

I-1 Allgemeines

Wovon ist die Rede bei Krebs bzw. Krebserkrankungen?

In der Medizin wird unter Krebs ein *bösartiger* Tumor verstanden. Tumor (lat.) bedeutet zunächst einmal Schwellung, Geschwulst, so dass nicht jeder Tumor gleich Krebs mit seinen Malignitätseigenschaften bedeutet. Jede umschriebene Gewebsvermehrung, üblicherweise mit Raumforderung, im oder am Körper ist also ein Tumor. Ist diese Schwellung nicht bösartig redet man auch von einem *gutartigen* Tumor. Der gutartigste (und wahrscheinlich harmloseste) Tumor ist eine oberflächliche Warze mit ihrer in die Peripherie gerichteten, raumfordernden Schwellung. Weitere gutartige Tumore sind beispielsweise Muttermale und Fettgeschwülste (Lipome). Sie werden primär nicht als Krebs bezeichnet, können aber dennoch wegen ihres Entartungspotenzials gefährlich werden. Bösartige Tumoren, auch *Neoplasmen* oder *Neoplasien*, sind irreversible Gewebeneubildungen, die ein autonomes Wachstum zeigen. Sie gehorchen einer übergeordneten Wachstumsregulation nur eingeschränkt oder gar nicht. Die Dignität des Tumors, die Unterscheidung zwischen **benignen, malignen** und **semimaligen Tumoren** (Beispiele: der *Riesenzelltumor* des Knochens, die *Karzinome* des Magendarmtraktes), kann letztendlich nur histopathologisch erfolgen. In besonderen Fällen kommen immunhistologische, molekularbiologische u.a. Methoden zum Tragen. Das wichtigste klinische und histologische Unterscheidungsmerkmal ist die Fähigkeit zur Metastasierung. Während benigne Tumoren nie metastasieren, sind Metastasen bösartiger Tumoren ein malignitätsassoziiertes Phänomen. Semimaligne Tumoren metastasieren nie oder selten, wachsen aber lokal infiltrativ und destruierend. Die folgende Auflistung stellt Eigenschaften benigner und maligner Tumoren gegenüber.

Tab. I-1: Gegenüberstellung von Eigenschaften benigner und maligner Tumoren.

Eigenschaft	Benigne	Maligne
Makroskopische Begrenzung	Scharf	Unscharf
Kapsel	Meist vorhanden	Fehlend
Wachstum	Expansiv, nicht-metastasierend	Invasiv, destruktiv, metastasierend
Wachstumsgeschwindigkeit	Meist langsam	Oftmals hoch
Verschiebbarkeit	Vorhanden	Fehlt

Krebs ist im *allgemeinen* Sprachgebrauch ein Sammelbegriff für eine Vielzahl verwandter (bösartiger) Krankheiten. Bei diesen Krankheiten wachsen entartete Körperzellen unkontrolliert, verdrängen und zerstören gesundes Gewebe durch Infiltration oder Metastasierung. Im engeren Sinn sind die malignen epithelialen Tumore (Karzinome; 80 % aller malignen Geschwülste), die malignen mesenchymalen

Tumore (Sarkome) und bösartigen Hämoblastosen, wie z.B. Leukämien, gemeint. Krebs hat unterschiedliche Auslöser, die letztlich alle zu einer Störung des genetisch geregelten Gleichgewichts zwischen Wachstum (Proliferation), Differenzierung, und (physiologischem) Zelltod (Apoptose) führen.

Warum „Krebs“? Woher der Name?

Die begrifflich-beschreibende Bezeichnung „Krebs“ wurde wahrscheinlich von Hippokrates als erstem verwendet. Er entdeckte bei der Behandlung eines Brustgeschwürs die Ähnlichkeit mit den Beinen eines Krustentieres. Aristoteles bezeichnete als Krebs oberflächlich feststellbare, in benachbarte Organe infiltrierende und einwachsende Geschwülste (z.B. fortgeschrittener Hautkrebs oder Brustkrebs). Der Begriff wurde ebenfalls von dem griechischen Arzt und Anatom Galenos von Pergamon (* um 129, † um 199) durch die Ähnlichkeit der geschwellenen Venen eines äußeren Tumors mit Krebsbeinen inspiriert (Krankheit als Metapher).

Vorkommen und Verlauf

Prinzipiell kann das Gewebe jeden menschlichen Organs entarten. Es finden sich jedoch Häufigkeitsunterschiede in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, kollektiver Zugehörigkeit, geographischer Region, Ernährungsgewohnheiten u.a. m. Krebs ist nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen zwar die zweithäufigste Todesursache in Deutschland, jedoch endet nicht jeder Krebsverlauf tödlich. Voraussetzung dafür ist eine rechtzeitige, möglichst frühe Diagnose und der rechtzeitige Beginn einer antitumoralen Therapie. Ein erst in hohem Lebensalter auftretender und gleichzeitig langsam wachsender Krebs verkürzt die Lebensdauer des Patienten nicht wesentlich bzw. nicht ursächlich. Die derzeitige Heilungsrate bei allen Krebserkrankungen beträgt durchschnittlich 30 bis 40 Prozent. Als geheilt wird in der Onkologie ein Patient bezeichnet, der mindestens fünf Jahre lang ohne Rückfall (Rezidiv) bzw. auftreten sonstiger Anzeichen für einen Tumor (z.B. Tumormarker!) überlebt. Diese Definition von geheilt ist nicht unproblematisch, da Rückfälle auch nach mehr als fünf Jahren erfolgen können. Gemäß des WHO Fact sheet vom Februar 2006 ist Krebs ein allgemeiner Ausdruck für gegenwärtig über 100 verschiedene Erkrankungen, die irgendeinen Körperteil oder ein Organ befallen können. [570]. Mit 7,6 von 58 Millionen Todesfällen – entsprechend 13% – im Jahre 2005 ist Krebs die häufigste Todesursache weltweit. Die Hauptkrebsarten die den größten Beitrag zur Gesamt mortalität beitrugen befahlen folgende Organe:

Tab. I-2: Krebstodesfälle im Jahr 2005 weltweit mit den Manifestationsorten [570].

Befallenes Organ	Todesfälle/Jahr (2005)
Lunge	1 300 000
Magen	~1 000 000
Leber	662 000
Dickdarm (Kolon)	655 000
Brust	502 000

Die WHO geht von einer steigenden Rate an Krebstodesfällen aus und schätzt, dass im Jahre 2015 bis zu 9 Millionen Menschen einer solchen Erkrankung erliegen. Im Jahr 2030 könnten es 11,4 Millionen sein. Viele Krebserkrankungen nehmen an Häufigkeit im Alter deutlich zu, so dass man Krebs auch als eine degenerative Alterserkrankung des Zellwachstums ansehen kann.

