

Der 11. NZW Dresden

Von praktischen Aspekten der Herstellung bis zur AMTS

Von Katrin Wolber, Hofheim, und Gudrun Heyn, Berlin

Praktikable Lösungen, aktuelle rechtliche Vorgaben und neue wissenschaftliche Erkenntnisse zum Umgang mit und zur Herstellung von Zytostatika stehen seit je im Mittelpunkt der Vorträge und Workshops auf dem NZW Dresden. 2019 fand er zum elften Mal in der sächsischen Landeshauptstadt statt.

Rund 400 Teilnehmer besuchten den größten nationalen Fachkongress für Arbeitssicherheitsexperten im Bereich der aseptischen Herstellung von CMR-Arzneimitteln. In seiner Eröffnungsansprache spannte Klaus Meier, Präsident der DGOP e. V., Präsident der European Society of Oncology (ESOP) und Kongresspräsident des 11. NZW Dresden den Bogen jedoch noch wesentlich weiter. Er berichtete von den Anfängen der DGOP, wo in Zytolaboren und Schwesternzimmern in Kliniken das Butterbrot noch neben den Zytostatika lag. Die Konsequenz: Im Urin der Pflegekräfte und Besucher waren die Substanzen nachweisbar. Heute sind die Sterilherstellung, der Personenschutz und die sichere Handhabung immer noch ein wichtiges Thema. Meier ging auf ihre Entwicklung ein und sprach aktuelle Fragen an, die Apotheker und PTA derzeit und vielleicht auch zukünftig bewegen. In einer Life-Umfrage mithilfe eines interaktiven Voting-Tools konnten die Teilnehmer im Saal ihre Meinung dazu beisteuern. Auch auf anderen Kongressen werden solche Umfragen europaweit durchgeführt. Die Ergebnisse führen möglicherweise zu neuen Projekten.

Die BIG Five 2020 der europäischen Fachgesellschaft für Onkologische Pharmazie ESOP stehen bereits jetzt für eine aktive Gestaltung der Zukunft: Dies sind die Projekte EPIC (Empowering pharmacists to improve health care for oral chemotherapy patients: Establishment of a European best-practice model), Masha (Research about Environmental Contamination by Cytoto-

xics and Management of Safe Handling Procedures), Quapos (Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service), ERQCC (Essential Requirements for Quality Cancer Care) und EUSOP (European Specialisation in Oncology Pharmacy). „Das pharmazeutische Handeln sollte davon geleitet sein, den Patienten in die Mitte zu stellen“, sagte Meier. In diesem Sinn hat auch das Europäische Parlament die „European Cancer Patient’s Bill of Rights“ verabschiedet.

Im Programm des NZW reichte das Spektrum der Vorträge und Workshops von der Arbeitssicherheit und Qualitätssicherung über Anforderungen bei der Herstellung onkolytischer Viren bis zur Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). In unserer ausführlichen Kongressberichterstattung haben wir in diesem Jahr beispielhaft den Workshop Risikomanagement in der Zytostatika-Abteilung (siehe dazu den Bericht von Dr. Annette Freidank), das Gefahrstoffrecht (siehe dazu den Bericht von Dr. Angela Schulz) und Vorträge und Workshops zur AMTS in den Fokus gerückt.

► Vorträge zum Themenkomplex AMTS

Arzneimitteltherapiesicherheit gewinnt in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung. Zu ihrer Verbesserung hat beispielsweise das Bundesministerium für Gesundheit den vierten Aktionsplan zur AMTS 2016 – 2019 ins Leben gerufen. Demnach haben Patienten, die mehr als drei Medikamente gleichzeitig verordnet bekommen

haben, ein Anrecht auf die Erstellung eines Medikationsplans. Dieser soll die korrekte Einnahme von Medikamenten unterstützen sowie die Aufdeckung von Interaktionen erleichtern.

Zudem hatte ein Skandal in Niedersachsen, wo ein Krankenpfleger in Oldenburg und Delmenhorst vorsätzlich falsche Medikamente verabreicht hat, 2018 eine Gesetzesänderung für die Kliniken zur Folge: Demnach sollen an allen Krankenhäusern Niedersachsens bis zum 1. Januar 2022 Stationsapotheker eingestellt sein, die die AMTS auf Station mit überwachen.

Auf dem NZW wurde dieses Thema und die Umsetzung dieser Anforderung in mehreren Vorträgen und Workshops erarbeitet:

- 1. Status quo des Wechselwirkungsmanagements in der Onkologie**
Referent: Mathias Nietzke, Dortmund (siehe dazu auch den Bericht von Dr. Petra Jungmayr)

Es wurde der Begriff des „Overalerting“ erörtert: ein Informationsüberfluss zu Interaktionen und Wechselwirkungen aus frei verfügbaren Datenbanken im Internet. Dies hat eine gewisse Verwirrung zur Folge, da es auch für Fachpersonal schwierig ist zu entscheiden, welche dieser Informationen tatsächlich klinische Relevanz haben. Somit ist es sehr wichtig, eine Selektion dieser Information vorzunehmen, und dabei hilft tatsächlich am besten der

NZW
DRESDEN



21. - 22. Juni 2019
Dresden



interdisziplinäre Austausch zwischen Arzt und Apotheker. Besonders gut gelingt dies, wenn Apotheker an Tumorkonferenzen in Kliniken teilnehmen.

Ein weiterer Appell galt der Einführung eines effizienten Dokumentationsmanagements. Nur tatsächlich klinisch relevante Interaktionen sollten dokumentiert werden. Dadurch lassen sich kritische Interaktionen vermeiden und junge Kollegen können von der Expertise älterer Kollegen lernen.

2. Medikationsmanagement im Krankenhaus: höhere AMTS in der onkologischen Patientenversorgung

Referent: Dr. Ulrich Warnke, Potsdam

Dr. Ulrich Warnke hat die neue Weiterbildung „Medikationsmanagement im Krankenhaus“ vorgestellt. Diese richtet sich an Apotheker, die sich in der Weiterbildung „Fachapotheker für klinische Pharmazie“ befinden oder diese abgeschlossen haben. Sie wurde von einer Arbeitsgruppe der Bundesapothekerkammer im November 2018 auf den Weg gebracht und hat das Ziel, den klinischen Apotheker für die Arbeit als Stationsapotheker fit zu machen. Diese Ausbildung wird im Hinblick auf die neu einzustellenden Stationsapotheker in Niedersachsen ab 2022 dringend benötigt. Der praktische Teil der Ausbildung umfasst mindestens vier Stunden pro Woche auf

Station über ein Jahr, der theoretische Teil 100 Seminarstunden mit den Schwerpunkten „Kommunikation mit Patienten und Angehörigen am Krankenbett“ und „interprofessionelle Zusammenarbeit“. Am Ende der Weiterbildung muss der Weiterzubildende mindestens 150 Stunden Tätigkeit auf Station nachweisen können. Insgesamt sind zehn Patientenfälle aus mindestens fünf medizinischen Fachrichtungen zu bearbeiten und zu dokumentieren. Für Auswahl, Besprechung und Feedback zu den Patientenfällen steht ein zur Weiterbildung ermächtigter Apotheker als Betreuer zur Seite. Dies ist ein in der Stationsarbeit erfahrener Kollege, der vor Aufnahme der Weiterbildung als sogenannter „Ermächtigter“ gegenüber der Kammer benannt werden muss.

