

# InFo Hämatologie + Onkologie

Interdisziplinäre Fortbildung von Ärzten für Ärzte

## Sicherheit der Arzneimitteltherapie

Was bedeutet Arzneimitteltherapiesicherheit in der Hämatologie und Onkologie – und wie lässt sie sich erhöhen? Lesen Sie mehr dazu in unserem Schwerpunkt – ab Seite 3

36

### Zervixkarzinom

Pembrolizumab als Addon zur Chemotherapie ± Bevacizumab?

38

### Melanom

Phase-II/III-Daten zum neuen Checkpointhemmer Relatlinib

44

### Rektumkarzinom

Epidemiologie, Diagnostik und Therapie





© Daniel Karmann / pa / dpa

Schwerpunkt „Arzneimitteltherapiesicherheit“

# Arzneimitteltherapiesicherheit: Essentielle Expertise aus den Apotheken

## Liebe Leser\*innen,

Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) ist gerade in der Onkologie kein neues Thema, aber ein Thema, das aus verschiedenen Gründen zunehmend an Bedeutung gewinnt:

- ▶ Die demografische Entwicklung führt zu einer älter werdenden Bevölkerung und damit zu mehr Patient\*innen, die an einer Tumorerkrankung leiden
- ▶ Weiterentwicklungen der Tumorthherapie haben erfreulicherweise dazu geführt, dass Patient\*innen mit einer Tumorerkrankung länger leben
- ▶ Tumorthapien erfolgen überwiegend im ambulanten Bereich
- ▶ Der Einsatz von oralen Tumorthérapeutika (Anteil von ca. 50%) erfordert einen hohen Beratungsbedarf
- ▶ Die Gabe oraler Arzneimittel, häufig über mehrere Wochen/Monate, liegt in der Eigenverantwortung des\*der Patient\*in
- ▶ Tumorthérapeutika zeichnen sich durch ganz unterschiedliche Angriffspunkte aus (klassische Zytostatika, Antikörper, Kinaseinhibitoren, Immunthérapeutika) und machen ein spezifisches Nebenwirkungsmanagement nötig
- ▶ Der Fachkräftemangel betrifft inzwischen den medizinischen, pflegerischen und pharmazeutischen Bereich

## Was ist Arzneimitteltherapiesicherheit überhaupt?

AMTS ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung eines optimalen Medikationsprozesses mit dem Ziel, Medika-



© Fotoatelier Schneider, Fulda

Dr. rer. nat. Annette Freidank

Apothek und Patienten-Beratungs-Zentrum,  
Klinikum Fulda gAG  
Universitätsmedizin Marburg - Campus Fulda  
Annette.freidank@klinikum-fulda.de

tionsfehler und damit vermeidbare Risiken für die Patient\*innen bei der Arzneimitteltherapie zu verringern. Welche Rolle können und sollen Apotheker\*innen dabei spielen?

## Bedeutung der (Klinik-)Apotheken

Zu Beginn der medikamentösen Tumorthherapie vor 40–50 Jahren erfolgte die Behandlung der Patient\*innen anhand von verschiedenen Therapieplänen mit einer überschaubaren Anzahl an parenteralen Arzneimitteln, in dafür spezialisierten Zentren mit entsprechend qualifiziertem Personal. Die pharmazeutische Expertise beschränkte sich zunächst nur auf die Zubereitung der Zytostatika unter Beachtung von Stabilitäts- und Inkompatibilitätsdaten. Durch die Verlagerung der Tumorthapien in

den ambulanten Bereich, die Erweiterung der klassischen Zytostatika um Antikörper und Immuntherapeutika und nicht zuletzt durch die Einführung der oralen Tumortherapeutika werden die Tumortherapien komplexer. Die Diagnose und die Therapieentscheidungen erfolgen auch weiterhin in Zentren, in die Folgetherapien werden jedoch weitere Personengruppen aus verschiedenen Gesundheitsberufen einbezogen. Auch Patient\*innen mit ihren Angehörigen und Mitarbeiter\*innen im niedergelassenen Bereich sind in die Begleitung und Krankheitsbewältigung involviert.

Die benötigte pharmazeutische Kompetenz in den Kliniken und Ambulanzen umfasst heute neben der Arzneimittelzubereitung auch

- ▶ die Mitarbeit bei der Erstellung der Therapieprotokolle, inklusive der Supportivmaßnahmen,
- ▶ die Beratung zu Dosisanpassungen,
- ▶ den Interaktionscheck mit der Vormedikation,
- ▶ die Mitarbeit und Dokumentation im Rahmen von Studien sowie
- ▶ Schulungen von Mitarbeiter\*innen und Patient\*innen.

Neben den Klinikapotheker\*innen ist auch jede\*r Apotheker\*in im niedergelassenen Bereich bei der Abgabe der Arzneimittel aufgrund seiner Informations- und Beratungspflicht gefordert.

Im Jahr 2007 hat das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) unter Mitwirkung der Arzneimittelkommission der Ärzteschaft (AkdÄ) den 1. Aktionsplan (2008/2009) zur Verbesserung der AMTS verabschiedet. Damit wurde schon damals die verbindliche Grundlage geschaffen, Apotheker\*innen in die Begleitung der Pharmakotherapie zu integrieren. Besondere Bedeutung kommt dabei der Kommunikation über Arzneimittel in den Apotheken zu. Dabei sind arzneimittelbezogene Probleme zu erkennen und in Zusammenarbeit mit den Ärzt\*innen bzw. den Patient\*innen zu lösen. Hierbei bezieht sich AMTS auf den Gesamtprozess (▶Abb. 1) der Arzneimitteltherapie, da in jedem Schritt des Medikationsprozesses Fehler auftreten können.

In der Weiterentwicklung wurde die Förderung der AMTS in der Onkologie als ein Schwerpunkt des aktuellen 5. Aktionsplans (2021–2024) erkannt. Hier wird auf die besondere Bedeutung der Stärkung der Patientenkompetenz und die enge interprofessionelle Zusammenarbeit hingewiesen.

### Inhalt dieser Ausgabe

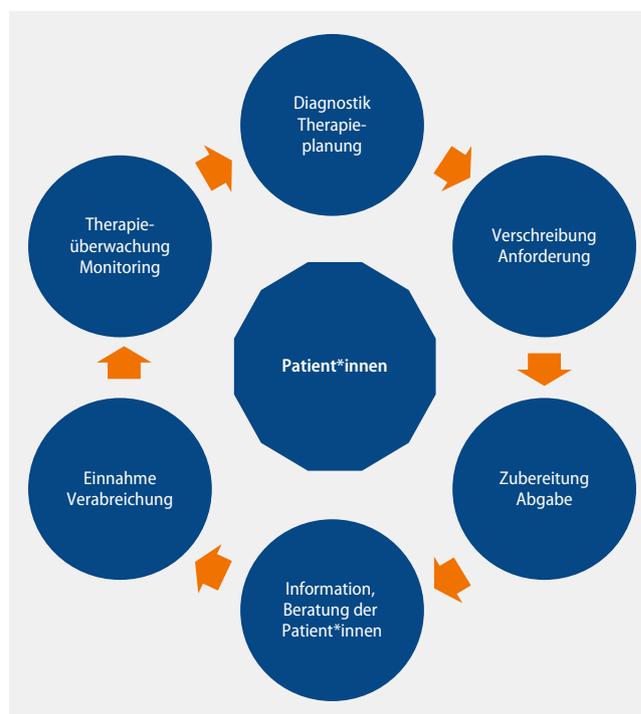
In dieser Ausgabe werden wir das Thema AMTS primär aus Sicht von Apotheker\*innen beleuchten, wobei stets die interprofessionelle Zusammenarbeit mit Ärzt\*innen und anderen Disziplinen im Blick bleibt.

#### Beitrag 1 – Orale Tumortherapie und Nahrungsmittel

Jürgen Barth, Gießen, geht in seinem Beitrag darauf ein, was mit Blick auf AMTS bei der Einnahme oraler Tumortherapeutika und Interaktionen mit Nahrungsmitteln zu beachten ist – ab ▶ Seite 12

#### Beitrag 2 – Umgang mit Hochrisikoarzneimitteln

Tilman Schöning, Heidelberg, erläutert AMTS-Aspekte im Umgang mit Hochrisikoarzneimitteln am Beispiel von Methotrexat und Vincaalkaloiden – ab ▶ Seite 20



1 Gesamtprozess einer Arzneimitteltherapie. Alle Einzelschritte sind potenziell fehleranfällig und müssen daher im Sinne der Arzneimitteltherapiesicherheit beachtet werden.

#### Beitrag 3 – Apotheker\*innen als Teil des Stationsteams

Svenja Dierkes, Fulda, illustriert am Beispiel des Klinikums Fulda, wie sich eine multiprofessionelle Zusammenarbeit zur AMTS-Erhöhung mithilfe von sog. Stationsapotheker\*innen umsetzen lässt – ab ▶ Seite 25

#### Beitrag 4 – Fallbeispiel

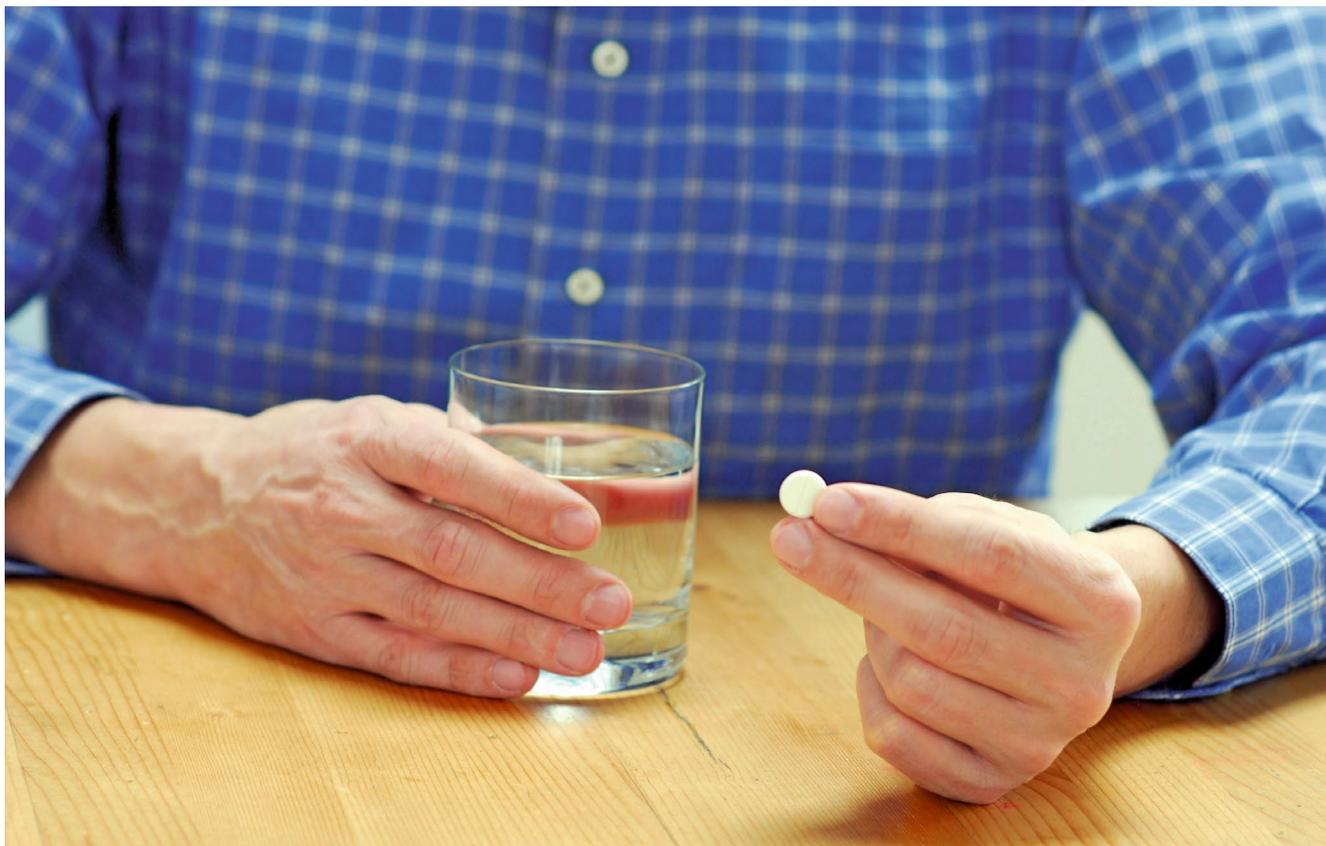
Kerstin Bornemann, Göttingen, stellt anhand einer Kasuistik aus dem ambulanten Setting ganz konkret dar, welche Rolle Pharmazeut\*innen in der medikamentösen Antitumortherapie von Krebskranken übernehmen können und wie das zur AMTS beiträgt – ab ▶ Seite 28

#### Beitrag 5 – Zukünftige Herausforderungen

Im letzten Beitrag geht es um die Entwicklung aktueller Tätigkeitsfelder von Apotheker\*innen, um die AMTS von Krebspatient\*innen zu gewährleisten. Dabei legt Michael Höckel, Kassel, dar, wo die zukünftigen Aufgaben liegen könnten und sollten – ab ▶ Seite 31

Ich wünsche Ihnen eine informative Lektüre, die Sie zum Dialog mit weiteren Berufsgruppen motivieren soll.

Ihre  
Annette Freidank



© somenski / stock.adobe.com

Schwerpunkt „Arzneimitteltherapiesicherheit“

# Einfluss von Einnahmezeitpunkt und Nahrung auf orale Tumortheraeutika

Jürgen Barth – Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen

Bei der oralen Tumorthherapie müssen eine Reihe von Faktoren berücksichtigt werden, damit neben der Effektivität der Behandlung auch die Sicherheit der Arzneimitteltherapie gewährleistet werden kann. Von besonderer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang der Einnahmezeitpunkt der Medikation und die Nahrung – was und wann. Der folgende Beitrag beleuchtet wichtige Zusammenhänge.

Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) ist definiert als die Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung eines optimalen Medikationsprozesses mit dem Ziel, Medikationsfehler und damit vermeidbare Risiken für die Patient\*innen bei der Arzneimitteltherapie zu verringern [1]. Seit Beginn 2008 mit dem 1. Aktionsplan AMTS trat 2021 nunmehr auf Grund des sichtbaren Erfolgs der 5. AMTS-Aktionsplan der Bundesregierung in Kraft [2]. Da die AMTS-Probleme oraler Tumortheraeutika erkannt wurden, ist ein Modellprojekt mit vorbereitendem Workshop zur Implementierung und Evaluierung einer Interventionsstrategie zur Verbesserung der AMTS bei Patient\*innen mit oraler Tumorthherapie beschlossen worden [2]. Im Folgen-

den wird auf die Problematik der korrekten Einnahmezeitpunkte und Interaktionen mit Lebensmitteln eingegangen

Orale Tumortheraeutika (kurz „ZytOralia“) waren mit den ersten zur Verfügung stehenden Zytostatika mit Beginn der klassischen Chemotherapie (Methotrexat, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin 1955, Chlorambucil 1957, Cyclophosphamid, Melphalan 1962). Ab den 1970er Jahren erfolgte überwiegend die Entwicklung parenteraler Darreichungsformen. Seit Entdeckung von tumorspezifischen Treibermutationen und deren mehr oder weniger spezifischen Hemmstoffen um die Jahrtausendwende, nahm die Entwicklung von ZytOralia rasant Fahrt auf. Mit Stand Januar 2022 stehen nunmehr 107 orale

Tumortheraeutika ohne Hormone und Antihormone zur Verfügung (►Abb. 1).

Erst mit dem Einzug der niedermolekularen Kinaseinhibitoren (nmKI) wurde den korrekten Einnahmezeitpunkten die ihnen gebührende Aufmerksamkeit geschenkt, obwohl das Problem seit jeher bestand, wie man am Beispiel Chlorambucil sehen kann.

Während Chlorambucil eine Bioverfügbarkeit (BV) von 70–80 % aufweist, kommt es zu einer verzögerten Resorption durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme um 10–20 %. Die resultierende Fläche unter der Blutspiegel-Zeit-Kurve (AUC, „area under the curve“) sinkt ebenfalls um 10–20 %. Daher sollte Chlorambucil nüchtern eingenommen werden. In der Fachinformation Leukeran® wurde über ca. 60 Jahren die Einnahme eine halbe Stunde vor der Mahlzeit empfohlen. Mittlerweile ist die Fachinformation modifiziert und es heißt: „Durch eine Einnahme der Leukeran® 2 mg Filmtabletten unmittelbar nach einer Mahlzeit wird die Resorption des Wirkstoffs verzögert und insgesamt auch verringert.“ Daher wird empfohlen, die Tabletten mindestens eine Stunde vor dem Essen bzw. drei Stunden nach dem Essen einzunehmen [3].

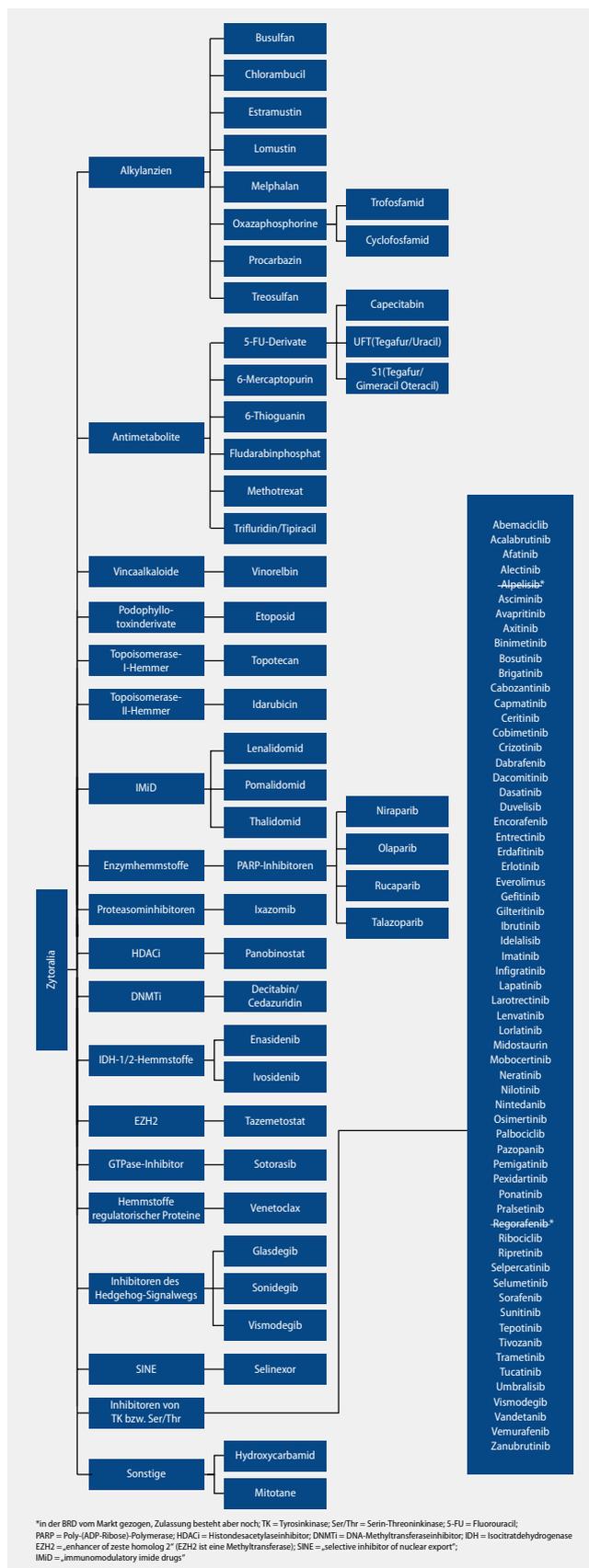
### Einfluss der Nahrung auf die Bioverfügbarkeit

Nahrung oder Nahrungsbestandteile können zu nachteiligen Reaktionen bei gleichzeitiger Arzneimittelaufnahme führen. Durch Reaktionen mit dem Speisebrei kann es zur Zersetzung, verringerter Löslichkeit, Reaktionen mit Nahrungsbestandteilen und somit zu einer relevanten Verminderung der BV kommen. Mineralwasser mit einem hohen Anteil mehrwertiger Kationen (Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+/3+</sup>, etc.) kann zur Bildung schwer bis unlöslicher Komplexe führen. Bekannt dafür sind beispielsweise Wirkstoffe wie Tetracyclin(e), Bisphosphonate, Gyrasehemmer (Ciprofloxacin etc.), Eltrombopag, Elvitegravir [in Fixkombinationspräparaten enthalten], Ledipasvir [in Fixkombinationspräparaten enthalten]. Resultate dieser im Magen stattfindenden Interaktion kann eine Unterdosierung und damit eine negative Beeinflussung des gewünschten Therapieergebnisses sein.

Die Nahrung kann aber auch zu einer Verbesserung der Wirkstoffauflösung und damit zu einer (unerwünscht hohen) Steigerung der Bioverfügbarkeit mit einhergehender Toxizität führen (Positiver „food effect“: die Kalorien „schleppen“ den Wirkstoff mit). Als Wirkstoffe mit diesem Phänomen seien Erlotinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, und Abirateron genannt.

**Beispiel Abirateron:** Die Gabe von Abirateron mit Nahrungsmitteln führt im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand, abhängig vom Fettgehalt der Mahlzeit, zu einem bis zu 10-fachen Anstieg der AUC [4]. Daher wurde zum 10. Januar 2022 die Anwendungsart von Abirateron modifiziert bzw. präzisiert [5]. Die neue Anwendungsart hebt auf eine primäre Nüchtereinnahme ab. Sollte man schon etwas gegessen haben, müssen die Patienten nun zwei Stunden mit der Einnahme warten. Haben sie Abirateron bereits eingenommen, dürfen sie frühestens eine Stunde später erst etwas essen [5]:

► **Aktuelle Empfehlung, ab 1. Januar 2022:** Die Tabletten müssen einmal täglich auf leeren Magen als Einzeldosis eingenommen werden. Abirateron darf frühestens zwei Stunden nach dem Essen eingenommen werden, und Nahrungsmittel dürfen frühestens eine Stunde nach der Einnahme von Abirateron gegessen werden.

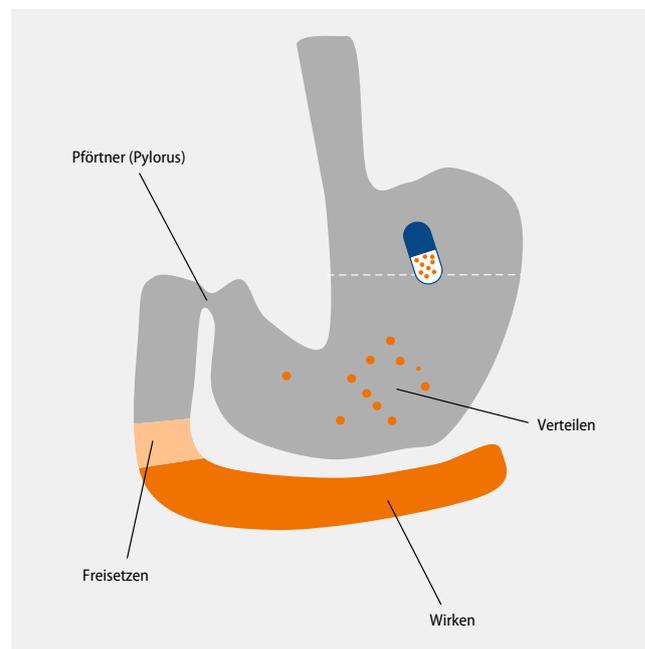


1 Orale Tumortheraeutika, welche durch die EMA bzw. die FDA Stand Januar 2022 zugelassen sind (ohne Hormone und Antihormone).

**T1** Einnahmezeitpunkte von oralen Tumortheraeutika aus der Gruppe der Kinase- und Enzyminhibitoren. Diese hängen manchmal auch von der Galenik ab (vgl. Olaparib und Palbociclib). Eine vollständige Übersicht aller oralen Tumortheraeutika – mit regelmäßiger Aktualisierung – ist auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP) zu finden ([www.orale-krebstherapie.de/fuer-apoetheker-aerzte-pta/beratungstool](http://www.orale-krebstherapie.de/fuer-apoetheker-aerzte-pta/beratungstool)).

Einnahme mit Nahrung	Einnahme ohne Nahrung	Egal
<i>Kinaseinhibitoren</i>		
Alectinib	Afatinib	Abemaciclib
Alpelisib	Asciminib	Acalabrutinib
Bosutinib	Avapritinib	Axitinib
Ibrutinib	Cabozantinib	Binimetinib
Imatinib	Ceritinib	Brigatinib
Midostaurin	Dabrafenib	Capmatinib
Neratinib	Erlotinib (BV+)	Cobimetinib
Nintedanib (BVn = 4,69%)	Everolimus	Crizotinib
Palbociclib-Hartkapseln*	Infigratinib	Dacomitinib
Regorafenib (mit fettarmem Frühstück)	Lapatinib (BV+)	Dasatinib
Tepotinib (zur Reduktion bis T <sub>max</sub> )	Nilotinib (BV+)	Duvelisib
Umbralisib	Pazopanib (BV+)	Encorafenib
	Pexidartinib (BV+)	Entrectinib
	Pralsetinib (BV+)	Erdaftinib
	Selumetinib	Gefitinib
	Sorafenib	Gilteritinib
	Trametinib	Idelalisib
		Larotrectinib
		Lenvatinib
		Lorlatinib
		Mobocertinib
		Osimertinib
		Palbociclib-Filmtabletten
		Pemigatinib
		Ponatinib
		Ribociclib
		Ripretinib
		Selpercatinib
		Sunitinib
		Tivozanib
		Tucatinib
		Vandetanib
		Vemurafenib
		Zanubrutinib
<i>Sonstige (Enzym-)Inhibitoren</i>		
Venetoclax	Ixazomib	Enasidenib
	Olaparib-Kapseln* (BV+)	Glasdegib
	Panobinostat	Ivosidenib
	Sonidegib	Niraparib
		Olaparib-Tabletten
		Rucaparib
		Selinexor
		Sotorasib
		Talazoparib
		Tazemetostat
		Vismodegib

BV = Bioverfügbarkeit; BVn = BV nüchtern; BV+ = Substanz muss nüchtern eingenommen werden, da mit der Nahrung die BV steigt; \*Olaparib- und Palbociclib-Kapseln sind oder gehen außer Handel



2 Vereinfachte Darstellung der Arzneimittelaufnahme im gastroenterologischen System. Im Magen erfolgt lediglich die Freisetzung aus der pharmazeutischen Darreichungsform. Resorbiert wird erst im Darm.

► **Bisherige Empfehlung:** Die Tabletten sollen mindestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach dem Essen eingenommen werden.

Allerdings gibt es Wirkstoffe, die benötigen Nahrung um hinreichend bioverfügbar zu werden. Darunter sind sehr viele Virostatika wie beispielsweise Cobicistat (in Fixkombinationspräparaten enthalten), Dasabuvir, Elvitegravir (in Fixkombinationspräparaten enthalten), Rilpivirin (in Fixkombinationspräparaten enthalten), Ritonavir, Tenofovir, Simeprevir, Sofosbuvir, das Antimykotikum Posaconazol. Von den oralen Tumortheraeutika benötigt Nintedanib eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme, da die Nüchtern-BV < 5% ist. Mitotan-Spiegel werden besser und schneller bei gleichzeitiger Einnahme von Milch oder Schokolade aufgebaut. Weiteres zu Nahrungseffekten auf Arzneimittel siehe auch [6] sowie in [7]. Eine Übersicht zu den Einnahmezeitpunkten der nmKI und Enzyminhibitoren gibt ►Tab. 1.

Seit dem 1. Juli 2013 ist die „guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“, kurz EMA/CHMP/205/95/Rev. 4 der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) in Kraft. Dort werden die beschriebenen Nahrungseffekte für orale Tumortheraeutika wegen ihrer Relevanz nun berücksichtigt. Seither gilt: Soll in der EU ein orales Tumortheraeutikum zentral zugelassen werden, müssen nun bereits vor einer Phase-III-Testung auch Interaktionen von Oralmedikamenten mit der Nahrung oder Nahrungsbestandteilen vorgelegt werden, sog. Massen-Balance-Studien.

**Frühe Interaktionen – pH-Wert im Magen**  
Die meisten nmKI sind schwache Basen und haben vielfach eine pH-abhängige Löslichkeit [8, 9]. Ihre BV kann durch den

Magen-pH-Wert anhebende Mittel (ARA [„acid reducing agents] wie Protonenpumpeninhibitoren [PPI], H2-Rezeptorenblocker und Antazida) bis hin zu subtherapeutischen Dosen reduziert werden. Zur Erinnerung: Der Magen selbst ist kein Resorptionsorgan. In ihm werden die Wirkstoffe aus der oralen Darreichungsform (Kapsel, Tablette) freigesetzt (►Abb. 2).