„Krebskennzahlen“ – Epidemiologie

Die Epidemiologie ist die Wissenschaft vom Auftreten von Krankheiten in menschlichen Bevölkerungen bzw. -gruppen und ihren möglichen Ursachen. Im Fall von Krebserkrankungen liegt das Problem einer *individuellen* Ursachenidentifikation hier an langen Latenzzeiten und multifaktorieller Verursachung. Daher versucht man gruppenspezifische Unterschiede von Bevölkerungsteilen, die bestimmten Agenzien vergleichsweise stark exponiert sind, zu identifizieren [571]. Ziel der Epidemiologie ist das Erlangen von Wissensgrundlagen zur Prävention und entsprechenden Strategien, nicht ein mechanistisches Ursachenverständnis. So zeigten sich beispielsweise Erfolge bei Infektionskrankheiten durch die Erkennung von Ausbreitungswegen und deren wirksame Unterbrechung.

Hier ganz kurz ein paar Begriffe der deskriptiven Epidemiologie.

- **Inzidenz:** Anzahl der Neuerkrankungsfälle in einer bestimmten Population während eines festgelegten Zeitraums (z.B. pro Jahr)
- **Mortalität:** Anzahl der Sterbefälle in einer bestimmten Population während eines festgelegten Zeitraums
- **Inzidenzrate:** Anzahl der Neuerkrankungsfälle dividiert durch das Produkt aus Beobachtungszeit und Größe der Population, aus der die Erkrankungsfälle stammen. Häufig pro 100 000 Einwohner angegeben um nicht zu kleine Zahlen zu verwenden.
- **Mortalitätsrate:** Anzahl der Sterbefälle dividiert durch das Produkt aus Beobachtungszeit und Größe der Population, aus der die Erkrankungsfälle stammen. Häufig pro 100 000 Einwohner angegeben um nicht zu kleine Zahlen zu verwenden.
- **Morbidität:** = Erkrankungsrate. Die in einem bestimmten Zeitraum registrierte Zahl der Krankheitsfälle einer definierten Krankheit, bezogen auf die Bevölkerungszahl
- **Prävalenz:** Anzahl der in einer bestimmten Population zu einem bestimmten Zeitpunkt erkrankter Individuen (Momentaufnahme)

Für die Berechnung altersspezifischer Inzidenz- und Mortalitätsraten werden Altersgruppen in Fünfjahresintervallen gebildet.

Krebsregister

Ein Krebsregister ist eine Einrichtung zur systematischen Erhebung, Speicherung, Verarbeitung, Analyse und Interpretation von Daten über das Auftreten und die Häufigkeit von Krebserkrankungen in definierten Erfassungsgebieten (z.B. Bundesland). Man kann in epidemiologische und klinische Krebsregister unterscheiden. Mit epidemiologischen Krebsregistern wird das Krebsgeschehen, d.h. wie häufig bestimmte Tumorerkrankungen in einer Region auftreten, beobachtet (vgl. auch weiter oben). Klinische Krebsregister zielen auf einer Verbesserung von Tumorerkrankungen beispielsweise durch den Vergleich von Therapien miteinander.

Krebsregister in Deutschland

Während in Europa beispielsweise alle skandinavischen Länder und Polen ein flächendeckendes Krebsregister unterhalten, gab es in den alten Bundesländern lediglich in Hamburg und im Saarland ein regionales Register. In der ehemaligen DDR wurde ab 1961 ein flächendeckendes Register mit der weltweit größten zugrunde liegenden Population geführt. Ein Bundeskrebsregistergesetz von 1995 verpflichtete alle Bundesländer bis 1999 ein Krebsregister einzuführen. Flächendeckend werden seit 2009 in ganz Deutschland alle neu auftretenden Krebserkrankungen systematisch auf Basis eigener Ländergesetze erfasst. Hierbei handelt es sich um epidemiologische Krebsregister aus denen eine bevölkerungsbezogene Analyse vorgenommen wird. Es wird beobachtet, wie häufig bestimmte Krebsarten in einer Region vorkommen. Im Unterschied dazu werden in klinischen Krebsregistern Daten nur auf Basis des einzelnen Behandlungszentrums erfasst. Also unabhängig von der regionalen Herkunft des Patienten. Der Patient aus Köln, der in Heidelberg behandelt wird, wird vom klinischen Krebsregister Heidelberg erfasst. Diese Register dienen der Qualitätssicherung in der Behandlung Krebskranker. Es werden die Daten von der Diagnose über einzelne Behandlungsschritte und die Nachsorge bis hin zu Rückfällen, Überleben und Tod erfasst und ausgewertet. Damit soll zum einen die Behandlung von Tumorerkrankungen verbessert werden. Zum anderen lässt sich aus derartigen Registern auch ableiten, welche Therapiemodalitäten zum erwünschten Ziel führen oder ob Leitlinien medizinischer Fachgesellschaften Erfolg zeigen.

Die Entwicklung gibt die Grafik I-1 wieder.

II-1 Herstellung von patientenindividuell dosierten Zytostatika – grundlegende Problematik

Die Arzneimittelwirkungen von Zytostatika sind wenig selektiv auf Tumorgewebe. So sind die erwünschten Wirkungen, die Vernichtung der Tumorzellen, nur unter Inkaufnahme toxischer Reaktionen erzielbar. Hierin spiegelt sich ein grundlegender Unterschied zwischen der Krebstherapie und anderen schulmedizinischen Therapieformen wider. Während Arzneimittel in anderen Bereichen, wie der Schmerztherapie, bis zu einer Arzneimittelwirkung hoch dosiert werden, dosiert man in der Tumorthherapie bis zur maximal tolerablen/verantwortbaren (Organ-)Toxizität! Zytostatika sind eine heterogene Arzneimittelgruppe mit unterschiedlichsten Angriffspunkten (Zellgifte). Sie lassen sich nach verschiedenen Kriterien systematisieren.

So erfolgt die Einteilung der Krebschemotherapeutika beispielsweise nach ihren strukturellen Eigenschaften, nach ihrer chemischen Substanzklasse oder nach ihrem Wirkungsmechanismus. Tabelle II-1 gibt einen Überblick über die Arzneistoffe nach dem letztgenannten Einteilungskriterium.