Im nächsten Schritt gilt es nun, diese Weiterbildung auch für die niedergelassenen Kollegen zu adaptieren und in ein Angebot zu implementieren.
(Nachtrag von Katrin Wolber)

3. Arzneimitteltherapiesicherheit in der ambulanten palliativen onkologischen Pädiatrie

Referentin: Katrin Wolber, Königstein
(siehe dazu auch den Bericht von Dr. Petra Jungmayr)

Auch im ambulanten Kontext haben Patienten ein Recht auf einen Medikati-

onsplan bei der Verordnung von mehr als drei Medikamenten gleichzeitig. Dies ist bei onkologischen Erkrankungen ausnahmslos der Fall und im pädiatrischen Bereich durchaus mit galenischen Tücken belegt. Ärzte suchen in diesem Kontext häufiger den Rat eines Apothekers, da dieser mit kreativen Lösungen bei Fragen zur Darreichungsform helfen kann. Dazu gehören die Überprüfung des bestehenden Medikationsplans auf Interaktionen und die Beachtung der Praktikabilität der Verabreichung der Medikamente für die Eltern im ambulanten Setting. Die möglichen Probleme wurden anhand von zwei Fallbeispielen erörtert und auch Lösungsvorschläge seitens des Apothekers erklärt.

Als Apotheker im interdisziplinären Team ist es möglich, einen großen Mehrwert für alle Beteiligten darzustellen. Dies gilt es nun auch in der Politik zu verankern, um eine Wertschätzung und entsprechende Vergütung zu erwirken.
(Nachtrag von Katrin Wolber)

4. AMTS in der Onkologie – Pitfalls rund um die Herstellung

Referentin: Dr. Pamela Reißner,
Frankfurt am Main

In dem Workshop wurden die Teilnehmer interaktiv auf Stolperfallen bei der Herstellung aufmerksam gemacht, die aus Verordnungsfehlern resultieren können. Dies wurde an Fallbeispielen visualisiert und deutlich gemacht.

Der 11. NZW Dresden

Risikomanagement in der Zytostatika-Abteilung

Referenten: Dr. Annette Freidank, Fulda, und Christian Reiss, Offenburg

Der Gesundheitsbereich ist aufgrund der Weiterentwicklung der medizinischen Möglichkeiten und knapper werdender Ressourcen ein Hochrisikobereich, da neben den wirtschaftlichen Risiken auch immer gesundheitliche Risiken eine Rolle spielen. Mit der Einführung der DIN EN ISO 9001:2015 und der DIN EN 15224:2012 muss das Risikomanagement als notwendiger Teil des Qualitätsmanagements (s. Abbildung 1) bei der Zertifizierung einer Apotheke und insbesondere der Zytostatika-Abteilung berücksichtigt werden. Risikomanagement, und damit auch Patientensicherheit, ist deshalb auch eins von vier Modulen, das bei der Zertifizierung nach QuapoS durch die DGOP bearbeitet werden kann.

► Risikomanagement-Prozess

Der Prozess setzt sich aus den Elementen Risiko-Identifikation, Risiko-Analyse, Risiko-Bewertung, Risiko-Bewältigung und Evaluation zusammen. Nach einer Einführung in die Theorie wurden in Gruppenarbeiten verschiedene Teilprozesse aus der Zytostatika-Abteilung erarbeitet und gemeinsam diskutiert.

Beispielhaft wurde dies an dem Prozess „Anforderung einer Zytostatika-Zubereitung mittels handschriftlich ausgefülltem Fax-Formular“ dargestellt. Die Praxisrelevanz dieses Themas wurde an der lebhaften Diskussion deutlich.

► Risiko-Identifikation

Hier wurden Fehler und Beinahe-Fehler aus der eigenen Praxis herangezogen, zum Beispiel

- Unleserlichkeit von Zyklusdaten
- Fehlerhafte/undeutliche Patientendaten (Gewicht)
- Falsches Zytostatikum und/oder Dosis
- Mehrmalige Verabreichung einer Initialdosis durch copy/paste

► Risiko-Analyse

In der Indikatoren-Analyse können die oben aufgezählten Fehler systematisch analysiert und bewertet werden, um Maßnahmen zur Verbesserung daraus abzuleiten. Dieses Verfahren kann gut in der Routine nach Beinahe-Fehlern in der Abteilung eingesetzt werden.

In einer Szenario-Analyse kann das Risiko hinsichtlich seiner Ursachen, Eintrittshäufigkeit und möglicher Auswirkungen beschrieben werden. Besonders deutlich wird es, wenn ein „Worst Case“ – ein Patient bekommt eine deutlich zu hohe Dosis oder ein falsches Protokoll mit fatalen Folgen – diskutiert wird.

Am umfangreichsten und effektivsten ist eine Gefährdungsanalyse, in der der gesamte Prozess in Teilprozesse zerlegt und Schritt für Schritt die Risiken und mögliche Fehler untersucht werden. Idealerweise erfolgt dies im Team, damit alle Aspekte berücksichtigt werden können. Anhand dieser Vorgehensweise werden die Mitarbeiter für mögliche Risiken sensibilisiert und es können entsprechende Schulungsmaßnahmen daraus abgeleitet werden. Diese Analyse ist vor allen größeren strukturellen Veränderungen zu empfehlen.

► Risiko-Bewertung

In der Risiko-Bewertung werden die Eintrittswahrscheinlichkeit und die Bedrohung für jeden Fehler ermittelt (siehe Abbildung 2). Die Bedrohung kann verschiedenen Kriterien zugeordnet werden, wie beispielsweise Gesundheit des Patienten und der Mitarbeiter, Finanzen oder Image.

Aus der Bewertung ergibt sich eine Prioritätenliste, nach der die Risiken „abgearbeitet“ werden können. Risikokombinationen aus häufig bis möglicher Eintrittswahrscheinlichkeit und spürbar bis katastrophalen Auswirkungen („rote Risiken“) sollten an erster Stelle der Prioritätenliste stehen.

Ziel ist es, die Risiken aus dem Rot-Orangen in den Grün-Gelben Bereich zu verschieben.

► Risiko-Bewältigung

Hierzu gibt es verschiedene Optionen. Im äußersten Fall kann es notwendig werden, die Aktivitäten komplett einzustellen, um das Risiko zu vermeiden. In der Regel werden verschiedene (Präventions-)maßnahmen eingeführt. In Bezug auf die Zytostatika-Anforderungen kann zum Beispiel die EDV-gesteuerte Anforderung einen Teil der Risiken vermeiden oder zumindest verringern. Weitere Interventionsmöglichkeiten sind Schulungen für die anfordernden Bereiche, konsequentes Rückfragen bei unklaren Anforderungen und/oder Überarbeitung der Formulare hinsichtlich der Übersichtlichkeit.

