die eine Reduktion erfordern

- Applikationsweg und Dauer der Verabreichung
- Art und Volumen der Trägerlösung
- Diagnose
- Datum und/oder Tag und Zeitpunkt der Applikation falls das Therapieregim mehr als einen Tag umfasst
- Datum und Unterschrift des Arztes bzw. bei elektronischer Anforderung
- eindeutige Identifizierung des bestellenden Arztes durch eine gesicherte Freigabe.

#### 4.5.2. STABILITÄT DER HERGESTELLTEN LÖSUNGEN

Aus den Informationen der Herstelle und/oder internationalen Veröffentlichungen oder mittels Durchführung von Untersuchungen zur 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 Lösungsmittel, Infusionsbehältnisse, Temperatur, Feuchtigkeit, Licht und Konzentrationen und ggf. Transportbedingungen verglichen werden.

Die Abweichungen von diesen Daten sollte begründet sein.

Die lokalen Aufsichtsbehörden sollten in die Entscheidungsfindung zur Übertragbarkeit der Stabilitätsdaten eingebunden werden.

#### 4.5.3. DOSISANPASSUNGEN

Zytostatika sind Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite. Eine eingeschränkte Organfunktion kann die Ausscheidung dieser Arzneimittel und deren aktiver Metabolite beeinträchtigen. Eine eingeschränkte Organfunktion kann eine Dosisanpassung notwendig machen. Kriterien, die eine Entscheidung beeinflussen, werden im folgenden diskutiert. Dosisanpassungen können auch notwendig werden aufgrund der Organtoxizität eines Arzneimittels.

##### 4.5.3.1. DOSISMODIFIKATION BEI EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION

Eine eingeschränkte Nierenfunktion kann die Toxizität der Arzneimittel und ihrer aktiven Metabolite durch Kumulation beeinträchtigen. Für Zytostatika, welche zu einem bedeutenden Anteil unverändert oder als toxischer Metabolit renal eliminiert werden, muss daher die Notwendigkeit einer Dosisreduktion erwogen werden. Jede Entscheidung sollte auf möglichst breiter Basis an Informationen und der individuellen Situation des Patienten getroffen werden. Eine Voraussetzung für eine korrekte Empfehlung ist eine möglichst genaue Bestimmung des GFR-Näherungswertes (meist „Kreatinin-clearance“).

##### 4.5.3.2. DOSISMODIFIKATION BEI EINGESCHRÄNKTER LEBERFUNKTION

Eine eingeschränkte Leberfunktion kann erheblichen Einfluss auf die hepatische Clearance von Zytostatika haben. Einige Tumorthapeutika mit biliärer Elimination akkumulieren bei reduzierter hepatischer Clearance, so dass die Bewertung von Laborparametern und Dosismodifikationen eine wichtige klinisch- pharmazeutische Dienstleistung darstellt.

##### 4.5.3.3. DOSISMODIFIKATION BEI BLUTBILDVERÄNDERUNGEN

Die myelosuppressive Wirkung einer Tumorthherapie ist ein dosislimitierender Faktor für die Behandlung des Patienten, da sie ein Verschieben der Therapie oder einem Therapieabbruch bedingen kann.. Mit ihr besteht das Risiko einer febrilen Neutropenie (FN) und assoziierten Infektionen, die Hauptursachen von Morbidität und Mortalität von Krebspatienten sind.

##### 4.5.3.4. TUMORTHERAPIE IN DER SCHWANGERSCHAFT

Die Krebsbehandlung in der Schwangerschaft erfolgt nach einem komplexen Entscheidungsprozess als Einzelfallentscheidung.

##### 4.5.3.5. THERAPEUTISCHES DRUG MONITORING, PHARMAKOGENOMIK UND PERSONALISIERTES MEDIKATIONSMANAGEMENT

Therapeutisches Drug Monitoring, Pharmakogenomik und personalisiertes Medikationsmanagement sind wichtige Aufgaben des Apothekers im Rahmen der pharmazeutischen Betreuung. Sie stellen ein individuelles, sicheres und effektives Therapieergebnis sicher.