Die Angriffspunkte der einzelnen Antineoplastika liegen oftmals im Zellkern direkt oder indirekt am Genom oder zumindest an dessen Teilstruktur, der DNA. Aufgrund dieses Mechanismus haben die Zytostatika mehr oder weniger stark ausgeprägte

- kanzerogene (cancerogene/carcinogene),
- mutagene und/oder
- reproduktionstoxische (teratogene) Eigenschaften.

Tab II-1: Kategorien von Zytostatika eingeteilt nach Wirktypus

Wirktyp	Wirkstoff	(Haupt)Wirkphase (im Zellzyklus)
ALKYLANZIEN „klassische“, nicht-platinhaltige		G ₁ , G ₂ , S, M (alle)
Aziridine	Thiotepa	
Bismethanosulfonate	Busulfan	
	Treosulfan	
Nitrosoharnstoffe	Carmustin (BCNU)	
	Fotemustin #	
	Lomustin (CCNU)	
	Nimustin (ACNU)	
	(außer Handel)	
	Streptozocin #	
N-Lost-Abkömmlinge (Bischlorethylamine)	Bendamustin	
	Chlorambucil	
	Estramustinphosphat	
	Melphalan	

Tab. II-1: Kategorien von Zytostatika, eingeteilt nach Wirktypus (Fortsetzung)

Wirktyp	Wirkstoff	(Haupt)Wirkphase (im Zellzyklus)
Substituierte N-Lost Derivate - Oxazaphosphorine	Mechlorethamin (N-Lost) Prednimustin (außer Handel)	
Triazene	Cyclophosphamid Ifosfamid Trafosfamid Dacarbazin Temozolomid	
Platinhaltige Verbindungen (reine „cross-linker“)	Carboplatin Cisplatin Oxaliplatin	
Sonstige alkylierende Verbindungen	Altretamin (außer Handel) Mitomycin C Procarbazin	
ANTIMETABOLITE „Antifolate“	Methotrexat = Folsäureantagonist	S
Purinanaloga	Raltitrexed (direkter Thymidilatsynthetasehemmer) 6-Mercaptopurin 6-Tioguanin Cladribin (2'-CdA) Clofarabin Fludarabinphosphat Nelarabin	(auch G ₀ ?) (auch G ₀ ?)
Pyrimidinanaloga	Pentostatin; Intermediat (2'-Desoxycoformicin) Capecitabin Cytosinarabinosid 5-Fluorouracil Gemcitabin Tegafur : Uracil 1 : 4 Tegafur : Gemeracil : Oteracil 1 : 0,4 : 1 Trifluridin : Tipiracil 1 : 0,5	(auch G ₀ ?)
„Pseudo“-Pyrimidine (Triazine)	Azacitidin Decitabin	
INHIBITOREN DES MIKROTUBULINERGEN SYSTEMS (MITOSEHEMMER/SPINDELGIFTE)		
Taxane	Docetaxel Paclitaxel	G ₂ /M

Tab. II-1: Kategorien von Zytostatika, eingeteilt nach Wirktypus (Fortsetzung)

Wirktyp	Wirkstoff	(Haupt)Wirkphase (im Zellzyklus)
Epothilone Halichondrine Tubulin destruierende Agenzien (Vincaalkaloide)	Ixabepilon # Eribulin Vinblastin Vincristin Vindesin Vinflunin Vinorelbin	G ₂ /M G ₂ /M M ¹
TOPOISOMERASEHEMMSTOFFE		
Hemmstoffe der Topoisomerase I	Irinotecan Topotecan	S (1000 x > G)
Hemmstoffe der Topoisomerase II – nicht interkalierende – interkalierende	Etoposid Aclarubicin (außer Handel)	S, G ₂ (M) S, G ₂ , (G ₁ , M) (unterschiedlich stark ausgeprägt)
– indirekt hemmende; Matrizenblocker	Amsacrin Dactinomycin Daunorubicin Doxorubicin Epirubicin Idarubicin Mitoxantron Pixantron	
SONSTIGE Enzyme	Asparaginase/Erwinase (Crisantaspase) PEG-Asparaginase	G ₁ G ₂ (M, S, G ₁)
DNS-spaltende Agenzien (Radikalbildner)	Bleomycin	S (G ₂ , G ₁)
NIEDERMOLEKULARE KINASEINHIBITOREN (mKI)		
	Afatinib	Hemmwirkung auf folgende Kinasen (nach derzeitiger Kenntnis; Reihenfolge in abstei- gender Hemmwirkung) ErbB1 ErbB2 ErbB4
	Alectinib Axitinib	ALK VEGFR-1-3 PDGF-R c-kit

Tab. II-1: Kategorien von Zytostatika, eingeteilt nach Wirktypus (Fortsetzung)

Wirktyp	Wirkstoff	(Haupt)Wirkphase (im Zellzyklus)
	Bosutinib	BCR/Abl Src
	Cabozantinib	RET MET VEGFR-1 -3 KIT TRKB FLT-3 AXL TIE-2
	Ceritinib	ALK IGF-1R InsR ROS1
	Cobimetinib	MEK 1 MEK 2
	Crizotinib	ALK HGFR c-Met RON (Recepteur d'Origine Nantaïs)
	Dabrafenib	B-RAFV600E B-RAFV600K B-RAFV600D wild-type B-RAF C-RAF SIK1 NEK11 LIMK1
	Dasatinib	BCR/Abl Src-Familie (Src, Lyn, Lck, Hck, Yes, Fyn) c-Kit PDGF-R- β RAF EPHA2
	Erlotinib	ErbB1
	Everolimus (vorm. RAD001)	mTOR
	Gefitinib	ErbB1 (ErbB2?)
	Ibrutinib	BTk
	Idelalisib	PI3 δ

II-4 Arbeits- und Umweltschutzmaßnahmen – sachgerechter Umgang mit CMR-Arzneimitteln