► Evaluation

Werden Maßnahmen aus dem Risikomanagement-Prozess abgeleitet und umgesetzt, ist eine kontinuierliche Evaluation nach der Umsetzung notwendig. Dabei können durchaus neue Risiken entstanden sein, die wiederum in einem Risikomanagement-Prozess bearbeitet werden müssen.

Autoren:

Dr. Annette Freidank
Fachapothekerin für Klinische Pharmazie
MSc of Clinical Pharmacy
ABS-Expertin (DGI)
Onkologische Pharmazeutin (DGOP)
Klinikum Fulda gAG, Fulda

Christian Reiss
Fachapotheker für Klinische Pharmazie
Fachapotheker für Arzneimittelinformation
Klinischer Risikomanager nach ONR 49003
Ortenau-Klinikum, Offenburg

Quelle

Workshop Dr. Annette Freidank von der Apotheke des Klinikums Fulda gAG und Christian Reiss von der Apotheke des Ortenau Klinikums, Offenburg: „Risikomanagement in der Zytostatika-Abteilung“, Dresden am 22. Juni 2019.

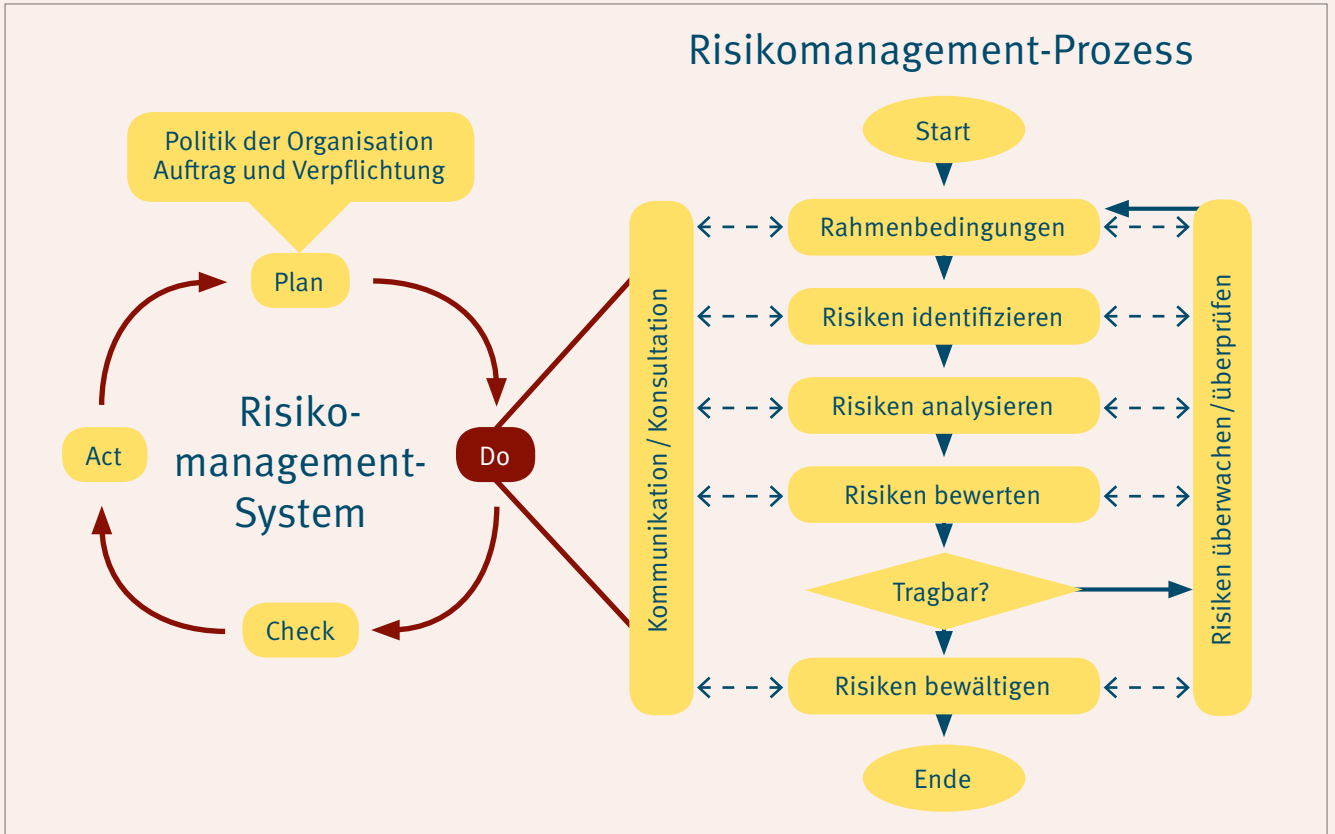


Abb. 1: (aus: Österreichische Normregel ONR 49001, Risikomanagement für Organisationen und Systeme)