## 4.6. HERSTELLUNG

Die Herstellung basiert auf den Betriebsanweisungen und Herstellungsanweisungen sowie den Ergebnissen der Risiko- und Gefährdungsbeurteilung.

Die in der Herstellungsanweisungen festgelegten Arbeitstechniken sind einzuhalten und müssen regelmäßig überprüft werden.

### 4.6.1. HERSTELLUNGSANWEISUNG

Herstellungsanweisungen sind vor der Herstellung der Arzneimitteln zu erstellen und verfügbar zu machen. Das interne Qualitätsmanagement sichert die Produktion auf standisierte, allgemeingültige, Substanz- oder Medizinproduktbasierte Weise. Sie sollen regelmäßig im Rahmen des QMS überprüft und aktualisiert werden.

### 4.6.2. ASEPTISCHER HERSTELLUNGSGANG

Der Arbeitsgang beinhalte alle Produktionsschritte. Ein besonderes Augenmerk wird dabei auf die sichere Handhabung von Tumorthapeutika und Medizinprodukten gelegt. Die Organisation der Gegenstände in der Werkbank und das Verhalten beim Zureichen und Herstellen müssen geplant sein.

### 4.6.3. HERSTELLUNG ORALER APPLIKATIONSFORMEN

Die meisten oralen Tumorthapeutika stehen nur als Kapseln oder Tabletten zur Verfügung. Daher werden andere Dosierungen oder Arzneiformen wie Suspensionen oder Lösungen z.B. in der pädiatrischen Onkologie oder für die Sondenapplikation benötigt, da diese einfacher zu verabreichen und flexibler in der Dosierung sind.

Für die Herstellung entsprechender Rezepturen müssen besondere Vorkehrungen getroffen werden, da es zur Kontamination mit toxischen Substanzen kommen kann.

Der Schutz der Mitarbeiter und der Umgebung haben höchste Priorität und müssen durch geeignete Maßnahmen und Herstellungsbedingungen sicher gestellt werden.

Werden Arzneimittel in eine neue galenische Form gebracht, muss zusätzlich darauf geachtet werden, dass der therapeutische Effekt weder durch mangelnde Stabilität oder Inkompatibilität negativ beeinträchtigt wird.

### 4.6.4. KENNZEICHNUNG

Die Kennzeichnung von patientenindividuell hergestellten, applikationsfertigen Infusionslösungen erfolgt nach den nationalen Regelung. Die Etiketten sind 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, der Dosierung, des Lösungsmittels, Volumens, Verfalldatums und der Aufbewahrungsbedingungen sind weitere Angaben wie die Bezeichnung des Empfängers und die Menge und Bezeichnung des eingesetzten Fertigarzneimittels relevant.

Zusätzliche Hinweise auf der Umverpackung hinsichtlich Lagerung und Anwendung können sinnvoll sein.

Ein Warnhinweis („GelbeHand“) muss bei allen Tumorthapeutika angebracht werden.

### 4.6.5. DOKUMENTATION UND FREIGABE DER HERSTELLUNG

Die Vorgaben zur Dokumentation einer aseptische Herstellung unterliegen den nationalen Vorgaben. Es existiert ein Herstellungsprotokoll.

Das Herstellungsprotokoll enthält folgend Angaben:

- Datum und Produktionszeitpunkt
- die Art und Menge der verwendeten Fertigarzneimittel und deren Chargenbezeichnungen
- Name und Chargenbezeichnung der Medizinprodukte
- Besonderheiten des Herstellungsprozesses
- Art und Ergebnis möglicher Inprozesskontrollen
- Namen der Person, die das Arzneimittel hergestellt hat

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

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

#### 4.7. 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 bruch sicheren, flüssigkeitsdichten und verschleißbaren 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 und Eisenbahn (GGVSEB).

#### 4.8. TAXIERUNG

Die Kosten einer Herstellung gliedern sich in folgende Bereiche::

##### 1. Sachkosten:

- Arzneimittel
- Medizinprodukte
- Trägerlösungen
- Verbrauchsmaterialien
- Unterhaltskosten

##### 2. Personalkosten

##### 3. Gebühren

Für die Abrechnung mit den Krankenkassen sind die geltenden Verträge zu berücksichtigen.