II-4.1 Räume

Räume, in denen Zytostatika zubereitet werden sollen, müssen den Anforderungen des Arbeitsschutzes und des Produktschutzes genügen. Im Merkblatt M 620 (Stand 07/09) der BGW heißt es, im Einklang mit der TRGS 525 Abschnitt 5.3.3, dass Sicherheitswerkbänke für Zytostatika (SfZ; Sicherheitswerkbänke siehe II-4.2) in abgetrennten, deutlich gekennzeichneten Räumen so aufzustellen sind, dass sie ein sicheres und ungestörtes Arbeiten ermöglichen. Weiterhin darf nur berechtigtes Personal, welches auf das größte Minimum zu beschränken ist, Zutritt zu diesen Räumlichkeiten haben. Sowohl zur leichteren Einhaltung und Überwachung der Sicherheitsstandards als auch aus Gründen der Hygiene und der Arzneimittelsicherheit, wird ein zentralisierter Zubereitungsort für Krankenhäuser sowie für öffentliche Apotheken empfohlen. Da es sich um **Arbeitsschutzvorschriften** handelt, findet man hinsichtlich der Luftqualität weder in der TRGS 525 noch in der **Bundesrichtlinie zur Zytostatikaherstellung („BRZ“)** Vorgaben. Allerdings gibt es anderweitige Vorgaben mit pharmazeutischen Qualitätsansprüchen. So wurde immer wieder zwischen den pharmazeutischen Fachkreisen und den Aufsichtsbehörden diskutiert, dass die Vorgaben für die nicht individualisierte, chargenmäßige, industrielle Großherstellung mit u. U. Arbeiten über einem offenen Produkt (Ansatzkessel) auf den üblichen Apothekenrahmen herunterzubrechen, nicht sinnvoll erscheint. Dem wurde entgegengehalten, dass es für Apotheken keine „kleine GMP“ geben darf und der Annex 1 der *EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medical Products for Human and Veterinary Use* auch für applikationsfertige Zytostatikallösungen anzuwenden ist. Die Diskussion ist nun mit Verabschiedung des PIC/S Guide PE 010-03 *Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments* beendet (siehe Internet <http://www.picscheme.org/> dort Documents for Inspectors <http://www.picscheme.org/publication.php?id=8>). Wie der Titel schon ausdrückt, gilt dieser für Gesundheitseinrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung. Allerdings sind auch hier die räumlichen Anforderungen sehr hoch angesiedelt. Für die Umgebung einer Sicherheitswerkbank wird die Reinraumklasse B gefordert, obwohl bereits Ende der 1990er-Jahre nachgewiesen werden konnte, dass eine Umgebung der Klasse D ausreichend sein kann [23, 130, 181]. Die Klasse D wird gemäß des PIC/S Guide allerdings für Isolatoren als ausreichend angesehen – eine britisch geprägte Meinung. Da PIC/S PE 010-03 ein EU-Guide ist, darf nach einer (dokumentierten) Risikoanalyse auch davon abgewichen werden. Vorstellbar wären folgende Argumente:

- Dokumentation von Monitoringergebnissen hinsichtlich der Keimfreiheit/Asepsis,
- Lebensdauer der Individualrezeptur,
- Verwendung steriler, industriell gefertigter Ausgangsprodukte inklusive,
- Verwendung steriler, industriell gefertigter geschlossener Systeme,
- Handhabung bei der Herstellung („no-touch-technik“ – sensible Stellen wie Einstichpunkte werden nicht berührt),
- Hygieneplan/-maßnahmen,
- Kontinuierliches Monitoring mit Warn- und Aktionsgrenzen.

Merke:

Ein Abweichen vom PIC/S Guide PE 010-03 ist grundsätzlich möglich.
Dieses Abweichen ist mittels einer Risikoanalyse zu begründen.

Damit einher geht aber die Forderung nach raumluftechnischen Anlagen (RLT), eine Schleuse ist vorgeschrieben.

Die RLTs dürfen keine negativen Wirkungen auf die SfZ haben. So ist unter Umständen die Montage von Luftleitblechen/Laminisatoren angezeigt. Das Aufstellen zusätzlicher Lüfter oder Wärmequellen im Raum ist (nach BRZ) nicht zulässig. Auch die anderen Einrichtungsgegenstände bzw. das Mobiliar dürfen die Funktionsfähigkeit der Sicherheitswerkbank nicht beeinträchtigen (vgl. BRZ 3.4). Die frühere Vorgabe nach Lüftungspausen, wenn weder eine Installation einer „aktiven Abluft“ aus dem Raum noch eine raumluftechnische Anlage möglich sind, ist nach heutigem Wissens- und Vorschriftenstand nicht mehr haltbar.

In der genannten Richtlinie (BRZ) finden sich (Mindest-)Vorgaben zur Abmessung der Räumlichkeiten zur Zytostatikazubereitung. Danach soll die Grundfläche des Arbeitsraumes mindestens 10 m², die minimale Raumhöhe 2,50 m betragen. Bei Umluftbetrieb gelten teilweise andere Vorgaben bzw. sind diese 10 m² nicht ausreichend (vgl. Kap. V-5). Für die freie Bewegungsfläche am Arbeitsplatz werden nicht weniger als 1,5 m² gefordert. An keiner Stelle soll die Breite 1 m unterschreiten. In einem Bereich 1,2 m vor und 0,3 m seitlich von der SfZ dürfen sich keine Möbel, Geräte oder Wände befinden. Eine SfZ mit einer Breite von 1,2 m und einer Tiefe von 0,86 m nimmt dann, unter Berücksichtigung obiger Werte, eine Fläche von 3,708 m² ein (1,2 m breit, rechts und links 0,3 m Freiraum = 1,8 m; 0,86 m tief, vor der Bank 1,2 m Freiraum = 2,06 m = 3,708 m²). Eine 1,8 m breite SfZ bringt es bereits auf 4,944 m². Die verbleibenden 5,056 m² wollen gut verplant sein, dürfen jedoch nicht mit Einrichtungsgegenständen überfrachtet werden (vgl. Kap. V-4 und V-5). Die Notwendigkeit größer dimensionierter Räume (> 10 m²) ist wahrscheinlich. Hilfsmittel, Trägerlösungen und Arzneistoffe sollten aus Gründen der Praktikabilität in angemessener Menge im Zubereitungsraum vorrätig gehalten werden. Wünschenswert wäre es, die Forderung, 1,2 m vor der Werkbank keinerlei Gerätschaft aufzustellen, zu überdenken. Wie im Kapitel II-5 beschrieben, werden zur Zytostatikaherstellung verschiedene Hilfsmittel verwendet. Um diese äußerlich unsterilen (Umverpackung) Utensilien in die Werkbank zu verbringen, bieten sich zwei Basisvarianten an:

1. Ein kleiner Vorratswagen oder -ständer steht neben (näher als 1,2 m) der zubereitenden Person und diese greift aus der Werkbank hinaus, um die Einmalartikel in der Werkbank auszupacken und zu verwenden. An dieser Stelle sei bereits darauf hinge-

wiesen, dass beim Verfahren nach dieser Variante innerhalb der Werkbank ein bestimmtes Handling stattfinden muss, um sicherzustellen, dass durch den Vorgang des Herausgreifens keine potenziell vorhandenen Keime in die Zubereitung geschleust werden.