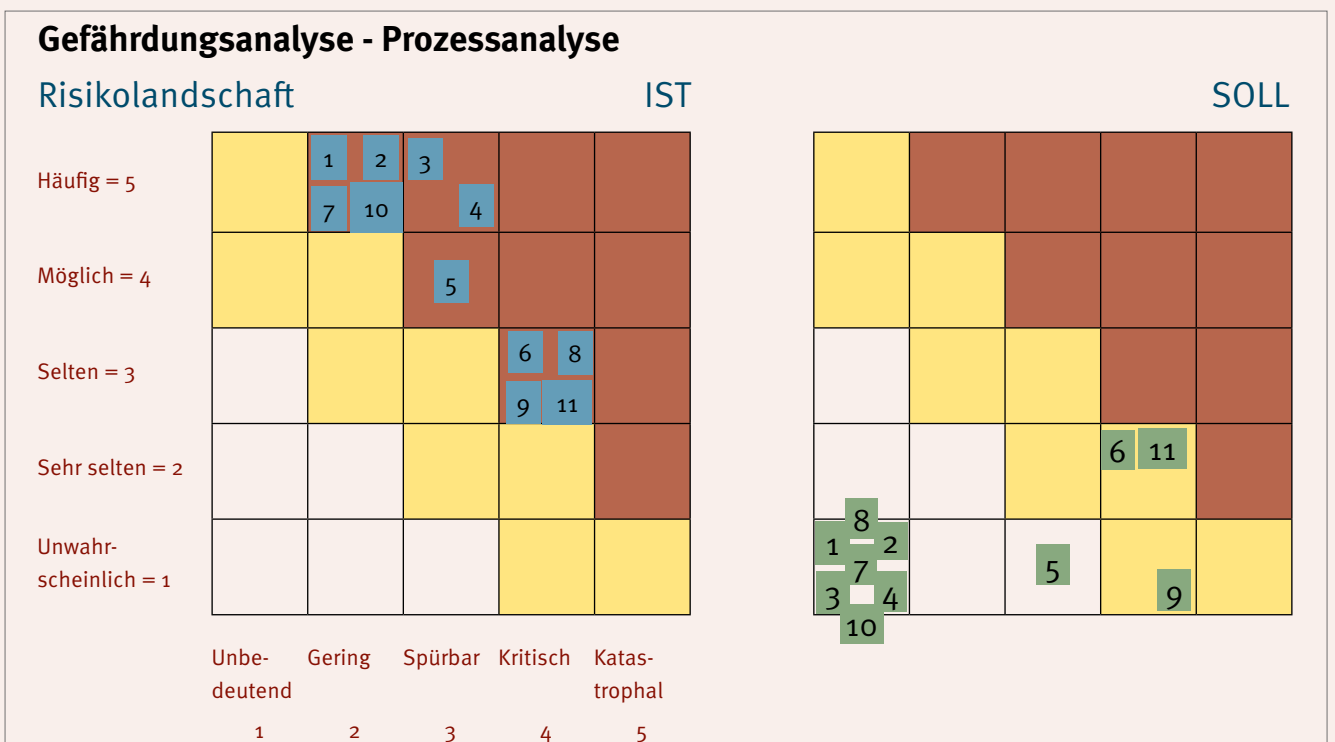


Abb. 2: (aus: Österreichische Normregel ONR 49001, Risikomanagement für Organisationen und Systeme)

Der 11. NZW Dresden Update – Gefahrstoffrecht

Referentin: Dr. Angela Schulz, Berlin

Dieser Artikel gibt Ihnen eine Zusammenfassung des Vortrages vom 11. NZW in Dresden am 21. Juni 2019 und damit einen Einblick in die wichtigsten gesetzlichen Regelungen und Vorschriften zum Thema Gefahrstoffe und Arbeitsschutz im Bereich der Apotheke. Kurz besprochen werden hier die REACH-Verordnung, die CLP-Verordnung, die Gefahrstoffverordnung, das Mutterschutzgesetz und die Chemikalien-Verbotsverordnung.

Die Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, kurz REACH-VO genannt, regelt den Umgang mit Chemikalien in allen Mitgliedsstaaten der Europäischen Union. Die Abkürzung bedeutet **Registration, Evaluation, Authorization and restriction of Chemicals**, also Registrierung, Bewertung, Zulassung und

Ab einer Jahresproduktion von 10 Tonnen wird ein Stoffsicherheitsbericht (chemical safety report, **CSR**) gefordert, der detaillierte Informationen zu Wirkungen und Umweltverhalten gibt. Ein CSR ist auch notwendig, wenn es sich bei den Chemikalien um **PBT-Stoffe** (persistente und bioakkumulierende und toxische Chemikalien) und **vPvB-Stoffe** (sehr persistente und sehr bioakkumulierende Chemikalien) handelt. In diesem Fall muss der CSR zusätzlich eine Expositionsbeurteilung und Risikobeschreibung enthalten.

Für Stoffe, die im **Anhang XIV der REACH-VO** genannt sind, ist eine Zulassung erforderlich. Dieser Anhang verzeichnet die besonders besorgniserregenden Stoffe (**SVHC**, substances of very high

gefährliche Eigenschaften, Entsorgung, Maßnahmen der ersten Hilfe aufgeführt sind. Die SDB sind regelmäßig zu aktualisieren und werden online zur Verfügung gestellt. Da die Hersteller für die Ermittlung der Kennzeichnung zuständig sind, kann es sein, dass sich die Gefahrensymbole für ein und denselben Stoff je nach Hersteller unterscheiden. Bei der Abgabe von Gefahrstoffen an gewerbliche Verwender muss ein aktuelles Sicherheitsdatenblatt mitgegeben werden (Gefahrstoffverordnung).

Die **CLP-VO** ist die entscheidende Rechtsgrundlage für die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von gefährlichen Stoffen und Gemischen. Sie gibt unter anderem die Kennzeichnungselemente vor,

CLP-VO

- Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 - Regulation of Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures
- Vorschriften zur Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von gefährlichen Stoffen und Gemischen in der EU
- Einstufungskriterien
- „**Stoffliste**“ – Liste der legal eingestufteten Stoffe
 - Online: C & L – Inventory - ECHA


21. - 22. Juni 2019 Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress 

Abb. 1

Gefahrstoffverordnung

- **Pflichten des Arbeitgebers**
 - Gefährdungsbeurteilung
 - Gefahrstoffverzeichnis
 - Betriebsanweisung
 - Unterweisung der Beschäftigten


21. - 22. Juni 2019 Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress 

Abb. 2

Beschränkungen von Chemikalien. Nach dem Prinzip „No data, no market“ werden alle chemischen Stoffe erfasst, die mindestens in einer Menge von 1 Tonne pro Jahr in der EU produziert oder in die EU importiert werden. Für die Registrierung der Stoffe bei der Europäischen Chemikalienagentur in Helsinki (ECHA, echa.europa.eu/de) müssen die Hersteller ein technisches Dossier einreichen. Das Dossier enthält u. a. Angaben zur Identität des Herstellers/Importeurs und des Stoffes, zur Einstufung und Kennzeichnung, zur sicheren Verwendung und eine Zusammenfassung der durchgeführten Studien zu den Stoffeigenschaften.

concern). Dazu gehören zum Beispiel auch CMR-Stoffe wie Kaliumdichromat.

Im **Anhang XVII der REACH-VO** sind Beschränkungen und Verbote gefährlicher Stoffe, Gemische und Erzeugnisse genannt, u. a. für CMR-Stoffe, Chloroform, Quecksilber, Cadmium.

Gemäß REACH-VO sind die Hersteller verpflichtet, für ihre Stoffe **Sicherheitsdatenblätter** (SDB) nach einem vorgeschriebenen System zu erstellen, in denen die bei der Registrierung eingereichten Daten, wie z. B. Einstufung, Kennzeichnung,

wie z. B. die Gefahrenpiktogramme, das Signalwort und die Gefahren- und Sicherheitshinweise (H-, EUH- und P-Sätze).

Die Neuaufnahme von Stoffen in die Stoffliste zum Beispiel oder Änderungen von Einstufung oder Kennzeichnung und auch Umformulierungen der H- und P-Sätze machen stetige Aktualisierungen der CLP-VO notwendig; eine konsolidierte Fassung in deutscher Sprache erscheint einmal jährlich. Die Veröffentlichung erfolgt über den REACH-CLP-Helpdesk (BAuA – Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin).

Die Gefahrstoffverordnung (GefStoffV vom 26.11.2010, zuletzt geändert am 29.03.2017) befasst sich mit dem Schutz der Beschäftigten beim Umgang mit gefährlichen Stoffen und Gemischen in Deutschland. Auf der Basis der GefStoffV erstellt der Ausschuss für Gefahrstoffe die rechtlich bindenden Technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS). Sie präzisieren und erläutern die Vorschriften der GefStoffV.