Ob diese pH-Wert-Anhebung klinisch wirklich relevant ist, wurde auch kritisch hinterfragt und kontrovers diskutiert, da unter der gleichzeitigen Einnahme auch Nebenwirkungen zu verzeichnen waren. Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurde nun dieser Frage nachgegangen. Ergebnis für die Gesamtkohorte: Wer zu einem pH-empfindlichen nmKI einen PPI einnimmt, erhöht sein Sterberisiko um 16%. Bei Patient\*innen mit Lungenkarzinom und einer Erlotinib-Therapie betrug die Risikoerhöhung zu versterben 21 % [10]. Problematisch wird das ganze dadurch, dass diese Magen-pH-Wert-anhebenden Medikamentenklassen nicht verschreibungspflichtig sind und auch ohne Apothekenbesuch via Internet bestellt werden können. Eine Beratungs- und/oder Kontrollfunktion durch Ärzt\*innen oder Apotheker\*innen entfällt vollständig.

Häufig gehen die Betroffenen zudem von dem Leitsatz aus: „Was man im Internet bestellen kann, ist doch nicht gefährlich.“ Das kann zu einer derart verminderten Wahrnehmung bei den Patient\*innen führen, dass die Frage: „nehmen Sie sonst noch etwas ein?“ verneint wird.

Da aber eine Komedikation – beispielsweise mit einem PPI – nicht immer vermeidbar ist, versuchen einzelne Hersteller diesem Problem anders Herr zu werden. So wird derzeit für den Wirkstoff Acalabrutinib versucht, eine Schmelztablette („immediate-release film-coated tablet“) zu entwickeln, die für Patient\*innen mit Schluckbeschwerden gut geeignet ist und gleichzeitig über den gesamten physiologischen pH-Bereich resorbiert wird, sodass zeitgleich ein PPI eingenommen werden kann [11].

### Interaktionen mit Lebensmitteln im Darm

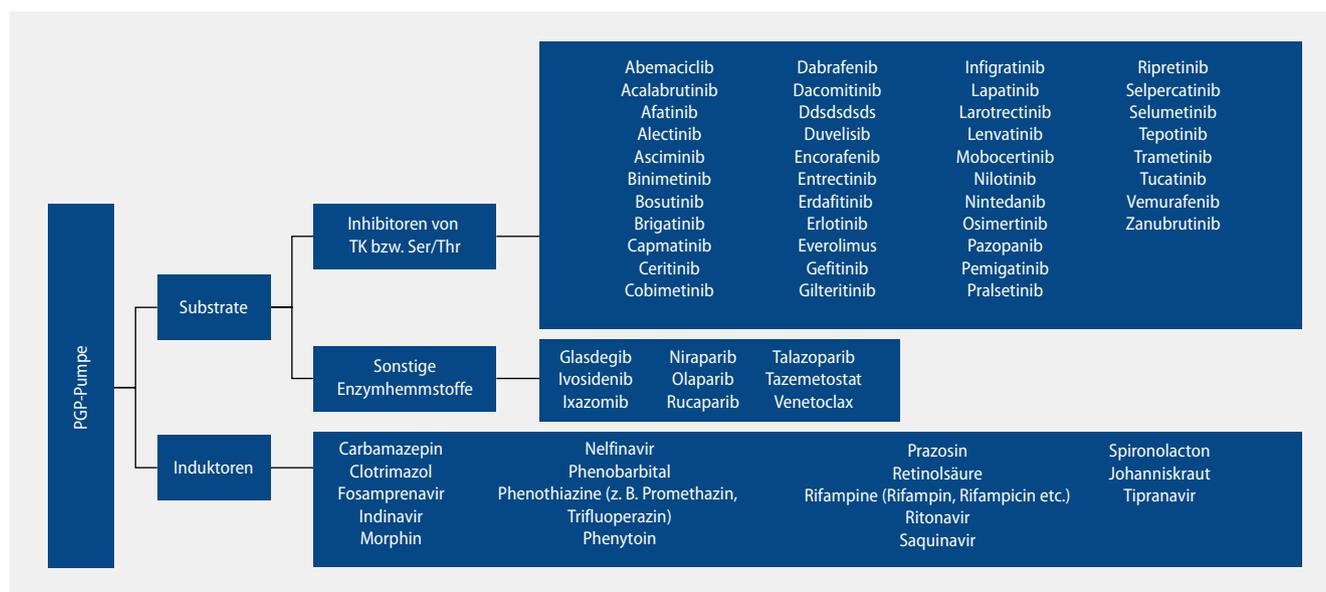
Zugeführte Stoffe, seien es Medikamente oder Lebensmittel, verstoffwechselt der menschliche Körper durch Enzyme, insbesondere aus der Cytochrome-P450(CYP)-Familie. Sie kommen in allen Zellen vor, vornehmlich aber in der Leber und auch in der Darmwand. Mit einem Anteil von über 80 % ist CYP3A4 der in der Darmwand dominante Enzymstyp. Auf dem Weg aus dem Darmlumen in das Blut können Substanzen daher schon einem gastralen First-Pass-Effekt unterliegen [12]. Wird gastrales CYP3A4 gehemmt, steigt die Bioverfügbarkeit der entsprechenden Substrate.

Der Präzedenzfall einer tödlichen Bioverfügbarkeitserhöhung wurde 1997 veröffentlicht. Ein 29-jähriger Mann, der unter einer allergischen Rhinitis leidet und deswegen das Antiallergikum Terfenadin einnimmt, stirbt nach zwei Gläsern Grapefruitsaft. Er darf obduziert werden und man findet außergewöhnlich hohe Spiegel des Antiallergikums, was zu Herzrhythmusstörungen und in der Folge zum Herztod führte [13]. Aufgrund dieses Falls wurde Terfenadin in vielen Ländern vom Markt genommen. In der Bundesrepublik nur freiwillig vom Originator. Die Inhaltsstoffe aus der Grapefruit waren schnell gefunden. Sie hemmen CYP3A4 in der Darmwand und das Medikament geht unverstoffwechselt in das Blut. Seine Bioverfügbarkeit steigt. Dieser Effekt bleibt auch nach nur einmaliger Einnahme für ca. 5–7 Tage bestehen [14].

Betrifft das nun alle oralen Medikamente? Nein. Dieser Effekt ist nur relevant, wenn

1. das Medikament in der Darmwand verstoffwechselt wird und
2. eine besonders niedrige Bioverfügbarkeit hat.

Beispiel: wenn ein Blutdrucksenker zu 5 % bioverfügbar ist und dabei trotzdem wirkt, macht sich das besonders stark bemerkbar. Eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit auf beispielsweise 100 % ist wie eine Verzwanzigfachung der Dosis.



3 Bedeutung der PGP („permeability glycoprotein“-)Pumpe im Kontext ausgewählter Arzneistoffe. Wird die PGP-Pumpe bei den entsprechend behandelten Tumoren induziert, werden diese Substrate vermehrt ausgeschieden – es resultiert eine Therapieresistenz. Bei Inhibition dagegen drohen (theoretisch) mehr Nebenwirkungen. Auswahl an PGP-Induktoren nach [18]. TK = Tyrosinkinase; Ser/Thr = Serin-Threoninkinase

**T2** Moderne orale Tumortheraeutika (nmKI), während deren Einnahme ausgewähltes Obst (Grapefruit etc.) vermieden werden muss (siehe Details). Alle Angaben stammen aus der jeweiligen Fachinformation und/oder der US-amerikanischen Gebrauchsinformation (FPI = „full Prescribing information“). Stand: Februar 2022.

Substanz	Grapefruit	Klementinen/ Bitterorangen	Sternfrucht	Granatapfel
Abemaciclib	X			
Axitinib	X			
Bosutinib	X			
Brigatinib	X			
Cabozantinib	X			
Ceritinib	X			
Cobimetinib	X			
Crizotinib	X			
Encorafenib	X			
Entrectinib	X			
Everolimus	X (n. u.)			
Ibrutinib	X	X		
Infigratinib	X			
Lapatinib	X			
Larotrectinib	X			
Lorlatinib	X			
Mobocertinib	X			
Neratinib	X			
Nilotinib	X			
Olaparib	X	X (nur FPI)		
Palbociclib	X			
Panobinostat	X	X	X	X
Pazopanib	X			
Pemigatinib	X			
Pexidartinib	X			
Ponatinib	X			
Regorafenib	X			
Ribociclib	X			X
Selumetinib	X			
Sunitinib	X			
Venetoclax	X	X	X	

n. u. = nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet (die Wirkung variiert stark). Die Kombination sollte vermieden werden.

Dieses Grapefruitphänomen ist bekannt und findet sich in den Fachinformationen der Medikamente wieder. Es sollte aber auch bei der Verordnung und Abgabe darauf hingewiesen werden. Mit der Einführung von Ibrutinib wurden die Fachkreise darüber informiert, dass neben Grapefruit(-saft) Pomeranzen ebenfalls vermieden werden sollen. Selbst ein Brötchenaufstrich mit Bitterorangenmarmelade erhöht die Bioverfügbarkeit um 50 %. Zu Venetoclax dürfen außerdem keine Sternfrüchte [15], zu Panobinostat keine Granatäpfel konsumiert werden [16]. Wegen der klinischen Relevanz sind das alles beratungspflichtige Informationen, also seitens der verordnenden Mediziner\*innen und/oder der abgebenden Pharmazeut\*innen. Weitere, von derartigen Effekten betroffene orale Tumortheraeutika, sind in ►Tab. 2 aufgelistet.

### Arzneistofftransporter

Viele Arzneistoffe werden aktiv über sogenannte Arzneistofftransporter in eine Zelle hinein oder aus ihr heraus geschleust. Sie kommen überall, aber besonders häufig in der Leber, der Niere, dem Darm und Gehirn vor. Nur die wenigsten Moleküle können die Zellmembranen ohne Transporter (passiv) überwinden. Ausschleusende Arzneistofftransporter sind auch Bestand-

teil von natürlichen Entgiftungsmechanismen. In Tumoren sind sie im Rahmen der Therapie aber oft unerwünscht.

### P-gp170

P-gp170 steht für P-Glykoprotein mit einer Molekülmasse von 170 Dalton, wobei das P für Permeabilität steht. P-gp ist in der Natur weit verbreitet (bei Tieren, Pflanzen, Pilzen und Bakterien) und hat eine Entgiftungsfunktion. 1976 entdeckte man, dass Tumorzellen besonders viel P-gp in ihren Zellmembranen aufweisen. Dieses Effluxtransporterprotein aus der Familie der ABC-Transporter pumpt die Zytostatika aus der Zelle heraus. Der Tumor ist somit resistent gegen die Therapie – die sog. Multidrugresistance (MDR). Typische P-gp-Substrate sind Naturstoffe oder Naturstoffderivate wie Anthrazykline (Doxo- und Epirubicin), Vincaalkaloide (z. B. Vinorelbin), Taxane (Pacli-, Docetaxel), aber auch andere, synthetische Moleküle aus der Klasse der nmKI. Wie die Cytochrome kann auch P-gp gehemmt oder induziert werden. Eine Hemmung verhindert das Ausschleusen der Medikamente und die Nebenwirkungen könnten steigen. Das ist klinisch selten relevant. Eine Induktion möchte man allerdings vermeiden, da zu wenig Wirkstoff im Tumor verbleibt. Und während eine P-gp-Hemmung zeitlich limitiert ist,

scheint eine Induktion im Tumorgewebe von allein, also durch Weglassen des Induktors, nicht mehr reversibel zu sein. Möglicherweise ist das für den Tumor ein Selektionsvorteil im Darwin'schen Sinne. Medikamente, die eine solche Induktion verursachen, sind beispielsweise Carbamazepin oder Phenytoin und das Tuberkulosemittel Rifampicin. Der „allerböseste Bube“ in diesem Zusammenhang ist jedoch Johanniskraut [17]. Neben P-gp induziert Johanniskraut auch stark CYP3A4 und kann damit eine Tumorthherapie wirkungslos machen. In ►Abb. 3 sind die P-gp-Substrate aus der Gruppe der nmKI aufgeführt.

### Zusammenfassung

- Die Bedeutung der korrekten Einnahmezeitpunkte wurde Jahrzehnte lang unterschätzt.
- Es kann bereits im Magen zu physikalischen Interaktionen kommen (Anhebung des Magen-pH-Wertes durch ARA, Komplexbildung oder Bildung schwer löslicher Salze durch mehrwertige Ionen aus Mineralwasser)
- Lebensmittel wie Grapefruit(saft) können durch Hemmung des gastralen First-Pass-Effekts die Bioverfügbarkeit und somit die Toxizität von Arzneistoffen erhöhen.
- Die Induktion einer MDR muss vermieden werden. Tumorpatient\*innen sollten unbedingt johanniskrauthaltige Präparate meiden.

Diese Aufzählung zeigt, dass es sich bei oralen Tumorthapeutika um die beratungsintensivsten Arzneimittel handelt. Mit diesen Informationen müssen die Patient\*innen im interprofessionellen Team, wie vom Aktionsplan AMTS 2021–2024 im Punkt 2.3 „Gesundheitsversorgung und interprofessionelle Zusammenarbeit“ gefordert, beraten werden [2]. Nur durch Austausch und Zusammenarbeit zwischen Mediziner\*innen und Pharmazeut\*innen kann das Ziel der verbesserten Arzneimitteltherapiesicherheit erreicht werden.

### Literatur

1. Aly AF. Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). In: Arzneiverordnung in der Praxis (AVP), Band 42(3); Berlin: AkdÄ 2015. Seiten 99-104.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Aktionsplan 2021–2024 des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland (Stand 04.02.2021); [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Gesundheit/Berichte/Aktionsplan\\_2021-2024\\_BMG\\_AMTS.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/Aktionsplan_2021-2024_BMG_AMTS.pdf).