2. Eine zweite Person, die sich zwangsläufig in Gerätenähe befinden muss (ebenfalls näher als 1,2 m), macht entsprechende Anreicherungen, damit die zubereitende Person nicht herausgreifen muss. Der Anreicherer ist jedoch gezwungen, durch den Sicherheitsluftvorhang in das Gerät hineinzugreifen. Somit befindet sich kurzfristig ein dritter, gegebenenfalls ein vierter Arm im Arbeitsbereich. Gelegentlich beobachtet man jedoch Verfahren, bei denen die Gegenstände, statt angereicht zu werden, in das LAF hineingeworfen werden. Eine zusätzliche Partikel- und Keimbelastung des Raumes findet statt.

In beiden Fällen befindet sich ein „Objekt“ naturgemäß näher als die geforderten 1,2 m vor der Bank.

Man mag sich nun fragen, woher die o.g. Vorgaben der Abmessungen und Abstände kommen. Grundlage dafür war – mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit – der British Standard BS5726 (1979 version 1, 1992 version 2) *Microbiological safety cabinets – Information to be supplied to the purchaser from the supplier and to the installer, and sitting and use of microbiological safety cabinets – Recommendations and guidance*. Mit dem Update 2005 heißt es allerdings: *British standard for microbiological safety cabinets, (mandatory sections 1 & 3 now replaced with the European (CEN) Norm EN12469 2000 (BS EN12469 2000 in the UK), note; good advice is always good advice i.e. parts 2 and 4* also der „alten“ deutschen Norm 12950 für mikrobiologische Sicherheitswerkbänke, die



Abb II-1h: Eine den Menschen simulierende Platte wird bei laufender SfZ mit Gehgeschwindigkeit entlang der Werkbank bewegt. Das kann zu Störungen der Schutzfunktion führen (aus [Firmenvideo der Firma Berner International], mit freundlicher Genehmigung).

dann zur DIN EN 12469 mutiert ist. Eine berechnete Frage ist, mit welchen Messmethoden seinerzeit überprüft worden ist, wie ein Zubereitungsraum idealerweise zu dimensionieren und zu bestücken ist. Neueren Untersuchungen zu Folge sind alle gemachten Angaben zur Dimensionierung beim Abluftbetrieb infrage zu stellen. So ergaben sich im Rahmen von Simulationen folgende Ergebnisse:

Die existierenden Anforderungen an die Umgebung sind, wie oben dargestellt, „zu scharf“. Relevant negative Einflüsse sind Öffnen und Schließen von Türen sowie ein direkter Anschluss an eine Fortluftanlage. Ebenso negativ wirkt sich das Gehen einer zweiten Person hinter dem Herstellenden, entlang der SfZ aus, wie in der Simulation mit einer menschengroßen, beweglichen Platte zu sehen ist (Abb II-1h).

Keine negativen Einflüsse sind:

- der seitliche Mindestabstand,
- der Standort der SfZ bzgl. der Deckenluftauslässe,
- eine $LWZ_{Umluftbetrieb} > 8/h$,
- eine $LWZ_{Labor} \leq 50/h$,
- Über- und Unterdruckbetrieb Labor,
- indirekter Anschluss an eine Fortluftanlage.

All diese Befunde von [766] lassen den Wunsch nach einer Überarbeitung der BRZ sowie weiterer derartiger Forschung aufkommen.

Da es sich bei den Zytostatikazubereitungen um (sterile) Arzneimittel zur parenteralen Anwendung handelt, sind diese aseptisch herzustellen. Jede mikrobielle Verunreinigung ist zu vermeiden (Produktschutz). So darf auch von den Räumen keine Gefahr für die Qualität der Produkte ausgehen, was z. B. durch glatte, fugenfreie – und somit undurchlässige –, leicht zu reinigende und zu desinfizierende Oberflächen erreicht wird. Durch Abklatschtests der Wände und Einrichtungsgegenstände lässt sich die Hintergrundraumqualität überprüfen (s. auch Kap. II-5.4), was in festgelegten Intervallen zu geschehen hat. Immer dort, wo Zubereitungen und Zytostatikastamm Lösungen zur längerfristigen Aufbewahrung hergestellt werden, ist ein Raum in einem reinen Bereich, auf jeden Fall in einem gesonderten Areal, vorzusehen. Die über die mikrobiologische Stabilität laut Zulassungstext hinausgehende deklarierte Haltbarkeit der Zubereitung muss der zuständige Apotheker verantworten! (vgl. Kap. VI-1).

ApBetrO 2012

Mit der Novellierung der Apothekenbetriebsordnung vom Juni 2012, zuletzt geändert am 19.02.2013, wurden auch die Anforderungen an Räumlichkeiten geändert. § 4 regelt die Beschaffenheit, Größe und Einrichtung der Offizinapothekenbetriebsräume allgemein, § 29 die Anforderungen an Räume und Einrichtung der Krankenhausapotheke. Im § 35 (3) werden die Raumbedingungen zur Herstellung von Parenteralia spezifiziert.

Beim erstmaligen Lesen hatte man den Eindruck, dass man den technischen Gegebenheiten, wie es bei der parenteralen Zytostatikaherstellung nötig ist (Kap. II-4.2), Rechnung trägt. So heißt es in § 35 (3): *Die Herstellung parenteraler Arzneimittel ist in einem separaten Raum vorzunehmen, der nicht für andere Tätigkeiten genutzt werden darf, soweit es sich nicht um die Herstellung von anderen sterilen Zubereitungen gemäß Arzneibuch handelt.*

Parenterale Zytostatika und andere Parenteralia in ein und demselben Raum an derselben Werkbank?

VI-1 Stabilität und Kompatibilität

Eine wesentliche Eigenschaft für eine suffiziente Arzneimitteltherapie ist die *Haltbarkeit* des Wirkstoffes. Diese Haltbarkeit ist für jeden Arzneistoff experimentell zu bestimmen und hängt von diversen Faktoren ab, als da seien:

- Lösungsmittel,
- Konzentration,
- Ionengehalt der Lösung,
- Temperatur,
- Licht,
- pH-Wert,
- die Eigenschaften des Arzneistoffs selbst.

Durch diese Umgebungsfaktoren kommt es häufig zu chemischen Zersetzungsreaktionen wie:

- Hydrolyse,
- Oxidation,
- Reduktion,
- Racemisierung,
- Epimerisierung,
- sonstiger Arzneistoffabbau.