Gemäß § 6 GefStoffV und § 5 ArbSchG muss der Arbeitgeber vor Aufnahme von Tätigkeiten mit gefährlichen Stoffen eine **Gefährdungsbeurteilung** durch fachkundige Personen durchführen lassen. Die Inhalte schreibt die GefStoffV vor, z. B. die gefährlichen Eigenschaften der Stoffe oder Gemische (siehe SDB), Art und Ausmaß

werden und der Herstellungsbereich muss mit einer Sicherheitswerkbank ausgestattet und deutlich durch Warn- und Sicherheitszeichen gekennzeichnet sein. Ein Verzeichnis der Beschäftigten muss geführt und die Dokumentation 40 Jahre aufbewahrt werden, um gesundheitliche Spätfolgen nachvollziehen zu können.

Ebenfalls in § 6 der GefStoffV befindet sich die Vorschrift, ein **Gefahrstoffverzeichnis** zu führen. Enthalten sein müssen:

- Bezeichnung des Gefahrstoffs/ Ausgangsstoffs
- Piktogramme, Signalwort, die Codes der H- und EUH-Sätze
- Durchschnittlich vorhandene Mengen
- Arbeitsbereich/Lagerbereich.

müssen. Für die Gestaltung gibt es keine festen Vorgaben, Form und Sprache sollen jedoch verständlich sein. Die Inhalte sollen sich an den Gefährdungsbeurteilungen orientieren, vorgeschrieben sind:

- Arbeitsbereiche, Arbeitsplatz, Tätigkeiten
- Gefahrstoffe (Bezeichnungen, in der Regel Zusammenfassung in Gruppen nach Gefahrenpiktogrammen)
- Gefahren, Schutzmaßnahmen, Verhaltensregeln, Arbeitshygiene
- Beschäftigungsbeschränkungen
- Verhalten im Gefahrenfall
- Erste Hilfe.

Sinnvoll ist es, auch Entsorgungshinweise mit aufzuführen.

CMR-Arzneimittel und -Zubereitungen



Lagerung

- getrennt von anderen Arzneimitteln und Produkten
- flüssigkeitsundurchlässige Unterlagen oder herausnehmbare Auffangwannen

Transport

- einzeln und flüssigkeitsdicht (z.B. in Folienbeutel eingeschweißt) in bruchsicheren, flüssigkeitsdichten und geschlossenen Behältnissen
- „Vorsicht Zytostatika“ - Angaben zum Verhalten bei Zwischenfällen

TRGS 525/BGW Zytostatika im Gesundheitsdienst

21. - 22. Juni 2019

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress



Mutterschutzgesetz – unzulässige Tätigkeiten



Schwangere:

- CMR Kat. 1A, 1B, 2: H340, H350, H360, H361 (und Buchstaben), H362

- STOT SE 1: H370
- Asp. Tox.: H304
- Acute Tox. Kat. 1, 2, 3: H300, H310, H330, H301, H311, H331

Stillende: H362 (erweitert durch die BAK auf: H340, H350, H360 und Buchstaben)

Schwangere und Stillende:

- Blei- und Bleiderivate
- Blutuntersuchungen

21. - 22. Juni 2019

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress



Abb. 3

der Exposition, Beurteilung der Substitutionsmöglichkeit, Arbeitsbedingungen und Verfahren, Arbeitsplatzgrenzwerte/ Biologische Grenzwerte (AGW/BGW), Schutzmaßnahmen und Erkenntnisse aus arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen. Details für die Erstellung der Gefährdungsbeurteilungen sind z. B. in den TRGS zu finden, u. a. TRGS 400, TRGS 401, TRGS 402, TRGS 410, TRGS 525 und TRGS 910.

Besondere Schutzmaßnahmen schreibt die **GefStoffV für CMR-Stoffe vor (§ 10)**. So muss den Beschäftigten eine persönliche Schutzausrüstung zur Verfügung gestellt

Abb. 4

Die Datenermittlung erfolgt aus den Sicherheitsdatenblättern. Das Verzeichnis darf elektronisch geführt werden, auch die elektronische Aufbewahrung der SDB ist zulässig (TRGS 400, TRGS 555). Die Aktualität des Verzeichnisses und der angegebenen SDB ist zu gewährleisten, die BGW empfiehlt eine jährliche Aktualisierung. Alle Beschäftigten müssen Zugang zum Verzeichnis und den SDB haben; es gilt hier eine Aufbewahrungsfrist von 10 Jahren.

§ 14 der GefStoffV schreibt vor, dass **Betriebsanweisungen** für die Beschäftigten griffbereit aufbewahrt oder ausgehängt sein

Die Betriebsanweisungen sind u. a. die Grundlage für die **mündliche Unterweisung der Beschäftigten**, die ebenfalls in § 14 gefordert wird. Die Unterweisung soll anhand der Betriebsanweisung und der Gefährdungsbeurteilungen durchgeführt werden, und zwar vor Aufnahme der Beschäftigung und anschließend mindestens einmal jährlich arbeitsplatzbezogen. Jugendliche sind halbjährlich zu unterweisen. Frauen im gebärfähigen Alter sind zusätzlich über Gefahren werdender Mütter zu unterrichten, ebenso gehört eine allgemeine arbeitsmedizinisch-toxikologische Beratung in die Unterweisung. Inhalt,

Zeit und Unterschrift der Unterwiesenen müssen dokumentiert werden.

Laut **Mutterschutzgesetz** (MuSchG vom 23. Mai 2017) gelten seit 01.01.2018 neue Beschäftigungsbeschränkungen für schwangere und stillende Frauen (s. Abb. 4).

Im Rahmen der Beurteilung der Arbeitsbedingungen nach § 5 des Arbeitsschutzgesetzes hat der Arbeitgeber für jede Tätigkeit die Gefährdungen nach Art, Ausmaß und Dauer zu beurteilen, denen eine schwangere oder stillende Frau oder ihr Kind ausgesetzt ist oder sein kann (MuSchG § 10, Abs. 1, Satz 1).



Die TRGS 525 (Gefahrstoffe in Einrichtungen der medizinischen Versorgung) und auch die BGW-Schrift „Zytostatika im Gesundheitsdienst“ enthalten u. a. Details zu **Lagerung und Transport von CMR-Arzneimitteln und -Zubereitungen**.

drei Jahre die Teilnahme an einer halbtägigen oder alle sechs Jahre an einer ganztägigen Fortbildungsveranstaltung notwendig. Für die Abgabe von gefährlichen Stoffen und Gemischen laut §§ 8 und 9 ist die Sachkunde erforderlich.