#### 4.9. INFORMATIONSMQUELLEN

Grundlegende Informationsquellen sind eine Bibliothek mit den wesentlichen Print- und elektronischen Medien sowie der relevanten Software. Dies beinhaltet einen Internetanschluss zur Recherche in Datenbanken, zur Nutzung von Suchmaschinen, der vielfältigen Links, der elektronischen Post und anderer Dienste. Audio- und Videomaterial zu Schulungszwecken gehören ebenso zu einer adäquaten Ausstattung.

## 5. PHARMAZEUTISCH-ONKOLOGISCHE KOMPETENZFELDER

Der Apotheker für onkologische Pharmazie verfügt über spezielle Kenntnisse in der Onkologie, ist für das Implementieren des QM für den pharmazeutisch-onkologischen Service zuständig und übernimmt Mitverantwortung für Patienten und Personal in allen Bereichen der Tumorthherapie in einem multi-professionellen Team.

Die Apotheke erfasst und verarbeitet alle medizinisch und toxikologisch relevanten Daten hinsichtlich der Tumorthapeutika. Pharmazeutische Interventionen werden angeboten.

Zur Verfügung stehende Informationen können epidemiologisch bewertet und dokumentiert werden unter klinischen, pharmako-ökonomischen und ökologischen Gesichtspunkten, in der Beratung eingesetzt werden und zur Schulung des Personals genutzt werden.

#### 5.1. ABFALLENTSORGUNG

##### Als Grundsätze in der Abfallentsorgung gelten

- 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 gefährlicher Abfall. Die Sammlung sollte in speziellen Tonnen erfolgen, die nach dem Befüllen luftdicht verschlossen werden können. Zytostatika-haltige Abfälle unterliegen den nationalen und regionalen Bestimmungen.

## 5.2. DEKONTAMINATION

Ein geeignetes Spill-Kit muss einfach verfügbar sein in allen Bereichen in denen mit Zytostatika umgegangen wird.

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

Die Vorgehensweise nach unbeabsichtigter Freisetzung ist Teil der Arbeitanweisungen und der jährlichen Unterweisungen.

## 5.3. UMGANG MIT ZYTOSTATIKA AUF DER STATION UND IN DER ARZTPRAXIS

In der Arztpraxis und im stationären Bereich sind im Wesentlichen Pflegendende 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 (Angehörige können hier auch betroffen sein) 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 ermöglichen.

## 5.4. UMGANG MIT ZYTOSTATIKA IM HÄUSLICHEN BEREICH

Bestimmte Tumorthherapie-Regime verlangen die kontinuierliche Applikation eines Wirkstoffes über einen Zeitraum von 24 Stunden bis zu mehreren Tagen. Diese Art der Therapie wird sowohl im Krankenhaus als auch im ambulanten Bereich durchgeführt.

Patienten, Angehörige und Mitarbeiter ambulanter Pflegedienste müssen im Umgang mit Zytostatika im häuslichen Bereich geschult sein.

## Die Schulung sollte besonders folgende Punkte berücksichtigen:

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

Ein individueller Betreuungsplan sollte in Zusammenarbeit mit dem verantwortlichen Apotheker erstellt werden.

## 5.5. UMGANG MIT ARZNEIMITTELN BEI BESONDEREN APPLIKATIONSWEGEN

### 5.5.1. UMGANG MIT ORALEN TUMORTHERAPEUTIKA

Orale Zytostatika sind meist als feste orale Formen verfügbar. Beim Umgang und Verabreichen der oralen Formen sollte eine angemessene Schutzausrüstung eingesetzt werden und falls nötig zum Verabreichen Einmalartikel z. B. Löffel eingesetzt werden.

### 5.5.2. INTRATHEKAL APPLIKATION

Eine aktuelle und jährlich revidierte Vorgehensweise für die sichere Abgabe und Annahme intrathekal-anzuwendender Tumortheraeutika sollte vorhanden sein.

In einem Verzeichnis werden ausgewiesene, geschulte und autorisierte Personen für die Verschreibung, Abgabe, Freigabe, Überprüfung und Verabreichung einer intrathekalen Therapie geführt. Für alle Bereich der Lagerung, Verschreibung und Applikation einer intrathekalen Chemotherapie sind aktuelle Prozesse dokumentiert.