Zum Zeitpunkt der Applikation dürfen beispielsweise keine toxischen Zersetzungsprodukte in der Lösung enthalten sein (toxikologische Stabilität). So bewirkt der Einfluss von Licht auf Dacarbazinzubereitungen Photolyseprodukte, die für lokale Venenschmerzen und systemische Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Lebertoxizität und das Dacarbazin-induzierte, influenzaähnliche Syndrom mitverantwortlich gemacht werden [9]. In anderen Fällen würde aus einem Arzneistoffabbau zu toxikologisch „unbedenklichen“ Produkten im Fall der Applikation, eine Unterdosierung resultieren.

Insbesondere für die verarbeiteten Zytostatika müssen konkrete Ablauffristen festgelegt werden. Bei der Zubereitung zur unmittelbaren Anwendung (Stations-, Praxisbedingungen) steht die mikrobiologische Stabilität im Vordergrund. Gemäß der RKI-Richtlinie Krankenhaushygiene und Infektionsprävention [185] sind Medikamente zur parenteralen Anwendung unter diesen Bedingungen erst unmittelbar vor Gebrauch zuzubereiten. Die Anwendung sollte möglichst **innerhalb 1 h nach Zubereitung** erfolgen. Im Zusammenhang mit einem tödlich verlaufenen Zwischenfall weist die Bezirksregierung Weser-Ems über die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker noch einmal ausdrücklich darauf hin, dass nicht konservierte Einzeldosisbehälter nicht zur Mehrfachentnahme geeignet sind [522]. Bezogen auf die Stabilität gilt die Ablauffrist gemäß Zulassungstext (Gebrauchsinformation/Fachinformation) und ist häufig mit 8 h, 12 h, 24 h, selten länger, angegeben (Cave: Dauerinfusionen). Hierbei handelt es sich, sofern die Substanz selbst nicht äußerst instabil ist, um die erwähnte „mikrobiologische Stabilität“, die aus Sicherheitsgründen auf die genannten Zeiträume limitiert wird. Diese Ablauffristen orientieren sich teilweise auch am Therapiekonzept. Paclitaxel wurde im Rahmen der Zulassung als 24-stündige Dauerinfusion verabreicht. Aus dem „Zeitpuffer“ für Zubereitung, Transport und Applikation an den Patienten resultiert die

mehr oder weniger willkürlich im Gebrauchsinformationstext festgelegte Haltbarkeit von 27 Stunden. Um den Zeitpunkt der Entdeckung von 5-FU interessierte sich niemand dafür, wie stabil eine *Infusionslösung* ist, da 5-FU als *Bolusinjektion* oder auch *Kurzzeitinfusion* gegeben wurde. Erst mit den Ardan-analogen Therapieschemata, bei denen der Antimetabolit kontinuierlich über bis zu 168 Stunden infundiert wird und der gleichzeitigen Verfügbarkeit von Einmalinfusionspumpen (s. Kap. VI-5) stellte sich vermehrt die Frage nach der chemisch-physikalischen Stabilität. Bei den streng aseptischen Herstellungsbedingungen einer ZZB kann diese chemisch-physikalische Stabilität zugrunde gelegt und genutzt werden, da die Herstellung der Rezepturen nach „anerkannten pharmazeutischen Regeln“ erfolgt (vgl. § 6 ApBetrO, BRZ nebst Kommentar, Anhang X-4). Diese Aufbrauchfristen sind „betriebsindividuell“ festzulegen und hängen z. T. von den (mikrobiologischen) Ergebnissen der Produktschutzprüfung ab (vgl. Kap. II-5.4). Hier ist anzumerken, dass nach dem Anstechen einer Infusion mit einem mit Trägerlösung entlüfteten Infusionsbesteck unter den Bedingungen einer ZZB, die Aufbrauchfrist der mikrobiologischen Stabilität beginnt, sobald die Infusion die LAF-Umgebung verlässt. Die Belüftungsfilter der Infusionsbestecke sind üblicherweise Partikelfilter, keine Bakterienfilter. Ein sicherer, dichter Verschluss der Austrittsöffnung des Infusionsschlauches kann, produktbedingt, nicht immer gewährleistet werden. Zu bedenken ist, dass die Transportbedingungen (Anzahl der Zubereitungen im Transportbehälter, Dauer des Transports, Vibrationen) schlecht zu kontrollieren sind. Insbesondere bei weiteren Wegstrecken (externes Haus, öffentliche/versorgende Apotheke) kann es zudem zu Diskonnektionen mit Substanzaustritt kommen. Daher können nur nicht angestochene Infusionen und nicht geöffnete Spritzen von der Station zur Weiterverwendung im Rahmen der Stabilität zurückgenommen werden (richtige Lagerung vorausgesetzt). Andersartig manipulierte Zubereitungen eignen sich allenfalls für Sterilproben (ungefährten Zeitpunkt des Anstechens vermerken!) oder zur zentralen Entsorgung durch die ZZB.

Die Stabilität ist die gleich bleibende Eigenschaft eines Arzneimittels hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit innerhalb festgelegter Grenzen über einen bestimmten Zeitraum. Paclitaxel beispielsweise liegt durch die lösungsvermittelnden Hilfsstoffe in Verdünnung als mikromizellare Dispersion vor. Der Wirkstoff ist quasi in der wässrigen Phase „verteilt“ und zeigt ein Erscheinungsbild wie eine „Seifenlösung“. Diese Mikrodispersion zeigt eine zeitlich begrenzte chemisch-physikalische, genauer thermodynamische Stabilität. In einem Konzentrationsbereich zwischen 0,3–1,2 mg/ml kann, auch in PVC-freien Infusionsbehältnissen, von einer maximalen chemisch-physikalischen Haltbarkeit von 72 h in NaCl 0,9 % sowie Glucose 5 % ausgegangen werden. Darüber hinaus muss von Präzipitationen mit Wirkstoffverlust (auch durch die notwendige In-line-Filtration) ausgegangen werden. Binnen 7–14 d nach Herstellung der Infusionslösung erfolgt überwiegend Grobpräzipitation mit >50 % Wirkstoffausfällung (chemisch nachgewiesen!). Ein solches Präzipitat ist in Abbildung VI-1.1 dargestellt.

Selbstverständlich kann durch unsachgemäße Lagerung die Haltbarkeit der Rezepturen negativ beeinflusst werden. Die Abbildung VI-1.2 zeigt mit Glucose 5 % verdünnte Carboplatin-Infusionen. Der dunkle (braune) Beutel wurde auf der Station, nach dem entschieden wurde, dass die Therapie abgesetzt wird, vor Rücksendung an die Apotheke versehentlich an einem Fenster mit sehr starker Sonneneinstrahlung gelagert. Daneben eine korrekt gelagerte Carboplatin-Infusion. Carboplatin ist eigentlich so lichtunempfindlich, dass keine protektiven Maßnahmen getroffen werden müssen (s. Tab. VI-1.2).