3. Aspen-Pharma-Trading-Limited, Fachinformation Leukeran®; 2019.
4. Janssen-Cilag-International-NV, Fachinformation Zytiga®; 2021.
5. Redaktion-Gelbe-Liste-(AG). Änderung der Anwendungsart ZYTIGA 500 mg Filmtabletten. <https://www.gelbe-liste.de/aenderungen/zytiga-500-mg-filmtabletten-aenderung-anwendungsart>. abgerufen 26.01.2022
6. Weitschies W, Mehnert W. Arzneimittelwechselwirkungen mit der Nahrung. Eschborn: Avoxa-Mediengruppe, 2014.
7. Schleucher N, Barth J, Krämer I, Ritterbusch U (Hrsg.). Vademecum für die Onkologie. Von der Therapie bis zur Pflege. 4. Aufl. München: Zuckschwerdt; 2022
8. Budha NR et al. Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs: is pH-dependent solubility the Achilles heel of targeted therapy? *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(2):203-13
9. van Leeuwen RW et al. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):e315-e326
10. Sharma M et al. The concomitant use of tyrosine kinase inhibitors and proton pump inhibitors: Prevalence, predictors, and impact on survival and discontinuation of therapy in older adults with cancer. *Cancer.* 2019;125(7):1155-62
11. Sharma S et al. New Acalabrutinib Formulation Enables Co-Administration with Proton Pump Inhibitors and Dosing in Patients Unable to Swallow Capsules (ELEVATE-PLUS). *Blood.* 2021; <https://doi.org/10.1182/blood-2021-146610>
12. Paine MF et al. The human intestinal cytochrome P450 „pie“. *Drug Metab Dispos.* 2006;34(5):880-6
13. Spence JD. Drug interactions with grapefruit: whose responsibility is it to warn the public?. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;61(4):395-400
14. Khojasteh SC, Wong H, Hop CECA. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics Quick Guide.* New York: Springer; 2011
15. AbbVie-Deutschland: Fachinformation Venclyxto®; 2021
16. Secura-Bio-Limited: Fachinformation Farydak®; 2020
17. Hennessy M et al. St Johns wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(1):75-82
18. Straight-Healthcare. P-Glykoprotein. <https://www.straighthealthcare.com/p-glycoprotein.html> abgerufen 31.01.2022

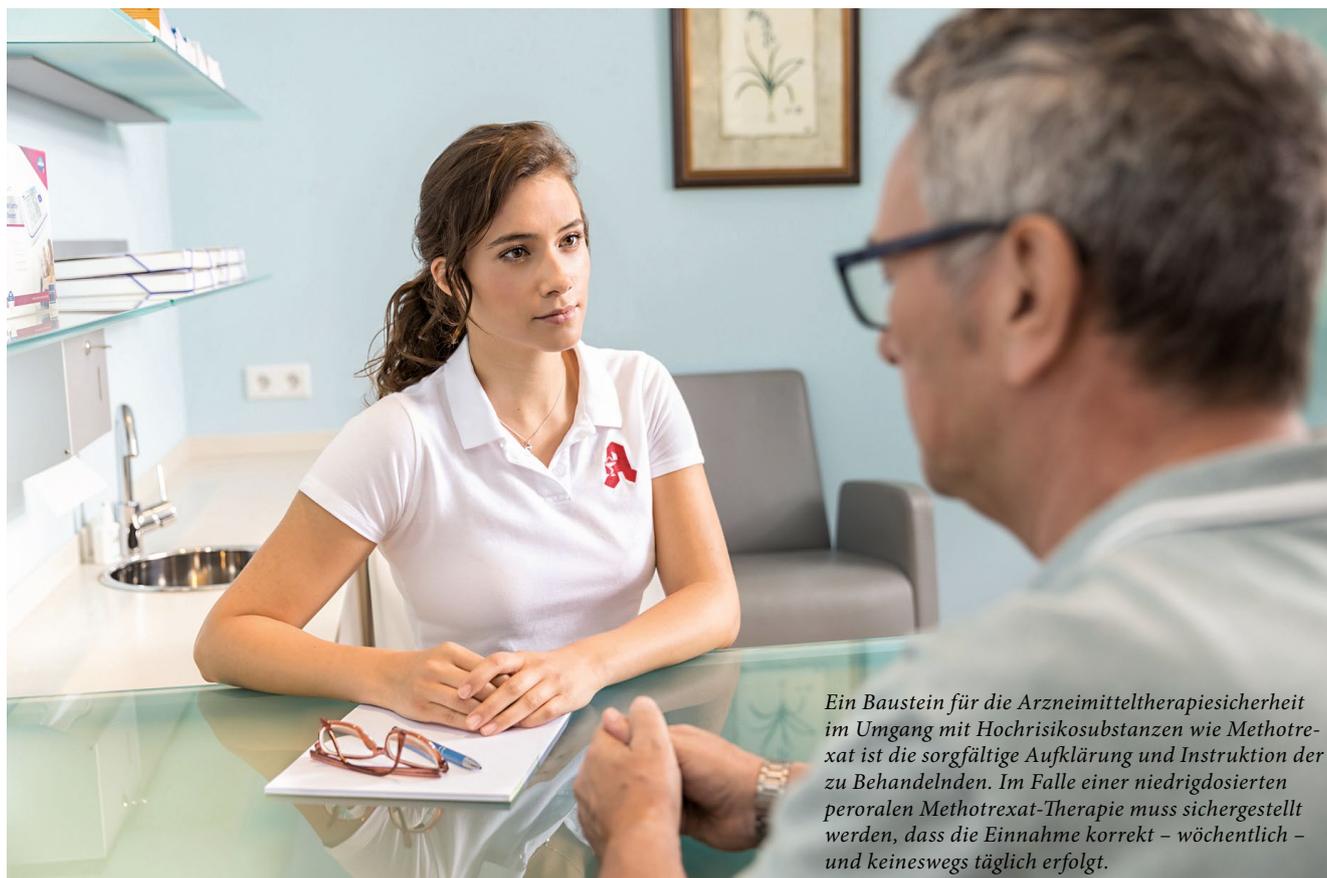
---

### Korrespondenzautor

Jürgen Barth

UKGM - Universitätsklinikum Gießen und Marburg,  
Standort Gießen, Studienzentrale  
Rudolf-Buchheim-Straße 8, 35392 Gießen  
[juergen.barth@innere.med.uni-giessen.de](mailto:juergen.barth@innere.med.uni-giessen.de)

---



*Ein Baustein für die Arzneimitteltherapiesicherheit im Umgang mit Hochrisikosubstanzen wie Methotrexat ist die sorgfältige Aufklärung und Instruktion der zu Behandelnden. Im Falle einer niedrigdosierten peroralen Methotrexat-Therapie muss sichergestellt werden, dass die Einnahme korrekt – wöchentlich – und keineswegs täglich erfolgt.*

© ABDA

Schwerpunkt „Arzneimitteltherapiesicherheit“

## Umgang mit Hochrisikoarzneimitteln am Beispiel von MTX und Vincaalkaloiden

**Tilman Schöning** – Vizepräsident, Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP e.V.); Vorsitz im Ausschuss Onkologie des Berufsverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA e.V.)

Am Beispiel von Methotrexat und Vincaalkaloiden wird in diesem Beitrag dargelegt, wie sich der Umgang mit Hochrisikoarzneimitteln sicherer gestalten lässt. Dafür relevante Maßnahmen sind zum Beispiel die gründliche Aufklärung der Patient\*innen, die Implementierung und Einhaltung von Standards in Arzneimittelverschreibung, -anforderung, -abgabe und -applikation sowie die multi-professionelle Zusammenarbeit von (Klinik-)Apotheker\*innen und Behandelnden.

### **Niedrigdosiertes perorales Methotrexat**

Methotrexat (MTX) ist ein Hemmstoff der Purinsynthese und kann sowohl niedrigdosiert, als auch hochdosiert eingesetzt werden. Die niedrigdosierte, perorale Gabe findet häufig Anwendung in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis [1]. Dabei wird die wöchentliche Einnahme von Methotrexat empfohlen – unter engmaschiger Überwachung von Nebenwirkungen, hier insbesondere multi-

pler Organfunktionen [2]. Immer wieder kommt es allerdings aufgrund von Verwechslungen und Missverständnissen zur täglichen Einnahme [3]. Dies ist mit einem hohen Risiko für schwere, teilweise letale Nebenwirkungen verbunden.

### **MTX – Wirkungen und Nebenwirkungen**

MTX wirkt, indem es das Enzym Dihydrofolatreduktase hemmt. Dihydrofolatreduktase nimmt eine wichtige Funktion als Koh-

lenstoffüberträger im Purinstoffwechsel ein, so dass es bei seiner Hemmung zu einer Blockade der Prozesse von Zellprotektion und -erneuerung kommt. MTX verteilt sich ausgedehnt im Intrazellularraum und in dritten Räumen, wie pathologischen Flüssigkeitsansammlungen. Es wird fast ausschließlich renal eliminiert, überwiegend durch tubuläre Sekretion [4]. Ist der Urin sauer (pH < 7,5), besteht die Gefahr der MTX-Auskristallisation mit Beeinträchtigung der renalen Ausscheidung. Im Falle einer Kumulation von MTX in Gewebekompartimenten und im peripheren Blut muss mit schweren, lebensbedrohlichen Organschäden wie Nierenversagen, Leberversagen, Panzytopenie, sowie schweren Haut- und Schleimhautschäden gerechnet werden [5].

### MTX-Therapie sicherer machen

Um das Risiko zu minimieren, dass MTX täglich eingenommen wird – und um die MTX-Therapie überhaupt so sicher wie möglich zu machen, ist ein aus vielen Einzelmaßnahmen bestehender Ansatz zu wählen, der sich am jeweiligen Setting (ambulant oder stationär) orientiert (nach [6]).

#### Ambulantes Setting

Im Gegensatz zum stationären Bereich unterliegt die Behandlung mit MTX im ambulanten Bereich einem ungleich höheren Risiko aufgrund der weniger häufigen Kontrolltermine. Es ist daher von essenzieller Bedeutung, die Patient\*innen und deren direkte Angehörigen umfassend aufzuklären und auf bestehende Risiken hinzuweisen. Ziel ist es dabei, zu verdeutlichen, dass MTX bei fehlerhafter Anwendung ein hohes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen birgt. Unter anderem sind folgende konkrete Maßnahmen zu ergreifen:

- Den Patient\*innen sollen die Risiken für auftretende Nebenwirkungen sowie deren Symptome in verständlicher Weise vermittelt und klare Anweisungen gegeben werden, wann umgehend ärztlicher Rat einzuholen ist.
- Die Dosis der Tablette des verordneten Präparates sollte der verordneten Dosis entsprechen.
- Weiterhin sind Patient\*innen dazu anzuhalten, die Einnahme und das Befinden zu dokumentieren. Dies kann sehr gut mit Medikationsplänen geschehen, denen der vorher gemeinsam vereinbarte Wochentag der Einnahme klar ersichtlich zu entnehmen ist. Diese bieten den Patient\*innen zudem die Möglichkeit, eingenommene Dosen abzuhaken, sowie das eigene Befinden und Nebenwirkungen entsprechend dem jeweiligen Datum zu dokumentieren (verfügbar sind solche Pläne etwa über die Oralia-Datenbank der Deutschen Gesellschaft für Onkologische Pharmazie; [www.dgop-oralia.de](http://www.dgop-oralia.de)).
- Die weitere Medikation des Patienten soll auf mögliche Wechselwirkungen und Toxizitätssteigerung geprüft werden. Entsprechende Hinweise, auch zur Selbstmedikation (z. B. Folsäurepräparate, nichtsteroidale Antirheumatika, Schmerzmittel, Nahrungs- und Genussmittel), sollen dabei ausgesprochen werden.
- Patient\*innen müssen auch angehalten werden, regelmäßig adäquate Flüssigkeitsmengen zu sich zu nehmen, um das Risiko für einen nierenschädigenden Effekt zu reduzieren.
- Eine regelmäßige und möglichst engmaschige Überwachung der Patient\*innen soll unbedingt erfolgen, um das Risiko einer kumulierten Toxizität zu kontrollieren.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM) bietet auf seiner Webseite für Angehörige der Heil-

**T1 Handlungsempfehlungen für Apotheker\*innen zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit von Vincaalkaloiden. Für Handlungsempfehlungen für die Klinikleitung bzw. Fachabteilungen siehe ►Tab. 2. Nach [22].**

Maßnahme	Begründung	Kommentar
Die verordnete Dosis an Vincaalkaloiden soll von der zubereitenden Apotheke in einem Minibag zu 50 ml in NaCl 0,9% gelöst werden.	Minibags mit einem Volumen von $\geq 50$ ml sind im Hinblick auf die Applikation von Vincaalkaloiden sicherer als Spritzen, da ein Volumen $> 20$ ml nur schwierig intrathekal applizierbar wäre	Diese Maßnahme führt zu einem erhöhten Risiko von Hautnekrosen aufgrund von Paravasationen. Warnhinweise und Schulung des verabreichenden Personals werden empfohlen, zudem eine Verabreichung über zentrale Venenzugänge als Kurzinfusion über max. 5-10 min. Im Falle der Verwendung von Bolus-Spritzen im individuellen Fall bei Kindern ist die Implementierung der weiteren hier empfohlenen Maßnahmen als unbedingt notwendig anzusehen
Bei Kindern, bei denen eine individuelle Risikoabschätzung ergeben hat, dass der Gebrauch eines Minibags nicht möglich ist, kann der Einsatz einer Bolus-Spritze mit einem Volumen <b>nicht</b> $< 25$ ml in Erwägung gezogen werden		
Standardisierter Zubereitungsprozess (Plausibilitätsprüfung durch Apotheker, Zubereitung, Verpackung, Etikettierung, Endkontrolle, Vorbereitung zum Versand)	Sicherstellung der Zubereitung im Minibag, sowie adäquater Etikettierung und Verpackung. Sensibilisierung für Auffälligkeiten	Im Rahmen eines Qualitätsmanagement-Systems
Adäquate Schulung und Überprüfung des Wissensstandes bei Personal, welches am Prozess der Zubereitung und dem Versand beteiligt ist	Unterbrechung von Fehlerketten nur möglich, wenn entsprechendes Wissen über kritische Prozesse vorhanden ist	Wiederauffrischung im Rahmen eines aktiven Qualitätsmanagement-Systems. Überprüfung der Compliance durch externes Audit
„Positive“ Warnbezeichnung mittels spezieller Warnetiketten: „Nur zur intravenösen Applikation – tödlich bei Gabe über andere Applikationsorte!“ Warnbezeichnung muss in jedem Fall auf dem Primärbehältnis (Minibag/Spritze) vorhanden sein!	Zur Verdeutlichung des Gefahrenpotenzials und zur Sensibilisierung. Von einigen Personen wurde als ein Fehlergrund angegeben, dass das Vorkommen des Wortes „intrathekal“ dazu geführt habe, durch ein schnelles „Überlesen“ des Hinweises das Vincaalkaloid intrathekal zu geben	Werden Warnaufkleber nur auf der Umverpackung aufgebracht so besteht die Gefahr, dass zum Zeitpunkt der Applikation kein Warnhinweis vorhanden ist, da die Umverpackung möglicherweise schon entsorgt wurde
Nutzung von Etikettenfarbe und -design, von primärer und sekundärer Verpackung (Lieferverpackung)	Sicherstellung, dass Beutel, welche Vincaalkaloide enthalten, deutlich von anderen Minibags zu unterscheiden sind	Einheitlicher Farbcode bzw. Verpackung in allen med. Einrichtungen sinnvoll, da Verwechselungen nach Arbeitsplatzwechsel möglich
Zeitversetzte Lieferung von Zubereitungen zur intrathekalen Gabe und Zubereitungen mit Vincaalkaloiden in Spritzen	Vermeidung von Verwechslungen	Lieferung von Vincristin-Zubereitungen in Spritzen erst nach erfolgter intrathekaler Verabreichung (tel. Rückmeldung)

**T2** Handlungsempfehlungen für Klinikleitung bzw. Fachabteilungen zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit von Vincaalkaloiden. Für Handlungsempfehlungen für Apotheker\*innen siehe ▶Tab. 1. Nach [22].