Chemikalien-Verbotsverordnung 2017

§ 8 Grundanforderungen für die Abgabe

- Erwerber und Abholer mindestens 18 Jahre
- Kein Zweifel an erlaubter Verwendung
- Unterweisung durch den Abgebenden
- Abgebende/r muss **sachkundig**, volljährig, zuverlässig sein
- Abgabe im Rahmen von Selbstbedienung ist verboten

Gilt u. a. für  und  mit H224, H241, H242




21. - 22. Juni 2019 Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress 

Abb. 5

Chemikalien-Verbotsverordnung 2017

§ 9 Die Abgabe von bestimmten Stoffen und Gemischen muss zusätzlich in einem Abgabebuch dokumentiert werden:

GHS06 

GHS08 (H340, H350, H360, H370, H372) 


21. - 22. Juni 2019 Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress 

Abb. 6

Bei **Entsorgungsfragen** ist auch die BGW-Schrift „Abfallentsorgung – Informationen zur sicheren Entsorgung von Abfällen im Gesundheitsdienst“ hilfreich.

Die **Chemikalien-Verbotsverordnung** (ChemVerbotsV vom 20. Januar 2017, zuletzt geändert am 18.07.2017) wurde hinsichtlich der Gefährlichkeitsmerkmale an die CLP-VO und hinsichtlich Verboten/Beschränkungen an die REACH-VO und die europäische Explosivstoff-Verordnung angepasst (ChemVerbotsV Anlagen 1 und 2).

Neu geregelt wurde im § 11 die Sachkunde gemäß ChemVerbotsV: Seit 01.06.2019 ist für den Erhalt der Sachkunde entweder alle

Autorin:

Dr. Angela Schulz, Berlin
Pharmazierätin

Quelle:

Vortrag Dr. Angela Schulz vom Lette-Verin „Update – Gefahrstoffrecht“, Dresden am 21. Juni 2019.

Der 11. NZW Dresden

Status quo des Wechselwirkungsmanagements in der Onkologie

Referent: Mathias Nietzke

Der Umgang mit Arzneimittelwechselwirkungen wird in der Onkologie eine immer größere Rolle spielen, da immer mehr Wirkstoffe und zunehmend neue Arzneistoffe eingesetzt werden. Dabei treten vornehmlich vier Fragen auf.

- Handelt es sich um ein spezifisches Problem einer Wirkstoffgruppe?
- Wie erkennt man kritische Interaktionen rechtzeitig?
- Wie nähert man sich komplexen Fragestellungen?
- Welche Lösungen können in der Praxis umgesetzt werden?

In einem ersten Schritt wird die Art der Arzneimittelinteraktion festgestellt (Abb. 1). Bei Tumortherapeutika sind vor allem pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen zu beachten. Pharmakokinetische Interaktionswege betreffen unter anderem die pH-Wert abhängige Resorption, das Cytochrom P450-System, Transportproteine, sonstige Oxidasen, Hydrogenasen, Transferasen sowie die QT-Zeit-Verlängerung.

In einem weiteren Schritt werden patienten- und arzneimittelbezogene Risikofaktoren eingeschätzt. Zu ersteren gehören etwa das Alter, Begleiterkrankungen, veränderte Organfunktionen, Betreuung durch mehrere Ärzte, Selbstmedikation, Informationsdefizite, besondere Genausstattungen und Rauchen. Medikamentenbezogene Risikofaktoren sind beispielsweise eine enge therapeutische Breite, Substrat des Cytochrom P450-Systems, Induktor oder Inhibitor von CYP450 sowie der zeitliche Verlauf von CYP-Interaktionen (Abb. 2), ein hoher first-pass-Metabolismus, hohe Plasmaproteinbindung, Abhängigkeit von Transportproteinen sowie fehlende Möglichkeiten für ein Drugmonitoring. Generell ist der Einsatz folgender Arzneimittel problematisch: Antiepileptika, Psychopharmaka, Immunsuppressiva, orale Antikoagulantien, Azol-Antimykotika, HIV-Protease-Inhibitoren,

Protonenpumpen-Hemmer (PPI), Antazida, H₂-Antihistaminika, zwei- und dreiwertige Kationen, CSE-Hemmer.

► Wo findet man die passende Information?

Zum Auffinden und zum Abgleichen von Interaktionen können – und müssen in der Regel – mehrere Quellen herangezogen werden. Dabei zeigt sich, dass es die Datenbank nicht gibt und je nach Fragestellung unterschiedliche Quellen konsultiert werden müssen. Aber auch dann liegt die

Substraten, Inhibitoren und Induktoren (Gesamttabelle und Tabelle mit klinisch relevanten Substanzen). Es sind viele Referenzen hinterlegt, auch mit einer Verlinkung mit PubMed (Abstracts).

Mediq: Die Schweizer Datenbank ermöglicht die Einschätzung des Interaktionspotentials von Kombinationsbehandlungen mit zwei oder mehr Medikamenten, Nahrungs- oder Genussmitteln und unter Berücksichtigung genetischer Besonderheiten. Ihre wichtigsten Funktionen sind

- **CYP-Inhibition** (verminderter Abbau)
 - Beginn: unmittelbar nach Einnahme des Inhibitors
 - Bei reinen „Suicide-Inhibitoren“ evtl. erst nach einigen Tagen
 - Auswirkung: je nach Stärke der Inhibition
 - Dauer:
 - Non-suicide-inhibitors (reversible Inhibition)
 - Je nach HWZ des Inhibitors (z.B. Fluconazol 30h; Posaconazol: 35h)
 - ca. 4 HWZ nötig
 - Suicide-inhibitors (irreversible Inhibition: mechanism-based inhibition)
 - Ca. 4 HWZ des Inhibitors **plus** Zeit bis zur Regeneration von CYP (ca. 3-4 Tage)
- **CYP-Induktion** (verstärkter Abbau)
 - Beginn: meist erst nach ca. 4-5 Tagen
 - Dauer: ca. 4 HWZ des Induktors **plus** Zeit zur Regeneration von CYP (ca. 3-4 Tage)

21. - 22. Juni 2019
Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

Abb. 1: Zeitlicher Verlauf von CYP-Interaktionen

Lösung nicht immer auf der Hand, da unterschiedliche Quellen mitunter divergierende Angaben machen. Zu beachten sind die klinische Relevanz einer Information sowie die Aktualität der Datensätze. Ergo: Trotz guter Informationsangebote ist der pharmazeutische Sachverstand gefragt. Im Folgenden werden einige Informationsquellen vorgestellt (Abb. 3).

Kardiolab: Die Schweizer Datenbank kardiolab enthält substanzspezifische Darstellungen von Arzneimittelwechselwirkungen durch CYP450 und PGP; sie führt auch pflanzliche Wirkstoffe und Nahrungsmittel auf.

Flockhart-Tabelle: Die amerikanische Datenbank gibt eine Übersicht von CYP-

- Online-Check von Kombinationen mit Substanzen, Medikamenten und Genetik
- Übersicht über Abbau- und Transportwege
- Beschreibung von Substanzen und Medikamenten
- Online-Beratung bei Interaktionsanfragen

Es sind über 46.000 Kombinationen beschrieben; die kostenpflichtige Datenbank wird regelmäßig aktualisiert.