Abb. VI-1.1: Präzipitation und Sedimentation von Paclitaxel, Konzentration ~ 0,3 mg/ml, in einem Glasbehälter nach Lagerung >> 72 h (© Jürgen Barth).

Die Stabilität wird aber auch durch das Handling unter der LAF-Bank beeinflusst (Produktschutz). Dieser Produktschutz, vor allem die mikrobiologische Stabilität, wird gewährleistet durch validierte, kontrollierte streng aseptische Bedingungen, für deren Erhebung und Einhaltung der Pharmazeut verantwortlich ist. Neben eigenen Stabilitätsuntersuchungen können externe Quellen herangezogen werden. Die Angaben solcher Quellen (Methoden, Material, getestete Konzentrationsbereiche) sollten noch einmal kritisch überprüft werden (Originalliteratur). Auch die Zusammensetzung des jeweiligen getesteten Fertigarzneimittels (Hilfsstoffe) kann eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Stabilität spielen. So ist beispielsweise Etoposid nicht gleich Etoposid (vgl. Eintrag in Tab. VI-1.2). Als Orientierungshilfe für die Praxis soll die an dieses Kapitel angefügte Tabelle VI-1.2, modifiziert nach [17], dienen. Die hier genannten Inkompatibilitäten berücksichtigen nur Unverträglichkeiten mit Trägerlösungen und Hilfsmaterialien. Mischungen von Zytostatika mit anderen Arzneimitteln sollten aufgrund der Vielzahl möglicher Interaktionen (s. u.) prinzipiell unterbleiben und werden nur in den Fällen besonderer praktischer Bedeutung angeführt. Teilweise weichen die Angaben von Lösungsmitteln und Volumina zur Lösung von Trockensubstanzen von den Herstellerangaben ab.



Abb. VI-1.2: Durch extensive Sonneneinstrahlung braun verfärbte Carboplatininfusion (oben). Darunter eine farblose Infusion ähnlicher Konzentration und korrekter Lagerung (© Jürgen Barth).

Neben der Stabilität ist die Kompatibilität oder Inkompatibilität zwischen Arzneimittel und Trägerlösung, zwischen Arzneimitteln untereinander oder von Wechselwirkungen von Arzneimitteln mit Behältnismaterialien zu beachten. Aufgrund von Inkompatibilitäten kommt es zu:

- Trübungen,
- Ausfällungen,
- Farbveränderungen,
- Gasentwicklung,
- Komplexierungsreaktionen,
- Adsorptionseffekten,
- Herauslösen von Materialkomponenten („Leaching“).

So fällt beispielsweise Amsacrin in Gegenwart von Chloridionen aus, NaHCO_3 katalysiert die photolytische Zersetzung von MTX, muss aber im Rahmen der Therapie zur Urinalkalisierung gegeben werden. Cisplatin benötigt mindestens 0,04 mol/l Chlorid entsprechend 0,2 % (G/V) NaCl, Carboplatin wird in Abhängigkeit von der Temperatur und der Zeit bei Anwesenheit von Cl^- zu Cisplatin umgesetzt. Sehr fatal ist hier eine Nichtbeachtung oder Verwechslung des Lösungsmittels, da die Basisdosierungen Cis-/Carboplatin sich üblicherweise im Verhältnis 1:10 oder größer unterscheiden. Materialinkompatibilitäten umfassen beispielsweise die Adsorption oder Reaktionen des Arzneistoffes an Behältnismaterial, aus denen eine Underdosierung resultieren könnte. So haben sich beispielsweise die Innenoberflächen von NaCl 0,9 % Glasflaschen für den monoklonalen Antikörper Matuzumab (vormals EMD 72 000) als zu rau erwiesen. Wird der Antikörper nach Auflösen in eine Glasflasche anstatt in eine vorgeschriebene

VI-3 Paravasate und deren Behandlung

VI-3.1 Allgemeines

Ein Paravasat oder eine Extravasation liegt vor, wenn der Zugang zum Gefäßsystem des Patienten disloziert und das betroffene Blutgefäß, üblicherweise eine Vene, durchstochen wurde oder es aus sonstigen Gründen zum Substanzaustritt in das umliegende Gewebe kommt. Im Weiteren kommt es zu, teilweise fulminanten, lokalen Schädigungen. Obligatorisch ist das nicht, da bestimmte Zytostatika auch subkutan gegeben werden können (z. B. Asparaginase, Bleomycin, Cytarabin).

Eine lokale Reaktion hängt von folgenden Faktoren ab:

- pH-Wert
- Osmolarität
- Hypersensitivität gegen die Substanz
- Substanzmenge
- **Substanzeffekte (Irritanzen/Vesikanzien).**

Während einige Zytostatika lokal untoxisch sind und intramuskulär (z. B. Methotrexat) oder subkutan (s. o.) gegeben werden können, verursacht ein Irritans lokale Schmerzen, Brennen, eine atypische Entzündung des Gefäßes bis zur Phlebitis, allerdings keine Nekrose.

Ein Vesicans ist ein nekrotisierender Stoff. Eine Nekrose ist die schwerste Folge einer örtlichen „Stoffwechselstörung“. Sie geht immer mit (lokalem) Gewebstod einher. Zu spät erkannt oder zu spät behandelt führt eine Nekrose letztlich zu Gewebsveränderungen und/oder zu Gewebsschwund (Dystrophie und Atrophie). Geschädigt werden können Nerven, Muskeln, Sehnen und Gelenke. Es kann zu Funktionsverlust des geschädigten Bereichs, in diesem Fall häufig einer Extremität, kommen. Die Schädigungen erfordern teilweise plastisch-chirurgische Deckungsverfahren, gelegentlich sogar eine Amputation [235, 237]. Meistens erfolgt aber Narbenbildung.