Maßnahme	Begründung	Kommentar
Registrierung und Autorisierung von Personal für die Verabreichung von intrathekalen Chemotherapien	Ausschluss von ungeschulten, unerfahrenen Mitarbeitenden	Regelung muss allen Mitarbeitenden bekannt sein im Rahmen einer aktiv zu schulenden Dienstvorschrift
Adäquate Schulung und Überprüfung des Wissensstandes bei Personal, das autorisiert ist, eine intrathekale Chemotherapie zu verabreichen und bei der Verabreichung zu assistieren	Unterbrechung von Fehlerketten nur möglich, wenn entsprechendes Wissen über kritische Prozesse vorhanden ist	Wiederauffrischung im Rahmen eines aktiven Qualitätsmanagement-Systems. Überprüfung der Compliance durch externes Audit
Keine Verabreichung von Intrathekalzubereitungen außerhalb der Kernarbeitszeiten	Vermeidung einer Verabreichung durch Notdienstpersonal oder unerfahrene Mitarbeitende	Kernarbeitszeiten können definitionsgemäß auch die Vormittage von Wochenenden oder Feiertagen betreffen
Double-Check durch zwei geschulte Personen vor Verabreichung: Anreichende lesen den Verabreichenden das Warnetikett laut vor, Verabreichende bestätigen durch Wiederholung		4-Augen-Prinzip; Vorlesen mit mündlicher Bestätigung bewährt aus Sicherheitsrichtlinien der Luftfahrtindustrie
Unkompliziertes Meldesystem für Abweichungen	Erkennung von Lücken und Non-Compliance im System	Analog zu Critical Incident Reporting System (CIRS)

berufe, die MTX-haltige Tabletten für eine einmal wöchentliche Abgabe verschreiben, bereitstellen oder abgeben, den Service einer Checkliste zum Download [7].

### Stationäres Setting

Im stationären Bereich kann das Risiko einer falschen Einnahme durch pharmazeutische Arzneimittelanamnese, elektronische Bestellwege über standardisierte Anforderungen, sowie deren Verifizierung und die Abgabe von patientenindividuell ausgezeichneten Einzeldosen (Unit Dose) kontrolliert werden. Weiterhin ist darauf zu achten, dass MTX nicht in Stationschränken gelagert wird und eine sichere Weiterbehandlung im ambulanten Bereich durch ein strukturiertes Entlassmanagement vorbereitet wird.

### Vincaalkaloide

Bei den therapeutisch angewandten Wirkstoffen der Vincaalkaloide (Vincristin, Vinblastin, Vindesin, Vinorelbin und Vinflunin) handelt es sich um Spindelgifte, welche ihre zelltoxische Wirkung in der Phase der Zellteilung (Mitosephase) entfalten.

Sie zeichnet neben der Hämatotoxizität eine ausgeprägte Neurotoxizität aus, welche sich bei parenteraler Applikation im Verlauf der Behandlung in Parästhesien und Obstipationen

äußern kann [8]. Bei versehentlicher Verabreichung in den Liquorraum besteht ein hohes Risiko eines letalen Ausgangs aufgrund der Lähmung lebenswichtiger Organfunktionen wie des Atemzentrums, welche mit Verzögerung eintreten und durch Notfallmaßnahmen nur unzureichend beeinflusst werden können [9].

### Verwechslungsrisiko: intrathekal versus intravenös

Insbesondere Vincristin und Vindesin, welche als Bolus oder Kurzinfusion verabreicht werden können, werden in Protokollblöcken im Rahmen der Behandlung von B-Zell-Leukämien eingesetzt. Dabei sind in bestimmten Blöcken auch intrathekale Therapien mit Methotrexat und/oder Cytarabin vorgesehen, teilweise am gleichen Tag [10]. Diese werden für gewöhnlich in Spritzen unverdünnt zubereitet. Immer wieder werden trotz des hohen Verwechslungsrisikos auch Vincaalkaloide in Bolusspritzen bereitgestellt. Häufig wurde dies in der Vergangenheit begründet mit einer vereinfachten schnelleren Verabreichung oder auch der Vermeidung von Paravasaten bei kontrollierter Bolus-Injektion. Vincaalkaloide besitzen eine starke gewebe-toxische Komponente, welche im Falle von Paravasaten im schlimmsten Falle Ulzerationen und Nekrosen zur Folge haben kann [11]. Trotz umfangreicher nationaler und internationaler Empfehlungen zur Vermeidung von intrathekalen Gabe von Vincaalkaloiden gibt es immer wieder Berichte über fatale Fälle [12, 13]. Dabei ist auch von einer Dunkelziffer auszugehen.

In der Einzelbetrachtung der Fälle sind die Fehlapplikationen auf unterschiedliche Ursachen zurückzuführen – dennoch liegen dem Großteil der falschen Verabreichungen folgende Probleme zugrunde [14]:

- ▶ fehlende Implementierung von organisatorischen Maßnahmen zur Vorbeugung
- ▶ risikobehaftete Prozesse
- ▶ Applikation durch unerfahrenes Personal außerhalb von Hauptarbeitszeiten

In allen publizierten Fällen, in denen Vincristin fehlerhaft verabreicht wurde, war ein applikationsfertiges Volumen von weniger als 20 ml bereitgestellt worden [15].

### Vincaalkaloidtherapien sicherer machen

In Deutschland, Großbritannien, Frankreich, Spanien, den USA, Kanada und Australien, sowie von Seiten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurden bereits Handlungsempfehlungen zum sicheren Umgang mit Vincaalkaloiden veröffentlicht [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22]. Zwar ist die Umsetzung einer einzelnen Maßnahme, um das Risiko für eine Fehlapplikation auszuschließen, alleine nicht ausreichend; trotzdem ist die wichtigste Maßnahme, die ergriffen werden sollte, Vincristin, Vinblastin und Vindesin grundsätzlich nur in applikationsfertigen 50-ml-Minibags bereitzustellen, was eine intrathekale Applikation nahezu ausschließt [14, 23]. Dabei sollten auch prophylaktische Empfehlungen für ein verringertes Paravasationsrisiko umgesetzt werden.

Insgesamt sollten sich die zu ergreifenden Maßnahmen über Abteilungsgrenzen hinweg erstrecken (▶Tab. 1; ▶Tab. 2). Die zubereitende Apotheke nimmt dabei in der Abstimmung und Koordination der Maßnahmen, sowie der Kommunikation eine Schlüsselrolle ein. Unter anderem folgende Maßnahmen sollten ergriffen werden:

- ▶ Es ist darauf zu achten, dass Vincaalkaloide auch in begründeten Ausnahmefällen, z. B. bei sehr kleinen Kindern, nicht in Volumina < 20 ml zubereitet werden.
- ▶ Vincaalkaloid-haltige Zubereitungen sollen gut sichtbar mit einem positiven Warnhinweis („Nur zur intravenösen Gabe!“) gekennzeichnet werden. In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass negative Warnhinweise, die das Wort „intrathekal“ enthielten, in verschiedenen Situationen zu Falschannahmen geführt haben.
- ▶ Primär- und Sekundärverpackungen sollten sich zudem optisch von anderen Zubereitungen unterscheiden (andere Varianten der Sekundärverpackung, andere Etiketten- und/oder Verpackungsfarben).
- ▶ Auf eine getrennte Lieferung von intrathekal zu applizierenden Zubereitungen, möglicherweise auch der intravenös zu verabreichenden Arzneimitteln erst nach Rückmeldung der erfolgten intrathekalen Therapie sollte geachtet werden.
- ▶ Auf Station sind Maßnahmen gegen Verwechslung zu ergreifen wie getrennte Lagerplätze.
- ▶ Für die Verabreichung müssen Regeln erstellt und konsequent umgesetzt werden: Verabreichung nur durch geschultes Personal unter Aufsicht eines erfahrenen Arztes, Cross-Check vor Verabreichung, keine Verabreichung außerhalb von Kernzeiten, möglichst zeitlich getrennte Verabreichung von intrathekalen und intravenösen Therapien.
- ▶ Es kann auch mit unterschiedlichen Luer-Konnektoren gearbeitet werden, welche sich für Intrathekalspritzen von den üblicherweise zur intravenösen Applikation verwendeten, unterscheiden.

Alle Maßnahmen werden idealerweise in einer SOP („standard operating procedure“) zusammengefasst, deren Inkraftsetzung durch die Arzneimittelkommission des Klinikums und/oder den Klinikumsvorstand bzw. in ambulanten Netzwerken durch die jeweils beteiligten Partnereinrichtungen stattfindet. Diese SOP muss dann aktiv allen beteiligten Mitarbeitenden mit Pflicht zur Lesebestätigung zugestellt werden.

#### Literatur

1. Fiehn C. Methotrexat in der Rheumatologie. *Z Rheumatol.* 2009;68(9):747-57
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Methotrexat: Hinweise zur korrekten Dosierung. [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2009/info-methotrexat.pdf](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2009/info-methotrexat.pdf) zuletzt abgerufen am 2. März 2022
3. Rote Hand Brief Methotrexat vom 25.11.2019: Maßnahmen zur Vermeidung von Dosierungsfehlern mit potenziell tödlichen Folgen bei der Anwendung von Methotrexat bei Autoimmunerkrankungen. [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-methotrexat.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-methotrexat.html) zuletzt abgerufen am 2. März 2022
4. Huffman DH et al. Pharmacokinetics of methotrexate. *Clin Pharmacol Ther.* 1973;14(4):572-9
5. Josting A et al. Methotrexat. Pharmakologie, Toxizität und Rescuemaßnahmen bei hochdosierter Behandlung. *Onkologe.* 1998;4(10): 974-85
6. Aktionsbündnis Patientensicherheit (APS). Handlungsempfehlungen bei Einsatz von Hochrisikoarzneimitteln: Oral appliziertes Methotrexat. [www.aps-ev.de/wp-content/uploads/2016/09/Handlungsempfehlung\\_-\\_Methotrexat.pdf](http://www.aps-ev.de/wp-content/uploads/2016/09/Handlungsempfehlung_-_Methotrexat.pdf) zuletzt abgerufen am 2. März 2022
7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Checkliste für Angehörige der Heilberufe, die MTX-haltige Tabletten verschreiben, bereitstellen oder abgeben, welche eine einmal wöchentliche Dosis erfordern. [www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/methotrexat-harmonisiert-aerzte.pdf](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/methotrexat-harmonisiert-aerzte.pdf) zuletzt abgerufen am 2. März 2022
8. Vats T et al. A study of toxicity and comparative therapeutic efficacy of vindesine-prednisone vs. vincristine-prednisone in children with acute lymphoblastic leukemia in relapse. *Invest New Drugs.* 1992;10(3):231-4
9. Qweider M et al. Inadvertent intrathecal vincristine administration: neurosurgical emergency. *J Neurosurg Spine.* 2007;6(3):280-3
10. Pieters R et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomized trial. *Lancet.* 2007;370(9583):240-50
11. Ener RA et al. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol.* 2004;15(6):858-62
12. Hennipman B et al. Intrathecal vincristine – 3 fatal cases and a review of literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(11):816-9
13. Pongudom S, Chinthamittr Y. Inadvertent intrathecal vincristine administration: report of a fatal case despite cerebrospinal fluid lavage and a review of the literature. *J Med Assoc Thai.* 2011;94(Suppl 1):S258-63
14. Aktionsbündnis Patientensicherheit (APS): Intravenöse Applikation von Vincristin sicherstellen. [www.aps-ev.de/wp-content/uploads/2016/08/APS\\_HE\\_Vincristin.pdf](http://www.aps-ev.de/wp-content/uploads/2016/08/APS_HE_Vincristin.pdf) zuletzt abgerufen am 2. März 2022
15. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Death and Neurological Devastation from Intrathecal Vinca Alkaloids: Prepared in Syringes = 120; Prepared in Minibags = 0. [www.ismp.org/resources/death-and-neurological-devastation-intrathecal-vinca-alkaloids-prepared-syringes-120](http://www.ismp.org/resources/death-and-neurological-devastation-intrathecal-vinca-alkaloids-prepared-syringes-120) zuletzt abgerufen am 2. März 2022
16. National Health Service/National Patient Safety Agency 2008. Using vinca alkaloid minibags (adult/adolescent units). Rapid Response Report NPSA/2008/RRR004
17. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. *Am J Health-Syst Pharm.* 2002;59:1648-68
18. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Preventing vincristine administration errors. *Sentinel Event Alert.* 2005;(34):1-3
19. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Elimination of vincristine administration events. <https://www.jointcommission.org/-/media/tjc/documents/newsletters/quick-safety-issue-37-2017-vincristine-final3.pdf> zuletzt abgerufen am 2. März 2022
20. Australian Council for Safety and Quality in Health Care. Medication Alert! Vincristine can be fatal if administered by the intrathecal route. [www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/migrated/National-Medication-Alert-Vincristine-administration-PDF-376KB.pdf](http://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/migrated/National-Medication-Alert-Vincristine-administration-PDF-376KB.pdf) zuletzt abgerufen am 2. März 2022
21. The Society of Hospital Pharmacists of Australia. High risk medication alert for vincristin injection. Appendix 3: Literature review [www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/migrated/High-Risk-Medication-Alert---Vincristine-2005-328KB.pdf](http://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/migrated/High-Risk-Medication-Alert---Vincristine-2005-328KB.pdf) zuletzt abgerufen am 2. März 2022
22. Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e.V. – Ausschuss Onkologie: Tumortherapie mit Vincaalkaloiden. Handlungsempfehlungen zur Optimierung eines Hochrisiko-Medikationsprozesses. *Krankenhauspharmazie.* 2014;35:227-9
23. Gilbar P. Inadvertent intrathecal administration of vincristine: has anything changed? *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18(1):155-7

#### Korrespondenzautor Dr. Tilman Schöning

Vizepräsident, Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP e.V.); Vorsitz im Ausschuss Onkologie des Berufsverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA e.V.)  
Tilman.Schoening@med.uni-heidelberg.de



*Zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit gehört auch die Einbindung von Apotheker\*innen in ein multiprofessionelles Team.*

© Bild / Fotolia (Symbolbild mit Fotomodel)

## Schwerpunkt „Arzneimitteltherapiesicherheit“

# Klinisches Medikationsmanagement

Svenja Dierkes – Apotheke und Patienten-Beratungs-Zentrum, Klinikum Fulda gAG, Universitätsmedizin Marburg - Campus Fulda

Um die medikamentöse Behandlung von Patient\*innen so optimal wie möglich zu gestalten, ist ein Zusammenwirken verschiedener Professionen erforderlich. Der folgende Artikel zeigt am Beispiel des Klinikums Fulda, wie sich eine solche multiprofessionelle Zusammenarbeit in der Praxis konkret umsetzen und die Arzneimitteltherapiesicherheit für Patient\*innen erhöhen lässt.