Die Verschreibung eines Arzneimittels zur intrathekalen Anwendung wird von einem Apotheker überprüft und vorzugsweise gegengeprüft und abgezeichnet durch einen Klinischen Apotheker.

Die Etiketten sind eindeutig mit dem Applikationsweg in der größtmöglichen Schrift (Nur zur intrathekalen Anwendung) gekennzeichnet.

Für Vinca-Alkaloide wird zusätzlich zum normalen Etikett eine eindeutige Warnung vor den Konsequenzen einer Fehlanwendung angebracht – „Nur zur intravenösen Applikation – tödlich bei anderen Anwendungen“.

### 5.5.3. INFUSIONSPUMPEN

Infusions- und Injektionspumpen dürfen nur ihrer Zweckbestimmung entsprechend und 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.

### 5.5.4. ANDERE INSTILLATIONEN (z.B. TACE, HIPEC, INTRAVESIKAL)

Besondere Anwendungen von Tumorthapeutika erfordern die besondere Aufmerksamkeit aller Personen, die in den Prozess eingebunden sind. Der Apotheker muss sicherstellen, dass eine ordnungsgemäße Handhabung der Zytostatika und des Abfalls gegeben sind und dass die notwendige Schutzausrüstung sowie die geeigneten Hilfsmittel zum Einsatz kommen.

### 5.6. PARAVASATE (EXTRAVASATE)

Ein unbeabsichtigtes Austreten von Zytostatika in umliegendes Gewebe stellt eine ernstzunehmende Komplikation der intravenösen Zytostatika-Therapie dar, die die Kenntnis der Risikofaktoren, vorbeugender Maßnahmen, das unverzügliche Erkennen und die Behandlung der Komplikation notwendig macht.

Auf allen onkologischen Stationen und therapeutischen Einrichtungen müssen 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 muss an einem gut zugänglichen Ort auf der Station bzw. der onkologisch therapeutischen Einrichtung vorhanden sein.

### 5.7. UMGANG MIT AUSSCHIEDUNGEN

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.

## 5.8. FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG

In der Onkologie sollten Forschung und Entwicklung vorzugsweise in multiprofessioneller Art und Weise durchgeführt werden. Der Apotheker kann zu diesen wichtigen Forschungsaktivitäten beim Design und der Durchführung der Studien beitragen. Ergebnisse aus Forschung und Entwicklung verbessern die Wirksamkeit, Anwendbarkeit und die Qualität der Patientenbetreuung.

In der Forschung müssen Regeln der Wissenschaft und Ethik wie auch entsprechende Leitlinien aus dem Bereich der Forschung eingehalten werden.

### 5.8.1. MANAGEMENT KLINISCHER PRÜFUNGEN IN DER ONKOLOGIE

Durch seine Beteiligung an klinischen Studien in der Onkologie leistet der Apotheker einen wichtigen Beitrag zur Sicherung der Qualität des Prüfpräparates und den in der klinischen Prüfung erhobenen Daten.

Der Apotheker ist verantwortlich für die korrekte Annahme, Lagerung, den Bestand, die Rekonstitution oder Herstellung, Abgabe und Vernichtung des Prüfpräparates sowie für die korrekte Dokumentation auf Grundlage der geltenden nationalen und internationalen Vorschriften wie z.B. Guideline for Good Clinical Practice (GCP).

## 6. PHARMAZEUTISCHE BETREUUNG

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

Einen Teil des pharmazeutisch-onkologischen Service stellt der direkte Kontakt zu Patienten dar, die mit Tumorthapeutika behandelt werden.

Die patientenorientierten Dienstleistung geschieht unter Berücksichtigung der Besonderheiten im stationären und ambulanten Bereich.

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.

Die Übermittlung von Informationen ist entweder direkt über den Patientenkontakt oder indirekt über das Erstellen und Verteilen von Patienteninformationsmaterialien möglich.

### 6.1. ERSTELLEN EINES BETREUUNGSPLANES

Der Betreuungsplan ist als wichtiges Hilfsmittel im Rahmen der patientenbezogenen Betreuung anzusehen. Diese Vorgehensweise innerhalb der Beratung und Betreuung nimmt 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. Vorbeugende Maßnahmen stellen einen Teil des Plans dar.