QT-Zeit-Drugs (CredibleMeds): Die Liste der amerikanischen Datenbank enthält eine sehr umfangreiche Sammlung an Arzneistoffen, die einen Einfluss auf die QT-Zeit haben. Sie ermöglicht einen Zugriff auf nach Risiko geordnete Listen. Das Risiko

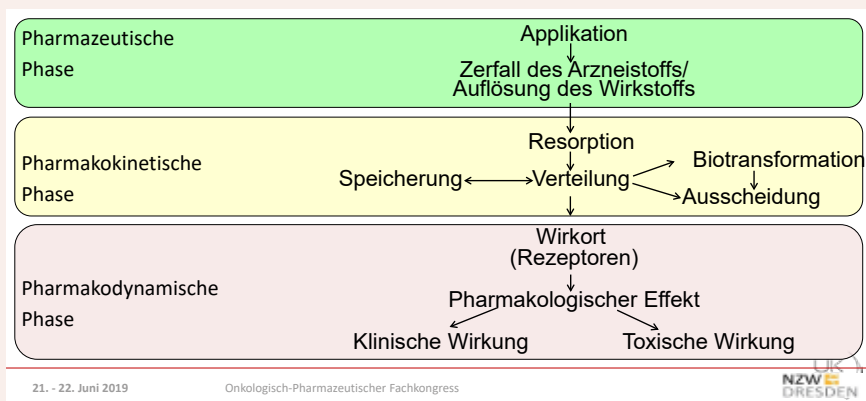


Abb. 2: Arzneimittelinteraktionen

ist gegliedert in Known Risk (bekanntes Risiko), Possible Risk (mögliches Risiko), Conditional Risk (Risiko bei bestimmten Bedingungen) und Drugs to avoid in congenital long QT (Wirkstoffe, die bei angeborenem QT-Syndrom zu vermeiden sind). Die Angabe der Risikokategorien erleichtert es, die Relevanz der Vielzahl von Interaktionsmeldungen einzuschätzen, die vor allem bei Polymedikationspatienten bearbeitet werden müssen.

► Welche Lösungswege können eingeschlagen werden?

Um spezielle Anfragen beantworten zu können, sollte die Basisinformation in der Routineverordnung integriert sein. Des Weiteren müssen Besonderheiten des Patienten und seine Compliance beachtet werden. Welche Datenbank verwendet wird, hängt von der Art der Fragestellung ab. Werden Interaktionen gefunden, ist deren

klinische Relevanz zu prüfen. Eine Frage ist dabei, ob die Interaktion auf einem Gruppeneffekt beruht oder nur von einem einzelnen Wirkstoffvertreter hervorgerufen wird. Ist Letzteres der Fall, ist oftmals eine Substitution möglich. Liegt ein Klasseneffekt vor, müssen andere Alternativen gesucht werden. Nicht zu vergessen ist die Frage, ob alle verordneten Medikamente tatsächlich benötigt werden oder ob eine nicht mehr erforderliche Medikation vorliegt (z. B. ein PPI), die abgesetzt werden kann.

Autorin:

Dr. Petra Jungmayr, Esslingen

Quelle

Vortrag Mathias Nietzke von der Zentralapotheke des St. Johannes-Hospitals, Dortmund: „Status quo des Wechselwirkungsmanagements in der Onkologie“, Dresden am 21. Juni 2019.

- ✓ Datenbanken / Webseiten
- ✓ Apotheker
- ✓ Pharmakologen
- ✓ Med. Wiss. Abteilungen
- ✓ elektronische Arzneimittelanamnese

- **kardiolab** – Abbau über CYP450 - http://www.kardiolab.ch/CYP450_2JSI.html
- **Super CYP** – älteres Sytem der Charité <http://bioinformatics.charite.de/supercyp>
- **Transformer** – der Charité <http://bioinformatics.charite.de/transformer/index.php?site=home>
- **Flockhart-Tabellen** - <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>
- CYP Tabelle des HUG – http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/interactions_medicamenteuses_et_cyp450.pdf
- **Medscape** – <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- **Caremark** – Versicherer - <http://cpref.goldstandard.com/inter.asp?r=8084>
- **Drugs Interaction Checker** - http://www.drugs.com/drug_interactions.php
- **QT Drugs** – <https://crediblemeds.org/oncosupport>

Abb. 3: Informationsquellen zu Arzneimittelinteraktionen

Der 11. NZW Dresden

Arzneimitteltherapiesicherheit in der ambulanten onko-pädiatrischen Palliativversorgung

Referentin: Katrin Wolber

Apotheker sind aus der Versorgung onkologischer Patienten nicht mehr wegzudenken. Sie gewährleisten eine sichere Applikation, verbessern die Patienten- und Pflegeschulung, fördern die Compliance durch Aufklärung, überprüfen die Arzneimitteltherapie und können mikrobielle und chemisch-physikalische Stabilitäten der eingesetzten Wirkstoffe einschätzen. Dieses Know-how wird in der interdisziplinären Versorgung eingesetzt (Abb. 1).

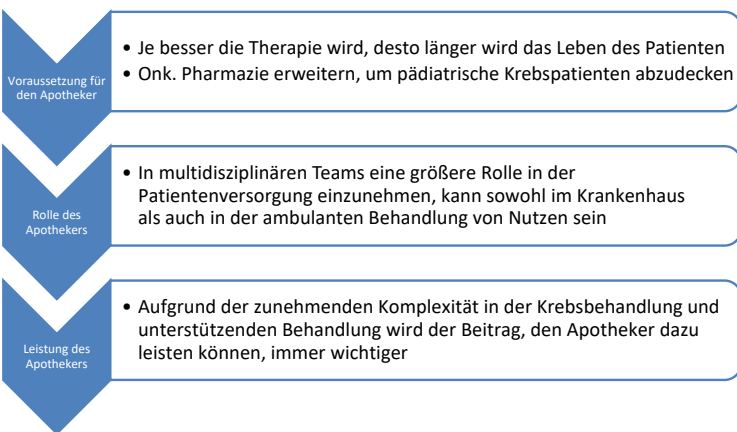
Eine sichere und praktikable Therapie im Rahmen einer ambulanten pädiatrischen Palliativversorgung bedarf besonderer Aufmerksamkeit und ist mitunter eine Herausforderung für den involvierten Pharmazeuten. Dies hat mehrere Ursachen: Werden die Wirkstoffe i. v. appliziert, können je nach Alter des Kindes nur kleine Volumina eingesetzt werden. Dies kann unter Umständen mit der vorgeschriebenen Wirkstoffkonzentration kollidieren. Des Weiteren ist darauf zu achten, dass Glucose nicht zu hoch dosiert und in keinen großen Mengen eingesetzt wird. Ein weiteres Problem sind Venenreizungen wie z. B. bei narkotisierenden Wirkstoffen oder Vincristin. Hier können vermehrtes Spülen oder eine Änderung der Infusionszeit Abhilfe schaffen.