In den letzten zwei Dekaden hat sich die Rolle von Apotheker\*innen kontinuierlich weiterentwickelt: Ging es ursprünglich primär um arzneimittelorientierte Dienstleistungen wie Logistik und Herstellung, rücken nun patientenorientierte Dienstleistungen mehr und mehr in den Vordergrund. Gleichzeitig ist auch die Beratung von Ärzteschaft und Pflegepersonal wesentlicher Bestandteil der Tätigkeit von Apotheker\*innen geworden [1]. Das Angebot der klinisch-pharmazeutischen Dienstleistungen unterscheidet sich in den Kliniken Deutschlands jedoch stark und die vollständige Etablierung ist bis heute noch nicht abgeschlossen [2].

Das sogenannte klinische Medikationsmanagement ist in der Apothekenbetriebsordnung festgelegt und beschreibt „das Medikationsmanagement, mit dem die gesamte Medikation [der Patient\*innen], einschließlich der Selbstmedikation, wiederholt analysiert wird mit den Zielen, die Arzneimitteltherapiesicher-

heit und die Therapietreue zu verbessern, indem arzneimittelbezogene Probleme erkannt und gelöst werden“ (§ 1a Abs. 3 Nr. 6 ApBetrO 2012). Laut Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) wird diese Definition um die „kontinuierliche Betreuung des Patienten durch ein multidisziplinäres Team“ ergänzt [3]. Die gesetzliche Grundlage für die patientenorientierten Dienstleistungen sind somit geschaffen worden.

### Projekt: Apotheker\*innen auf Station

Der Einsatz von Stationsapotheker\*innen in der Onkologie stellt keine etablierte Tätigkeit von Apotheker\*innen in Deutschland dar. Jedoch gibt es einige Kliniken, die zumindest tageweise bzw. stundenweise Apotheker\*innen in die ärztliche Visite eingebunden haben. 2019 startete am Klinikum Fulda ein Promotionsprojekt im Rahmen dessen Stationsapotheker\*innen in der Onko-

logie eingesetzt wurden. Aufgrund der erfolgreichen Umsetzung des Projekts wurde eine dauerhafte Vollzeitstelle für ein\*e Stationsapotheker\*in geschaffen. Diese\*r nimmt eine Schnittstellenfunktion ein, indem er\*sie als Kommunikationspartner\*in nicht nur für die Ärzteschaft und das Pflegepersonal auf Station, sondern auch für die Kollege\*innen aus der Krankenhausapotheke fungiert. Letzteres umfasst beispielsweise den Austausch mit der Zytostatikaabteilung, aber auch mit der Arzneimittelausgabe der Apotheke, in der die Arzneimittel für alle Patienten des Hauses kommissioniert werden. In der Praxis sind drei Apotheker\*innen in die Stationsarbeit der Tumorklinik eingearbeitet. So ist sichergestellt, dass auch in Urlaubs- oder Krankheitszeiten die pharmazeutische Betreuung der Tumorpatient\*innen gewährleistet ist.

Der Aufgabenbereich der Stationsapotheker\*innen ist vielfältig. Er umfasst sowohl organisatorische als auch patientenorientierte Dienstleistungen und weitere Tätigkeiten zur Optimierung der Patientenversorgung.

### Organisatorische Aufgaben

Zu den organisatorischen Aufgaben zählt beispielsweise die Beschaffung von Zytostatika, das Informieren der Ärzt\*innen zu bestehenden Compassionate-Use-Programmen, aber auch die zeitnahe Belieferung und die Gewährleistung eines reibungslosen Ablaufs des Bestellprozesses der Chemotherapien. Zudem haben die Stationsapotheker\*innen auch Einfluss auf ökonomische Aspekte, indem sie für die Dokumentation der „neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ (NUB) und Zusatzentgelte verantwortlich sind.

### Patientenorientierte Dienstleistungen

Die Stationsarbeit ist integraler Bestandteil der Aufgaben der Stationsapotheker\*innen und ein wichtiger Bestandteil der patientenorientierten Dienstleistung. Ein typischer Tag kann wie folgt ablaufen:

- Morgens erfolgt eine Kurvenvisite der stationären Patient\*innen mit Kontrolle der tagesaktuellen Laborwerte und der neu verordneten Medikation. Durch einen pharmazeutischen Blick auf die Auswahl der verordneten Arzneimittel unter der Berücksichtigung der Dosierung und potenziellen Interaktionen wird die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) erhöht.
- Dann führen die Apotheker\*innen eine Arzneimittelanamnese bei den neu aufgenommen Patient\*innen auf Station durch. Hierbei wird im Rahmen eines Gesprächs die aktuelle Medikation evaluiert und es erfolgt eine Medikationsanalyse unter Berücksichtigung der Indikationen und Labordaten. Dies erfolgt mit dem Ziel, die Effektivität der Arzneimitteltherapie zu erhöhen und Arzneimittelrisiken zu minimieren [3]. Dabei werden alle Unklarheiten mit den Patient\*innen, den Onkolog\*innen und ggf. mit den Hausärzt\*innen abgeklärt. Anschließend wird die Medikation durch die Apotheker\*innen in die elektronische Patientenakte eingegeben. Zudem wird die Begleitmedikation zur Chemotherapie erfasst; diese ist bereits in den Chemotherapieprotokollen fest hinterlegt und wird aus der Zytostatikaabteilung mit auf Station gegeben. Dieses Vorgehen stellt sicher, dass eine korrekte Verabreichung und Dokumentation über die gesamte Therapiedauer erfolgt.

Eine besondere Herausforderung in der Therapie stellen neu entwickelte orale Zytostatika mit teilweise hohem Interaktionspotenzial dar [4]. Hier ist ein Interaktionscheck durch die

Apotheker\*innen zwingend erforderlich. Dieser wird von den ärztlichen Kolleg\*innen als sehr hilfreich empfunden. Bei neu angesetzten oralen Zytostatika wird den stationären Patient\*innen ein Beratungsgespräch angeboten, in dem die Handhabung und die genaue Einnahme erläutert wird (z. B. der Einnahmezeitpunkt: Was genau bedeutet „vor“ oder „nach dem Essen“?).

### Weitere Aufgaben

Eine weitere Dienstleistung, die der Optimierung der Patientenversorgung dient, ist das Erstellen von Chemotherapieprotokollen, was im Klinikum Fulda durch die pharmazeutisch-ärztliche Zusammenarbeit erfolgt. In der Regel wird das Protokoll durch eine\*n Apotheker\*in erstellt – und gemäß Vier-Augen-Prinzips geben es dann ein\*e Apotheker\*in und ein\*e Ärzt\*in frei. Darüber hinaus sind Apotheker\*innen an der Entwicklung medizinischer Standards beteiligt. Dies führt nicht nur zu einer erhöhten AMTS durch standardisiertes Arbeiten, sondern hat je nach Standard auch einen ökonomischen Vorteil.

Grundsätzlich ist die tägliche Begleitung der ärztlichen Kurvenvisite zusammen mit der Pflege ein wesentlicher Bestandteil der Tätigkeit und stellt sicher, dass ein umfassendes Bild über die Patient\*innen vorliegt. Die unterschiedlichen Betrachtungsweisen – die pflegerische, ärztliche und pharmazeutische – stellen dabei kein Hindernis dar, sondern ergänzen sich und sorgen dafür, dass der gesamte Behandlungsprozess optimal ablaufen kann. Durch die tägliche Anwesenheit der Apotheker\*innen auf Station sind diese gut in das multiprofessionelle Team integriert und werden als Ansprechpartner\*innen auf Augenhöhe wahrgenommen. Das Fachwissen der Apotheker\*innen zu Zytostatika und deren Therapie dient als Basis zur Beratung der Ärzte- und Pflegeschafft.

### Fazit

Den stetig wachsenden Herausforderungen in der Onkologie kann man nur gerecht werden, indem effizient und auf Augenhöhe in einem multiprofessionellen Team zusammengearbeitet wird. Nur durch die geschaffenen Synergien kann eine optimale Versorgung der onkologischen Patient\*innen gewährleistet werden. Eine Möglichkeit, um diese Multiprofessionalität konkret umzusetzen, ist die Etablierung von Stationsapotheker\*innen.

### Literatur

1. Jaehde U et al. (Hrsg.). Klinische Pharmazie: Grundlagen und Anwendung. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2010
2. Schulz C et al. Clinical pharmacy services in Germany: a national survey. Eur J Hosp Pharm. 2021;28(6):301-5
3. ABDA. Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement 2014; www.abda.de/fileadmin/user\_upload/assets/Medikationsmanagement/Grundsatzpapier\_MA\_MM\_GBAM.pdf abgerufen am 2. März 2022
4. Segal EM et al. Oral chemotherapy food and drug interactions: a comprehensive review of the literature. J Oncol Pract. 2014;10(4):e255-e268

### Korrespondenzautorin Svenja Dierkes

Apotheke und Patienten-Beratungs-Zentrum, Klinikum Fulda gAG  
Universitätsmedizin Marburg - Campus Fulda, Pacelliallee 4, 36043 Fulda  
svenja.dierkes@klinikum-fulda.de

Schwerpunkt „Arzneimitteltherapiesicherheit“

# Pharmazeutische Betreuung in der Onkologie – ein Fallbeispiel

Kerstin Bornemann – Marien-Apotheke, Göttingen

Von der Arzneimittelanamnese bis zum Nebenwirkungsmanagement – welche Rolle Pharmazeut\*innen bei der Beratung von Krebspatient\*innen in der Praxis einnehmen können, zeigt die Kasuistik einer ambulant chemotherapeutisch behandelten Patientin mit einem Kolonkarzinom.

Vorgestellt wird das Fallbeispiel einer Patientin (68 Jahre alt, Größe 167 cm, Gewicht 66 kg) mit der Diagnose „Adenokarzinom der rechten Kolonflexur“. Nach erweiterter Hemikolektomie rechts ist das Tumorstadium als pT3 N1a (1/23) M0 L0 V0 Pn0 G2 R0 ausgewiesen. Gemäß Onkopedia-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom [1] ist eine adjuvante dreimonatige Therapie nach dem CAPOX-Schema geplant: Behandelt wird mit Oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche [KOF] an Tag 1) plus Capecitabin (2.000 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1–14) in vier Zyklen à 21 Tagen. Oxaliplatin wird als intravenöse Infusion in der Arztpraxis verabreicht. Capecitabin nimmt die Patientin auf zwei Einzeldosen verteilt als orale Medikation zu Hause ein. Es schließt sich eine siebentägige Einnahmepause an, sodass nach 21 Tagen der nächste Zyklus beginnt.

Zum Beginn der ersten Chemotherapie besucht die Apothekerin im Rahmen des pharmazeutisch-onkologischen Service [2, 3] die Patientin während der Verabreichung der Chemotherapie und erstellt zunächst eine Arzneimittelanamnese. Diese ergibt folgende bereits bestehende Medikation:

- ▶ Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg (morgens–mittags–abends: 1–0–0)
- ▶ Citalopram 20 mg (1–0–0), ein SSRI („selective serotonin reuptake inhibitor“)
- ▶ Candesartan 16 mg (0,5–0–0), ein Angiotensin-1-Rezeptorblocker

Die Nachfrage ergibt, dass die Patientin in der Vorgeschichte einen Schlaganfall erlitten hatte und Hypertonikerin ist. Außerdem leidet sie unter Panikattacken, die mit Citalopram gut medikamentös eingestellt sind.

Im Rahmen der pharmazeutischen Beratung und Betreuung wird zunächst eine Medikationsanalyse durchgeführt, in der neben der Vormedikation die Chemotherapie einschließlich der Supportivtherapie berücksichtigt wird. Nach einer Analyse der möglichen Nebenwirkungen dieser Therapie erfolgt die Beratung der Patientin in einem Erstgespräch, in dem auf die Prophylaxe der Nebenwirkungen eingegangen und die Einnahme der oralen Medikation erklärt wird. Bei Bedarf werden weitere Gespräche geführt.

## Arzneimittelanamnese

Die bestehende Medikation kann unter der geplanten Tumorthherapie weitergeführt werden. Citalopram, Ondansetron und Capecitabin können die QT-Zeit verlängern. Das EKG, das im

Rahmen der Voruntersuchungen durchgeführt wurde, zeigte keinen pathologischen Befund, so dass die Therapie wie geplant erfolgen kann. Im weiteren Verlauf wird ein Monitoring empfohlen. Durch die wöchentlichen Blutkontrollen wird auch der Thrombozytenwert kontrolliert, sodass ggf. die Dosis der ASS-Medikation modifiziert werden kann.

Ein besonderes Augenmerk richtet die Apothekerin im Erstgespräch auf die Selbstmedikation der Patientin. Denn die meisten Patienten wissen nicht, dass auch Nahrungsergänzungsmittel und vermeintlich Harmloses eine Tumorthherapie negativ beeinflussen können. In diesem Fall stellt sich durch Nachfragen heraus, dass die Schwester der Patientin ihr ein folsäurehaltiges Vitaminpräparat mitgebracht hat, „damit der Haarausfall nicht so schlimm wird“. Die Apothekerin erklärt der Patientin, dass diese Chemotherapie nicht zum nennenswerten Haarausfall führt und Folsäure zu diesem Zeitpunkt die Wirkung der Chemotherapie beeinträchtigen und Nebenwirkungen verstärken kann. Man einigt sich darauf, das Vitaminpräparat für die Zeit nach der Chemotherapie aufzusparen.

## Erstberatung

Bei diesem Therapieregime können folgende Nebenwirkungen relevant werden:

- ▶ durch Oxaliplatin [4] ausgelöste kälteinduzierte Parästhesien bereits ab der ersten Gabe
- ▶ Übelkeit und Erbrechen (das emetogene Potenzial der Therapie ist als moderat klassifiziert)
- ▶ Hand-Fuß-Syndrom durch Capecitabin [5] (Inzidenz liegt bei über 50%)

Alopezie hingegen hat unter dieser Therapie keine Relevanz. Die Apothekerin erklärt die Medikamente der Tumorthherapie und gibt damit der Patientin die Möglichkeit, Fragen zu stellen, die sich nach der Therapieaufklärung im Gespräch mit dem behandelnden Onkologen ergeben haben.