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.

### 6.2. 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.

### 6.3. ARZNEIMITTEL-ARZNEIMITTEL- UND ARZNEIMITTEL-NAHRUNGSMITTEL-INTERAKTIONEN

Im Rahmen der pharmazeutischen Betreuung müssen Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Arzneimitteln und Nahrungsmitteln evaluiert werden und mit dem betreuenden Arzt und dem Patienten abgestimmt werden.



## 6.4. SUPPORTIVE THERAPIE

### 6.4.1. ANTIEMETISCHE SUPPORTIVTHERAPIE

Nausea und Emesis werden von Patienten als gefürchtete und besonders unangenehm empfundene unerwünschte Wirkung einer Tumortherapie beschrieben. Stark ausgeprägt können diese Nebenwirkungen zum vorzeitigen Abbruch der Therapie führen. Aus diesen Gründen sollte eine effiziente antiemetische Supportivtherapie von Beginn an gewährleistet werden. Bei der Auswahl einer geeigneten Therapie sollten folgende Punkte berücksichtigt werden:

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

### 6.4.2. 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 pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Möglichkeiten behandelt werden. Geeignete Schmerzmanagement-Strategien bündeln die Zusammenarbeit im multi-professionellen Team.

### 6.4.3. ALOPEZIE

Haarausfall ist eine belastende unerwünschte Wirkung vieler Tumortherapeutika.

Obwohl die Behandlungsmöglichkeiten der Alopezie noch immer sehr eingeschränkt sind, sollten die Gesichtspunkte und Bedenken hierzu im Betreuungsplan berücksichtigt werden und mit dem Patienten besprochen werden.

### 6.4.4. 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.

### 6.4.5. MANAGEMENT DER DIARRHÖ

Die Diarrhö ist eine ernstzunehmende Komplikation bei der Behandlung von Tumorerkrankungen. Sie kann als Nebenwirkung bestimmter zytostatischer Therapien und/oder einer Radiatio als unerwünschte Begleiterscheinung auftreten. Immunologische, infektiöse oder tumorbedingte Prozesse können ebenso eine Diarrhoe hervorrufen, die in die diagnostischen Überlegungen einbezogen werden müssen. Eine unbehandelte Diarrhoe kann zu Schwäche, Elektrolytstörungen und Exsikkose führen und kann sehr schnell eskalieren.

Es gehört zu den Verantwortlichkeiten des Apothekers für eine rechtzeitige und adäquate Behandlung der Diarrhoe zu sorgen.

### 6.4.6. ERNÄHRUNGSBERATUNG UND -THERAPIE

Nahezu alle Patienten erleiden durch ihre Erkrankung einen starken Gewichtsverlust. Dies führt nicht nur zur Verschlechterung des Allgemeinzustands sondern es ist auch mit einer geringeren Therapietoleranz mit erhöhter Nebenwirkungsrate durch die Kachexie zu rechnen.

Bei der Ernährungstherapie muss das Wohl des Patienten im Vordergrund stehen.

Eine Ernährungsberatung soll dem Patienten das veränderte Geschmackempfinden, und den erhöhten Nährstoffbedarf verdeutlichen. Als Teil des multi-professionellen Teams zeigt der Apotheker auf, wie der Patient von Änderungen in seinen Ernährungsgewohnheiten profitieren kann.

Die Bereitstellung von Informationsmaterial und Handlungsanweisungen ist sinnvoll.

#### **6.4.7. UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN AN DER HAUT**

Der Apotheker kann unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Haut einordnen und Vorschläge für eine Behandlung anbieten. Eine wichtige Beratungsaufgabe kommt der Prophylaxe von Arzneimittelreaktionen an der Haut zu.

#### **6.4.8. 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 wird verstärkt durch Komorbiditäten und dem Auftreten und der Schwere anderer Symptome wie Schmerz, Schlaflosigkeit, Depression, Angst und Diarrhoe einher. 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 Begleitsymptomen und leichte körperliche Betätigung zur Besserung beitragen kann.