Bei der oralen Tumorthherapie steht die Frage „Wie gelangt der Wirkstoff ins Kind?“ im Vordergrund. Kann das Kind nicht von der Notwendigkeit einer Einnahme überzeugt werden oder ist das Untermischen in ein geeignetes Hilfsmittel (in manchen Fällen ist Apfelmilch eine Möglichkeit) nicht machbar, kann die Überführung der Tablette bzw. Kapsel in eine andere Arzneiform (Suspension) erwogen werden. Dabei kann wie in Abbildung 2 folgendermaßen vorgegangen werden.

► Applikation via PEG-Sonde

Zur Vorbereitung eines Wirkstoffs zur Applikation über eine PEG-Sonde kann folgender Weg eingeschlagen werden:

Gründe für den Apotheker, in der Versorgung mitzuwirken



21. - 22. Juni 2019

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress

NZW
DRESDEN

Abb. 1

In geeigneten Nachschlagewerken (z. B. Gelbe Liste, Pharmatrix) wird die Zermörserbarkeit bzw. Suspensierbarkeit des entsprechenden Wirkstoffs bzw. der Arzneiform verifiziert. Die in der Regel feste Arzneiform wird in den hinteren Teil einer 20 ml-Spritze eingebracht, die gewünschte Flüssigkeit aufgezogen, die Spritze mit einem Combistopper verschlossen und das Medikament durch Hin- und Herschwenken gelöst bzw. suspendiert. Die Sonde wird mit 20 ml Wasser gespült, dann der suspendierte Wirkstoff verabreicht. Anschließend wird die Sonde erneut mit 20 ml Wasser gespült. Bei intestinalen Sonden dürfen maximal 50 ml als Bolus verabreicht werden.

► TTS und Medizinprodukte

Soll ein transdermales therapeutisches System (TTS) zum Einsatz kommen, sind folgende Besonderheiten zu beachten: Kinder weisen einen anderen Stoffwechsel als Erwachsene auf und besitzen weniger Unterhautfettgewebe. Zudem ist die zur Verfügung stehende Klebefläche geringer

als bei Erwachsenen. Das Pflaster – in der Regel ein Fentanyl-haltiges transdermales therapeutisches System – darf nicht zerschnitten werden; d. h. es ist ein geeignetes, unter Umständen schwächeres Präparat auszuwählen (s. auch <https://www.abda.de/themen/arzneimittelsicherheit/amk/amk-nachrichten/archiv/teilung-von-fentanylpflaster/>). Ferner ist beim Aufbringen von wirkstofffreien Pflastern auf den verwendeten Kleber zu achten, um potenzielle Allergien zu vermeiden. Ebenfalls zu vermeiden sind alkoholhaltige Desinfektionsmittel, die durch hautverträgliche Varianten ersetzt werden. Die Wahl von Medizinprodukten sollte die anatomischen Besonderheiten von Kindern berücksichtigen (z. B. bei Oralspritzen, Schnabellassen, Gehhilfen, Sitzerrhöhungen, Vernebler).

► Fallbeispiel: Worauf beruht der hohe Fentanylbedarf?

Ein 17-jähriger junger Mann mit CUP, unklarem neuroendokrinen Tumor und Metastasen in Lunge, Knochen und Leber

leidet unter Angst, Luftnot, Erbrechen, Schmerzen und Schwitzen. Er erhält als Regelmedikation u. a. Dronabinol, Panobinostat, Fentanyl als TTS sowie als Bedarfsmedikation Fentanyl-Nasenspray, Haldol, Metamizol, Lorazepam und Ondansetron. Ein Problem ist der sehr hohe Fentanylbedarf, der als Nasenspray gedeckt wird. Eine genauere Medikationsanalyse deckt Folgendes auf: Fentanyl wird zu 80 – 85 Prozent an Plasmaproteine gebunden, Panobinostat zu ungefähr 90 Prozent. Panobinostat ist ein Substrat des CYP3A4. Da Fentanyl ebenfalls über CYP3A4 abgebaut wird, müsste eines der beiden Präparate einen erhöhten Spiegel und damit eine erhöhte Wirksamkeit zeigen. Das ist aber nicht der Fall und keine Erklärung für den hohen Verbrauch an Schmerzmitteln. Der Grund hierfür ist folgender: Panobinostat bindet an Plasmaproteine, Fentanyl benötigt ebenfalls eine Plasmaproteinbindung von 85 Prozent. Sind diese Plasmaproteine jedoch durch Panobinostat besetzt, kann Fentanyl nicht andocken und wird somit in der Leber schneller verstoffwechselt und abgebaut. Das erklärt den hohen Verbrauch an Fentanyl, dessen Wirksamkeitsdauer und Wirkstärke aufgrund dieser Interaktion stark vermindert sind. Dabei ist der primäre Aufnahmeweg von Fentanyl irrelevant, da es um die Verteilung vor dem First-Pass-Effekt geht.

Es wurde folgende Lösung erarbeitet: Umstellung auf Hydromorphon, das nicht auf Plasmaproteine angewiesen ist und dessen Abbau vornehmlich über CYP2D6 erfolgt. Da der Patient auf die Applikation eines Nasensprays konditioniert ist, erhält er als Placebo ein Dexpanthenol-Nasenspray.

Aufgaben des Apothekers in der Pädiatrie

Orale Tumorthapeutika

- Wie bekomme ich die Tablette ins Kind?
 - Überreden/Überzeugen
 - Untermischen
 - Tablette in eine andere Arzneiform überführen
 - Glovebag
 - Orale Suspension/Lösung
 - Beispiel: Endoxan, Temodal, Azathioprin, 6- Mercaptopurin
 - Beispiellösungen für Basismedium:
 - » Nach Griffith: OraBlend®
 - » Nach NRF: pH >7
 - » Nach Düsseldorf: Xanthangummi OHNE! Aroma

21. - 22. Juni 2019

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress



Abb. 2

Fallbeispiel

- **Analyse:**

Fachinfo - Farydak: Panobinostat ist beim Menschen moderat (ungefähr 90 %) an Plasmaproteine gebunden. Relevante Stoffwechselwege, die an der Biotransformation von Panobinostat beteiligt sind, sind Reduktions-, Hydrolyse- und Oxidationsprozesse sowie Glucuronidierung. Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) ist das hauptsächliche Oxidationsenzym.

Fachinfo – Fentanyl: Fentanyl wird zu 80 – 85 % an Plasmaproteine gebunden.

21. - 22. Juni 2019

Onkologisch-Pharmazeutischer Fachkongress



Abb. 3

Autorin:

Dr. Petra Jungmayr, Esslingen

Quelle:

Vortrag Katrin Wolber von der Eurozyto GmbH, Königstein im Taunus: „Arzneimitteltherapiesicherheit in der ambulanten onko-pädiatrischen Palliativversorgung“, Dresden am 22. Juni 2019