Um Angst zu nehmen, die insbesondere zu Therapiebeginn bei den Betroffenen groß ist, setzt die Apothekerin den Fokus auf Symptome der Nebenwirkungen und Möglichkeiten, diese zu verhindern oder zu reduzieren. Zusammengefasst ergeben sich daraus folgende Hinweise:

- ▶ kälteinduzierte Parästhesie
  - ▶ eine mögliche ungewohnte evtl. vorübergehende Kälteempfindlichkeit der Patientin („wenn man mit der Hand in den

- Kühlschrank fasst, kann es sich anfühlen, als sei man im Gefrierfach gelandet“)
- ▶ in der kälteren Jahreszeit sollte man sich mit einem Schal oder Mundschutz vor der kalten Einatmungsluft schützen
  - ▶ Hand-Fuß-Syndrom
    - ▶ eine schmerzhafte Rötung und Schwellung der Handinnenflächen und Fußsohlen
    - ▶ die Hände und Füße nicht zu heiß/schwitzig werden lassen und ruhig mehrmals täglich kalt oder lauwarm abwaschen
    - ▶ keine engen und zu warmen Schuhe tragen sowie mindestens zweimal täglich mit einer 5–10%igen Harnstoffsalbe eincremen
  - ▶ Übelkeit und Erbrechen
    - ▶ Als antiemetische Prophylaxe für Oxaliplatin ist die Gabe von Ondansetron (Tag 1) und Dexamethason (Tag 1–3) geplant [6]. Auf die evtl. als etwas aufputschend empfundene Wirkung des Cortison am Therapieabend, die sich manchmal mit Schlaflosigkeit äußert, wird hingewiesen.

Auf die Frage der Patientin, was sie selber zur Verminderung der Nebenwirkungen beitragen kann, gibt die Apothekerin folgende Tipps:

- ▶ ausreichende Flüssigkeitsaufnahme, mit mind. 2–2,5 Liter, insbesondere über den oralen Einnahmezeitraum, trägt zur besseren Verträglichkeit bei, da u. a. die Schleimhäute feucht gehalten werden und die Nierentätigkeit unterstützt wird
- ▶ Ermunterung zur Bewegung, z. B. jeden Tag 30 bis 60 Minuten an die frische Luft zu gehen bzw. evtl. gewohnten Sport weiter fortzuführen, wenn es keine Kontraindikationen gibt
- ▶ Die Beratung wird durch die Mitgabe von Merkblättern, z. B. zum Hand-Fuß-Syndrom aus der Supportivleitlinie [7] unterstützt.

Diese ausführliche Beratung zu der ersten Therapie beschließt die Apothekerin nochmals mit der Bitte an die Patientin, „dass sie nichts aushalten muss, nur, weil sie eine Chemotherapie bekommt“. Vielmehr solle sie sich bei Beschwerden, Fragen etc. melden, wie es ihr der behandelnde Onkologe auch schon angeboten hat.

### Planung der Therapieumsetzung

Da die Therapie wie schon dargestellt sowohl intravenös als auch oral geplant ist, richtet sich die weitere Beratung auf die Unterstützung der Patientin zu Hause. Mit Hilfe der Oralia-Datenbank der DGOP (Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie) [8] wird hier eine exzellente Möglichkeit genutzt, für die Patientin einen individuellen Einnahmeplan zur Unterstützung ihrer Adhärenz zu erstellen (▶Abb. 1). Hierbei erfolgt der Hinweis, dass Capecitabin mit einer Mahlzeit besser verträglich ist und daher 30 min nach einer Mahlzeit im Abstand von zwölf Stunden eingenommen werden sollte. Die Dosis der Einzelgabe liegt bei 1.750 mg; da Capecitabin als 150-mg- und 500-mg-Tablette zur Verfügung steht, müssen 5 × 150 mg plus 2 × 500 mg eingenommen werden.

Mit der Patientin gemeinsam werden dann noch die genauen Einnahmezeitpunkte besprochen, wie sich diese optimal in ihren gewohnten Tagesablauf integrieren lassen.

Besonders hilfreich an den Einnahmeplänen ist, dass mit Hilfe der Smileys (Legende dazu wird erklärt) die Patientin ihre Befindlichkeit dokumentieren kann. Dadurch ist auch der behandelnde Onkologe in der Lage zu sehen, wie es der Patientin

zwischenzeitlich ging, wenn er sie wieder einbestellt. So kann eine genaue Anpassung an evtl. Beschwerden erfolgen und die Supportivtherapie optimiert werden. Die Erfahrung zeigt, dass die Betroffenen sich nach ihrer Therapiepause wieder von etwaigen Nebenwirkungen erholt haben, und mit dem nächsten Zyklus „alles wieder gut ist“. Mit solchen Einnahmeplänen hat man zudem die Möglichkeit, auch die (zur Vermeidung von Toxizitäten genauso wichtigen!) Einnahmepausen datumsgenau darzustellen. Auch könnte die Patientin noch bestehende oder neu auftretende unerwünschte Begleiterscheinungen dokumentieren.

### Verlauf

Im Verlauf des ersten Therapiezyklus zeigt sich, dass die Therapie anfangs gut vertragen wurde. Nach drei Tagen meldet sich die Patientin und berichtet, dass ihr die Einnahme der Tabletten zusehends schwerfällt und sie keinen Appetit hat. Sie muss sich zwingen, etwas zu essen oder wenigstens zu trinken. Auf Nachfrage der Apothekerin stellt sich heraus, dass die Patientin die für Tag 2 und 3 vorgesehene Cortisongaben nicht genommen hat. Nachdem der behandelnde Onkologe ihr das Antiemetikum

Einnahmeplan					
von 07.12.2012 bis 27.12.2021 für [Name]					
Capecitabin (150 mg)		Capecitabin Tabletten an den vorgesehenen Behandlungstagen zweimal täglich innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit einnehmen.			
Capecitabin (500 mg)		Capecitabin Tabletten an den vorgesehenen Behandlungstagen zweimal täglich innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit einnehmen.			
Datum	Uhrzeit	Medikament	✓	Befinden:	Nebenwirkung:
Di., 07.12.	08:00	5 × Capecitabin (150,0 mg) 2 × Capecitabin (500,0 mg)	<input type="checkbox"/>		A B C D E
	20:00	5 × Capecitabin (150,0 mg) 2 × Capecitabin (500,0 mg)	<input type="checkbox"/>		A B C D E
Mi., 08.12.	08:00	5 × Capecitabin (150,0 mg) 2 × Capecitabin (500,0 mg)	<input type="checkbox"/>		A B C D E
	20:00	5 × Capecitabin (150,0 mg) 2 × Capecitabin (500,0 mg)	<input type="checkbox"/>		A B C D E
Do., 09.12.	08:00	5 × Capecitabin (150,0 mg) 2 × Capecitabin (500,0 mg)	<input type="checkbox"/>		A B C D E
	20:00	5 × Capecitabin (150,0 mg) 2 × Capecitabin (500,0 mg)	<input type="checkbox"/>		A B C D E
Fr., 10.12.	08:00	5 × Capecitabin (150,0 mg) 2 × Capecitabin (500,0 mg)	<input type="checkbox"/>		A B C D E
	20:00	5 × Capecitabin (150,0 mg) 2 × Capecitabin (500,0 mg)	<input type="checkbox"/>		A B C D E
Sa., 11.12.	08:00	5 × Capecitabin (150,0 mg) 2 × Capecitabin (500,0 mg)	<input type="checkbox"/>		A B C D E
	20:00	5 × Capecitabin (150,0 mg) 2 × Capecitabin (500,0 mg)	<input type="checkbox"/>		A B C D E
So., 12.12.	08:00	5 × Capecitabin (150,0 mg) 2 × Capecitabin (500,0 mg)	<input type="checkbox"/>		A B C D E
	20:00	5 × Capecitabin (150,0 mg) 2 × Capecitabin (500,0 mg)	<input type="checkbox"/>		A B C D E
Mo., 13.12.	08:00	5 × Capecitabin (150,0 mg) 2 × Capecitabin (500,0 mg)	<input type="checkbox"/>		A B C D E
	20:00	5 × Capecitabin (150,0 mg) 2 × Capecitabin (500,0 mg)	<input type="checkbox"/>		A B C D E
Di., 14.12.	08:00	5 × Capecitabin (150,0 mg) 2 × Capecitabin (500,0 mg)	<input type="checkbox"/>		A B C D E
	20:00	5 × Capecitabin (150,0 mg)	<input type="checkbox"/>		A B C D E

1 Auszug aus dem für die Patientin mit Hilfe der Oralia-Datenbank der DGOP erstellten Einnahmeplan.

Metoclopramid verordnet hat, geht es ihr insoweit besser, als sie die Tabletteneinnahme mit viel Trinken weiterführen kann.

Der Appetit lässt sich nicht sehr gut steigern, sodass sich die Beratungshinweise der Apothekerin auf eine energiedichte Gestaltung der bestehenden Nahrungsaufnahme konzentrieren. Sie rät der Patientin, ihre Kalorienzufuhr zu erhöhen, indem sie nicht nur Wasser, Kaffee oder Tee trinkt, sondern z. B. auch mal ein Malzbier, Fanta oder Trinkjoghurt – was auch immer sie mag. Auch mit dem Essen soll sie versuchen, Vollfettvarianten zu konsumieren und an das Gemüse Butter oder Öl zu geben. In einem Telefongespräch mit der Schwester, die vorübergehend bei der Patientin in den Haushalt eingezogen ist, bespricht die Apothekerin noch, möglichst immer ein Angebot an kleinen Mahlzeiten oder Snacks bereit zu halten, damit die Patientin nur zugreifen muss, wenn sich Appetit einstellt. Damit ist es auch leichter für die Patientin, denn kleine appetitlich angerichtete Mahlzeiten fördern den Spaß am Essen.

Mit diesen weiteren Maßnahmen kann die vierzehntägige Einnahme von Capecitabin im 1. Therapiezyklus fortgeführt werden. Der Gewichtsverlust von 3 kg in dieser Anfangszeit soll durch gesteigerte Nahrungszufuhr in der Therapiepause ausgeglichen werden.

Zwei Tage nach dem Ende der Capecitabin-Einnahme bekommt die Patientin Diarrhoe, die mit Loperamid und Flüssigkeitssubstitution behandelt wird.

Sie wiegt noch 60 kg, sodass zusätzlich zu den immer parallel erfolgten Ernährungshinweisen eine enterale Ernährungstherapie beginnt. Hierfür hat die Apothekerin den Schwerpunkt auf Trinklösungen gelegt, die die Patientin nach Ausprobieren auch gerne mag. Insbesondere im Hinblick auf den überstandenen Durchfall wird empfohlen, nur sehr behutsam mit der Trinknahrung zu beginnen. Wenn eine Flasche über den Tag verteilt gut vertragen wird, sollte langsam versucht werden, die Menge zu steigern. Als besonders hilfreich hat sich hier ein eiweißreiches Pulver erwiesen, welches geschmacksneutral ist und sowohl in kaltes als auch warmes Essen gemischt werden kann.

## Beratung zum 2. Zyklus

In Absprache mit der Patientin wird die Antiemese des 2. Therapiezyklus um Aprepitant erweitert und die Dosis von Capecitabin und Oxaliplatin um ca. 25 % verringert. Damit verteilt sich die Einnahme der Capecitabin-Tabletten jetzt auf 3 Tabletten á 500 mg jeweils morgens und abends.

Den 2. Therapiezyklus verträgt die Patientin anfangs besser, mit der Übelkeit sei es deutlich besser als beim letzten Mal. Nach einigen Tagen der Einnahme klagt sie über Müdigkeit und schnelle Erschöpfbarkeit („es fühlt sich an wie körperlich schwer gearbeitet, obwohl man nichts gemacht hat“). Die Apothekerin erklärt ihr, dass es vielen Patient\*innen unter der gleichen Therapie ähnlich geht und gibt Tipps zu Bewegung und Strukturierung des Tagesablaufs, um dieser bekannten Fatigue-Symptomatik entgegen zu wirken. Zum Beispiel soll die Patientin versuchen, die ihr wichtigen Dinge dann zu erledigen, wenn sie sich „einigermaßen“ fühlt, also morgens nach dem Frühstück; und auch wenn es ihr schwerer fällt, soll sie trotzdem versuchen, jeden Tag raus an die frische Luft und eine Runde spazieren zu gehen.

Damit wird der 2. Zyklus im Allgemeinen besser vertragen, und es gelingt der Patientin mit den entsprechenden Maßnahmen sogar, ihr Gewicht wieder auf 62 kg zu steigern. Leider stellt sich in der Therapiepause wieder eine starke Diarrhoe mit

einhergehender Schwäche ein, die dann einen dreitägigen stationären Aufenthalt zur Flüssigkeitssubstitution erfordert.

Die pharmazeutische Betreuung ist auch für die weiteren noch ausstehenden Therapien vorgesehen.

## Fazit und Ausblick

Tumortheraeutika sind Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite und machen eine umfangreiche Beratung erforderlich. Insbesondere Patient\*innen mit einem neu diagnostizierten Tumorleiden haben viele Fragen und oftmals große Angst, „was jetzt alles auf sie zukommen könnte“.

Dieses Fallbeispiel illustriert, dass Pharmazeut\*innen gemeinsam im Team mit den behandelnden Ärzt\*innen und dem Praxispersonal eine wichtige Rolle einnehmen können, um Therapietreue und Arzneimitteltherapiesicherheit zu optimieren. Dafür spricht in dieser Kasuistik auch die Rückmeldung des behandelnden Onkologen: Durch eine zusätzliche pharmazeutische Expertise – in Ergänzung zu ärztlichem Personal und MFA – würden die Erkrankten gerade auch mit Blick auf das Management von Therapie Nebenwirkungen profitieren; zum einen, weil eine andere Perspektive auch noch weitere Lösungen bieten könne, zum anderen, weil immer mal wieder auch Nebenwirkungen zur Sprache kommen, die im Kontakt mit Ärzt\*innen und MFA bis dato kein Thema waren. Auch könne ein zusätzlicher Blick helfen, etwaige Fehllerrisiken von Behandlungsplänen noch weiter zu verkleinern. Insgesamt hätte der Ansatz damit auch das Potenzial, behandelnde Ärzt\*innen zu entlasten.