#### **6.4.9. TUMORBEDINGTE OSTEOPOROSE**

Tumorpatienten haben ein größeres Risiko eine Osteoporose zu entwickeln als gleichaltrige Patienten ohne Krebserkrankung. Da onkologische Patienten immer erfolgreicher behandelt werden können und längere Überlebenszeiten haben, gewinnt die Osteoporose als Langzeitkomplikation an Bedeutung. Der Apotheker berät den Patienten zu einer Veränderung der Lebensweise mit gesunder Ernährung, körperlicher Aktivität und einer Supplementierung mit Calcium und Vitamin D.

#### **6.4.10. THROMBOSEPROPHYLAXE UND BEHANDLUNG IM RAHMEN VON TUMORERKRANKUNGEN**

Krebspatienten haben ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen. Da eine VTE die Überlebenswahrscheinlichkeit von Krebspatienten signifikant verringert, ist eine adäquate Primärprophylaxe bzw. Therapie und Sekundärprophylaxe entscheidend. Empfehlungen zur Primärprophylaxe können vom Apotheker für Patientengruppen mit spezifischen Risikofaktoren erarbeitet werden.

#### **6.4.11. PROPHYLAXE UND THERAPIE DES TUMORLYSESYNDROMS**

Das Tumorlysesyndrom (TLS) stellt eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation der Tumortherapie dar durch akutes Nierenversagen oder Herzrhythmusstörungen. Die Behandlung des TLS sollte im multi-professionellen Team mit einem Apotheker erfolgen.

#### **6.4.12. STRESSMANAGEMENT**

Krebspatienten empfinden häufig Stress. Es gibt viele Wege damit umzugehen wobei jeder Einzelne Stress unterschiedlich wahrnimmt und auf unterschiedliche Weise damit umgeht. Zu den Bewältigungsstrategien zählen u. a. Entspannungsübungen, Meditation, Ablenkungstechniken, Massage, Bewegungstraining, Gespräche mit Psychologen/psychotherapeuten und Seelsorgern.

#### **6.5. ADHÄRENZ BEI ORALEN ZYTOSTATIKA**

Die orale Tumortherapie wird im Laufe der Zeit weiter zunehmen. Viele Patienten erhalten diese Arzneimittel über lange Zeiträume. 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 den Patienten durch Beratung, verständliche Informationen und Medikamentenpläne zu unterstützen.

#### **6.6. UNKONVENTIONELLE MITTEL IN DER KREBSTHERAPIE**

Der Apotheker für onkologische Pharmazie sollte Kenntnisse zu komplementärer und alternativer Medizin bezüglich der Tumortherapie haben.

Er sollte in der Lage sein, Hinweise zu unkonventionellen Mitteln zu geben, die von der Schulmedizin nicht anerkannt oder akzeptiert sind. Jedoch sind auch für die unkonventionellen Behandlungsmethoden wissenschaftliche Grundlagen obligat.

## HERAUSGEBER

IFAHS (Institute for Applied Healthcare Sciences) und  
DGOP (Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie)  
Veritaskai 6 • 21079 Hamburg, Germany

Telefon: +49 40 466 500 300 • Telefax: +49 40 466 500 100 •  
E-Mail: [mitgliederservice@dgop.org](mailto:mitgliederservice@dgop.org) • [www.dgop.org](http://www.dgop.org)

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie Übersetzung, vorbehalten.

Dieses Buch darf in keiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung der Herausgeber reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen, u. s. w. in diesem Buch berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Warenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Herausgeber keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Sie haben ein Produkt erworben, das aus unserer Sicht höchsten Ansprüchen an Qualität und Güte genügt. Dennoch sind wir verpflichtet darauf hinzuweisen, dass keine Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Inhalte übernommen werden kann. Auch wenn die Abfassung der Inhalte sorgfältig und gewissenhaft erfolgte, können wir insbesondere für Druck- und Übertragungsfehler keine Gewähr leisten.

Die Autoren haben sich durch intensive Recherche insbesondere darum bemüht, keine Urheberrechte zu verletzen. Sollten dennoch Urheberrechte verletzt sein, möge sich der Rechteinhaber bei den Autoren bzw. beim Herausgeber melden.