## Literatur:

1. Leitlinie Onkopedia „Kolonreales Karzinom“ [www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html](http://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html) abgerufen am 4. März 2022
2. Qualitätsstandards für den Pharmazeutisch-Onkologischen Service QuapoS 6 der DGOP und IFAHS
3. Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (OPH) der Deutschen Krebsgesellschaft; Onkologische Pharmazie – guter Standard in Praxis und Forschung; Forum. 2014;6:8-9
4. Fachinformation Medoxa (08/2019)
5. Fachinformation Capecitabin medac (08/2021)
6. Leitlinienprogramm Onkologie; S3-Leitlinie Supportivtherapie [www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL\\_Supportiv\\_Langversion\\_1.3.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf) abgerufen am 4. März 2022
7. Leitlinienprogramm Onkologie; Merkblatt Hand-Fuß-Syndrom [www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/Hand-Fuss-Syndrom\\_Merkblatt\\_01.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/Hand-Fuss-Syndrom_Merkblatt_01.pdf) abgerufen am 4. März 2022
8. Oralia-Datenbank der DGOP [esop-oralia.eu](http://esop-oralia.eu) [www.oralie-krebstherapie.de/fuer-apotheker-aerzte-pta/datenbank/](http://www.oralie-krebstherapie.de/fuer-apotheker-aerzte-pta/datenbank/) abgerufen am 4. März 2022

## Korrespondenzautorin Kerstin Bornemann

Marien-Apotheke  
Groner-Tor-Str. 25  
37073 Göttingen  
[bornemann@marienapotheke.de](mailto:bornemann@marienapotheke.de)



*Nicht nur das Equipment in Apotheken hat sich im Laufe der Dekaden gewandelt – auch ihre Aufgaben. Heute sind Apotheker\*innen als Teil multiprofessioneller Behandlungsteams (in Kliniken) direkt in die Betreuung von Patient\*innen eingebunden.*

© Blickfang / stock.adobe.com

Schwerpunkt „Arzneimitteltherapiesicherheit“

# Arzneimitteltherapiesicherheit: Wo stehen wir und was braucht es noch?

Michael Höckel – Zentralbereich Apotheke im Klinikum Kassel, Gesundheit Nordhessen

Bei jedem Schritt des Medikationsprozesses kann es zu Fehlern kommen. Das gilt insbesondere bei so komplexen Behandlungen wie sie in der Krebsmedizin häufig sind. Interprofessionelle Kommunikationsstrategien mit den Behandlungs- und Betreuungsteams in onkologischen/hämatologischen Einrichtungen sind daher im Sinne der Fehlervermeidung und Gewährleistung von AMTS und Patientensicherheit wünschenswert.

Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung eines optimalen Medikationsprozesses mit dem Ziel, Medikationsfehler und damit vermeidbare Risiken für den Patienten bei der Arzneimitteltherapie zu verringern [1]. Medikationsfehler umfassen Fehler bei der Anwendung von Arzneimitteln zu therapeutischen, diagnostischen oder prophylaktischen Zwecken und zwar bei jedem Schritt des Medikationsprozesses. Diese betreffen häufig Fragen zur Dosierung, Interaktionen, Adhärenz, Nebenwirkungen und bei Tumorerkrankungen auch die notwendigen Supportivmaßnahmen oder genaue Einnahmeschemata für orale Tumorthapeutika. Die interprofessionelle Kommunikation mit den Behandlungs- und Betreuungsteams in onkologischen/hämatologischen Einrichtungen dient der Fehlervermeidung und Gewährleistung von AMTS und Patientensicherheit. [2]

## Was haben wir bisher erreicht?

► Evidenzbasierte Therapieschemata und Leitlinien sind ein wesentliches Element zur qualitätsgesicherten Anwendung von Arzneimitteln in der Tumor- und Supportivtherapie. Für die häufigsten Tumorentitäten und verschiedene Quer-

schnittsthemen – wie z. B. supportive Maßnahmen – existieren aktuelle S3-Leitlinien aus dem Leitlinienprogramm Onkologie, an deren Erstellung verschiedene Berufsgruppen beteiligt waren [3]. Die Zertifizierung der onkologischen Zentren und der Organzentren mit den kooperierenden Schwerpunktpraxen orientieren sich an diesen Leitlinien und auch hier wurden in den letzten Jahren vermehrt verschiedene Berufsgruppen berücksichtigt. So wird z. B. gefordert, Apotheker\*innen bei der Erstellung von Chemotherapieprotokollen, in denen auch die Supportivmaßnahmen aufgeführt werden, einzubinden.

- Umgang mit Hochrisikoarzneimitteln: Im Rahmen von Maßnahmen, die sich aus den Aktionsplänen ergeben, wurden vom Aktionsbündnis Patientensicherheit (APS) zum Beispiel Handlungsempfehlungen zum sicheren intravenösen Einsatz von Vincristin und zur wöchentlichen Gabe von Methotrexat erstellt [4, 5]. Weitere Arzneimittel, die für Tumorthérapien eingesetzt werden, wie Tyrosinkinaseinhibitoren und Opioide stehen ebenfalls auf der Liste der Hochrisikoarzneimittel [6].
- Besonders hervorzuheben ist auch die AMTS im Zusammenhang mit oralen Tumorthérapie, da diese Arzneimittel in

der Regel über einen längeren Zeitraum eingenommen werden. Kolleg\*innen im niedergelassenen Bereich ohne den Schwerpunkt Onkologie sind an der Umsetzung der Therapien durch pharmazeutische Beratung und Betreuung beteiligt. Hier ist es besonders wichtig, niedrigschwellige Informationsangebote und Informationsmaterialien bereit zu stellen:

- ▶ Im Rahmen der Ambora-Studie wurden vom Universitätsklinikum Erlangen Arzneimittelmerkbücher für verschiedene orale Tumortheraeutika erstellt, die für die Beratung der Patient\*innen genutzt werden können [7, 8]
- ▶ Die Oralia-Datenbank der DGOP (Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie) wurde entwickelt, um Apotheker\*innen in der Beratung von Tumorpatient\*innen zu unterstützen. Dabei können patientenbezogene Einnahmepläne erstellt oder Merkbücher für wichtige Nebenwirkungen gedruckt werden [9]
- ▶ Auf der Onkopedia-Seite der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) können Listen zu Interaktionen und arzneimittelbezogene Hinweise zu Nebenwirkungen oder Interaktionen abgerufen werden [10]
- ▶ Fort- und Weiterbildungen, sowie die Spezialisierung in bestimmten Fachbereichen stellt die Grundlage pharmazeutisch-onkologischer Leistungen dar. Diese Spezialisierung wird erreicht durch eine entsprechende Fachweiterbildung zum Onkologischen Pharmazeuten und Zertifikatsfortbildungen wie z. B. für Oralia durch die DGOP und die Bundesapothekerkammer. Ebenso wichtig wie die regelmäßige Weiterbildung der onkologisch tätigen Apotheker\*innen ist die Weiterbildung von kooperierenden Berufsgruppen wie Pharmazeutisch-Technischer Assistenten (PTA). Entsprechende Fort- und Weiterbildungen werden regelmäßig angeboten und genutzt. Zum Teil finden diese Angebote in einem interprofessionellen Setting statt.
- ▶ Mit der Zertifizierung der Apotheken nach QUAPOS (Qualitätsstandard für den pharmazeutisch-onkologischen Service) durch die DGOP gibt es auch die Möglichkeit, ergänzend zu bestehenden Zertifikaten, eine Qualitätssicherung von Zytostatikazubereitung sowie Informations- und Beratungsangeboten in den Apotheken durchzuführen [11]. Die QUAPOS sind inzwischen in der 6. Auflage erschienen und beschreiben neben den Anforderungen an die Zubereitung von Zytostatika auch patienten-individuelle Dienstleistungen durch Pharmazeut\*innen. Sie wurden mit den europäischen Ländern abgestimmt und dienen so europaweit als Standard.

### Was sind die kommenden Herausforderungen?

- ▶ Um die Zusammenarbeit der Berufsgruppen weiter zu fördern, werden zunehmend interprofessionelle Ausbildungsstationen geschaffen, wo neben Medizinstudierenden und Auszubildenden in den Pflegeberufen auch angehende Apotheker\*innen ausgebildet werden.
- ▶ Ausgehend von den Forderungen des Aktionsplans 2016–2019 wird zum Wintersemester 2022/23 ein Masterstudiengang AMTS an verschiedenen Universitäten etabliert. Dieser soll Apotheker\*innen, Ärzt\*innen und Pflegefachkräften offenstehen [12, 13].
- ▶ Zur Umsetzung von Beratungs- und Betreuungsleistungen bedarf es für die Mitarbeiter\*innen einer strukturierten Vorgehensweise bei der Zytostatikaabteilung in Zusammenarbeit

mit der Offizin oder den auf Station tätigen Pharmazeuten. Eine Voraussetzung der Durchführung von therapiebegleitender Beratung und Betreuung ist die Übermittlung relevanter Daten durch die zuständigen Ärzt\*innen durch standardisierte Anforderungsformulare. Diese sollten möglichst elektronisch übermittelt werden (vielerorts geschieht das aber auch noch per Fax).

- ▶ Für eine Verbesserung der AMTS sind die Stärkung der Patientenkompetenz und eine enge interprofessionelle Zusammenarbeit von großer Bedeutung. In dem als Maßnahme 31 aus dem Aktionsplan aufgeführten „Modellprojekt mit vorbereitendem Workshop zur Implementierung und Evaluierung einer Interventionsstrategie zur Verbesserung der AMTS bei Patienten und Patientinnen mit oraler Tumorthherapie“ soll in der Zusammenarbeit von Kliniken/Schwerpunktpraxen mit Klinik- und öffentlichen Apotheken die Verbesserung der AMTS untersucht werden [14].

Die Apotheke unterstützt aktiv bei der interprofessionellen Umsetzung von Leitlinien. Die Mitwirkung im therapeutischen Team kann sich in den Zentren auch auf Tumorkonferenzen, Qualitätszirkel bis hin zur Teilnahme an Visiten und Durchführung von Kurvenvisiten erstrecken. Zusätzlich gilt es, auch in der klinischen Umgebung den direkten Kontakt zu den mit Arzneimitteln und Infusionslösungen zu versorgenden Patient\*innen zu suchen. Daher wird auch mancherorts wie z. B. am Tumorzentrum Nordhessen im Klinikum Kassel über die psychosoziale Krebsberatungsstelle eine regelmäßige Apothekersprechstunde angeboten [15].

Die multiprofessionelle Zusammenarbeit wird in den ERQCC (Essential Requirements for Quality Cancer Care) umgesetzt. In den ERQCC werden auf europäischer Ebene für verschiedene Tumorentitäten die wesentlichen Voraussetzungen für eine multiprofessionelle Versorgung der Patient\*innen beschrieben. Bezogen auf die Kompetenz der einzelnen Berufsgruppen werden Handlungsempfehlungen erstellt, die zur Umsetzung in die Praxis genutzt werden sollten [16].

Der Schlüssel zur Erhöhung der AMTS ist der interprofessionelle, multidisziplinäre Ansatz bei der Bearbeitung pharmazeutischer Fragestellungen. Fachübergreifend werden gemeinsam arzneimittelrelevante Themen erörtert und optimiert, damit die positiven Synergien den medikamentös behandelten Patient\*innen zugute kommen.

### Literatur

1. Aly AF. Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS), Arzneiverordnung in der Praxis (AVP). 2015;42(3):99-10
2. Schubert I, Thurmann PA. [Drug Therapy Safety: Digital and interprofessional for and with patients]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2018;61(9):1059-61
3. Leitlinien Programm Onkologie. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/home/> abgerufen am 3. März 2022
4. Arbeitsgruppe Arzneimitteltherapiesicherheit des Aktionsbündnisses Patientensicherheit e. V. Aktionsbündnis Patientensicherheit e. V. (APS) (Hrsg.): Intravenöse Applikation von Vincristin sicherstellen. [https://www.aps-ev.de/wp-content/uploads/2016/08/APS\\_HE\\_Vincristin.pdf](https://www.aps-ev.de/wp-content/uploads/2016/08/APS_HE_Vincristin.pdf). Handlungsempfehlungen bei Einsatz von Hochrisikoarzneimitteln. Berlin: APS, 2015. (letzter Zugriff: 22.02.2022).
5. Arbeitsgruppe Arzneimitteltherapiesicherheit des Aktionsbündnisses Patientensicherheit e. V. Aktionsbündnis Patientensicherheit e. V. (APS), Institut für Patientensicherheit (IfPS) (Hrsg.): Oral appliziertes Metho-

- trexat: [https://www.aps-ev.de/wp-content/uploads/2016/09/Handlungsempfehlung\\_-\\_Methotrexat.pdf](https://www.aps-ev.de/wp-content/uploads/2016/09/Handlungsempfehlung_-_Methotrexat.pdf) abgerufen am 3. März 2022
6. ISMP's List of High-Alert Medications. [https://www.ismp.org/system/files/resources/2021-09/HighAlertMedications\\_Community-2021.pdf](https://www.ismp.org/system/files/resources/2021-09/HighAlertMedications_Community-2021.pdf) abgerufen am 3. März 2022
  7. Dürr P et al. The Randomized AMBORA Trial: Impact of Pharmacological/Pharmaceutical Care on Medication Safety and Patient-Reported Outcomes During Treatment With New Oral Anticancer Agents. *J Clin Oncol.* 2021;39(18):1983-94
  8. Arzneimittelmerkbblätter. <https://www.ccc.uk-erlangen.de/index.php?id=1022728> abgerufen am 3. März 2022
  9. Oralial-Datenbank der DGOP. <https://orale-krebstherapie.de/fuer-apotheker-aerzte-pta/datenbank/> abgerufen am 3. März 2022
  10. DGHO. Arzneimittelinteraktionen. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/arzneimittelinteraktionen/@guideline/html/index.html> abgerufen am 3. März 2022
  11. Qualitätsstandard für den pharmazeutisch Onkologischen Service (QuapoS)
  12. Jaehde U et al. Neuer Studiengang zur Arzneimitteltherapiesicherheit. Universität Bonn. <https://www.uni-bonn.de/de/neues/314-2021> abgerufen am 3. März 2022
  13. Bundesministerium für Gesundheit: Aktionsplan 2016-2019 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/A/Arzneimittelversorgung/Aktionsplan\\_AMTS\\_2016-2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/A/Arzneimittelversorgung/Aktionsplan_AMTS_2016-2019.pdf) abgerufen am 3. März 2022
  14. Bundesministerium für Gesundheit: Aktionsplan 2021–2024 des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Gesundheit/Berichte/Aktionsplan\\_2021-2024\\_BMG\\_AMTS.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/Aktionsplan_2021-2024_BMG_AMTS.pdf) abgerufen am 3. März 2022
  15. Höckel M. Apothekersprechstunde für Tumorpatienten: Neues Angebot der Psychosozialen Krebsberatungsstelle am Klinikum Kassel. *Forum.* 2019;34(4):391-2
  16. Meier K. Multiprofessionelle Zusammenarbeit bei der Behandlung von Patienten mit Krebs. *Forum.* 2020;35(1):55-8

---

#### Korrespondenzautor

**Michael Höckel**

Zentralbereich Apotheke im Klinikum Kassel, Gesundheit Nordhessen  
Mönchebergstraße 41–43  
34125 Kassel  
[michael.hoeckel@gnh.net](mailto:michael.hoeckel@gnh.net)

---

# Hier steht eine Anzeige.