Bereits die Einteilung der Agenzien stellt sich in der Literatur inhomogen dar und hat teilweise anekdotischen Charakter. So wird beispielsweise immer wieder überwiegend in Form von Fallberichten, vom Nekrosepotenzial der Platinverbindungen berichtet [195, 196, 202, 217, 224, 225, 226, 231]. Gerade zu Platinverbindungen ist aus der Arbeitsmedizin der Begriff „Platinosis“ bekannt. Es handelt sich dabei (u. a.) um eine Sensibilisierung gegenüber platinhaltigen Verbindungen durch chronischen Kontakt wie er z. B. in verschiedenen Industriezweigen vorkommt. Die Symptome einer Platinosis sind beispielsweise allergische Reaktionen der Atemwege, der Haut (Dermatosen) und Augenreizungen. Platin und Platinoide irritieren Haut und Schleimhaut, sie penetrieren überdies durch *intakte* (!) Haut in den Körper [234]. Allein auf Grund des allergenen Potenzials (Inzidenz allergischer Reaktionen auf Cisplatin zwischen 1–20% [235]) von Pt^{2+} ist schon mit einer Gewebereaktion zu rechnen. Diese können natürlich auch bei entsprechender Disposition heftig verlaufen. Es darf aber

nicht außer Acht gelassen werden, dass weitere Faktoren zu einer Gewebsschädigung führen können, die nicht der Substanz an sich zuzuschreiben sind. So kann die große Infusionsmenge bei [225] eine überstarke Reaktion ausgelöst haben. Der Patient bei [226] bekam 100 mg/m² Cisplatin in hypertonem, 3 %igem NaCl mit Mannit, offenbar periphervenös. Algarra et al. [195] setzten eine hoch konzentrierte Cisplatinlösung (1 mg/ml) ein. Nach der schätzungsweise geringen Menge von lediglich 1,5 ml (!) paravasär gelaufenem Cisplatin wurden sofort Corticosteroide um die vermeintliche Stelle gespritzt. Es geht aus dem Fallbereich weder die eingesetzte Konzentration des Corticoids hervor, noch ob es sich vielleicht ungünstigerweise um eine Kristallsuspension im Fertigpräparat gehandelt hat. Auch die im Tierversuch nach intradermaler Gabe beobachteten Ulzera durch Carboplatin können durch die eingesetzte, leicht hyperosmolare Lösung (360 mOmol/l) [231] bedingt sein. Die Beobachtungen in der Klinik zeigen, dass überwiegend keine Reaktion auf ein Paravasat mit Platinverbindungen erfolgt. Gelegentlich werden allergische/allergoide Reaktionen wie Rötung, Jucken aber auch Brennen beobachtet, die mit einem topischen Glukokortikoid und/oder Antihistaminikum beherrscht werden können. Bei sehr großen, paravasär geratenen Volumina von Cisplatin könnte Natriumthiosulfat als Antidot erwogen werden, da Cisplatin bekanntermaßen von bestimmten Schwefelverbindungen wie Thiolen (Inkompatibilität mit Mesna) inaktiviert wird, nicht aber die Wirkung von Pt²⁺. D. h. es ist wenig wahrscheinlich, dass eine Gewebereaktion des Patienten auf Platin mit Thiolen kupiert werden kann.

Bleibt noch zu erwähnen, dass gerade im US-amerikanischen Sprachraum oftmals eine bloße Zweiteilung der Reaktionen in „non-vesicant“ und „vesicant“ vorgenommen wird. Der im europäischen Sprachraum gebrauchte Begriff „irritant“ wird eher selten verwendet. Das mag die Ursache dafür sein, dass Reaktionen, die zwar nicht streng den Kriterien „vesikant“ entsprechen, aber stärker als „keine Reaktion“ sind, die eine oder andere Substanz in die Sparte „vesikant“ rutschen lassen.

Neben den oben erwähnten Definitionen von Irritans und Vesicans differenziert und definiert McCaffrey Boyle [229] weiterhin die



- *Verzögerte Extravasation*: nach der die Symptome erst bis zu 48 Stunden nach der Arzneimittelapplikation auftreten und der im amerikanischen Sprachgebrauch immer wieder anzutreffenden
- „*Flare reaction*“: eine lokale, allergische Reaktion auf Grund einer infusionsinduzierten Histaminfreisetzung ohne Schmerzen aber begleitet von rötlichen Flecken und/oder Streifen entlang der Vene. Weiterhin können Begleitsymptome wie Ödeme und Juckreiz beobachtet werden. Diese *flare reaction* ist eine bekannte Nebenwirkung der Anthrazykline (~ in 3 % der Behandlungen nach [230]).

Im Ruf vesikant zu sein stehen gelegentlich immer noch die Podophyllotoxinderivate Etoposid und Teniposid. Die unverdünnten Lösungen können bei Hautkontakt zwar eine Rötung und ein Brennen zur Folge haben, über Gewebereaktionen oder gar Nekrosen findet man sehr selten aussagekräftige Berichte. Die Erfahrungen in der eigenen Klinik zeigen, dass zumindest beim überaus häufiger verwendeten Etoposid, ein Paravasat erst nach Extravasation größerer Mengen bemerkt wird (gilt auch für Kinder). Das mag im lokalanästhetischen Effekt des im Lösungsmittelgemisch enthaltenen Benzylalkohols begründet sein. Eine Gewebereaktion unterbleibt üblicherweise. Die seltenen in der Literatur beschriebenen Gefäßreaktionen sind wahrscheinlich auf den Einsatz einer zu wenig verdünnten oder unverdünnten Lösung und peri-

Tab. VI-2: Nekrosepotenzial von Zytostatika nach Paravasation.

Schwach reizend (nicht vesikant) 	Reizend irritant 	Nekrose induzierend vesikant 
Asparaginase ¹	Bendamustin	Amsacrin
Atezolizumab	Busulfan ⁶	Chlormethin (Mustargen)
Azacitidin ¹	Carfilzomib	Dactinomycin
Bevacizumab ¹	Carmustin	Daunorubicin
Bleomycin ¹	Dacarbazin	Doxorubicin
Blinatumumab ¹	Docetaxel ¹	Epirubicin
Bortezomib ¹	Daunorubicin liposomal	Idarubicin
Brentuximab Vedotin ¹	?	Mitomycin C
Carboplatin ⁵	Doxorubicin liposomal	Trabectedin
Cetuximab ¹	Doxorubicin PEGyliert liposomal	Treosulfan ⁴
Cisplatin ⁵	Estramustin	Vinblastin
Cladribin	Fotemustin	Vincristin
Clofarabin	Mitoxantron	Vindesin
Cyclophosphamid	Paclitaxel ¹	Vinflunin
Cytarabin ¹	Paclitaxel albumingebundene Nanopartikel ¹	
Daratumumab	Streptozocin	
Decitabin ¹		
Dinutuximab		
Elotuzumab		
Eribulin		
Etoposid ³		
Etoposidphosphat		
Fludarabin		
Fluorouracil		
Fotemustin		
Gemcitabin		
Gemtuzumab Ozogamicin ¹	?	
Ifosfamid		
Ipilimumab ¹		
Irinotecan		
Irinotecan liposomal		
Melphalan ²		
Methotrexat		
Necitumumab		
Nelarabin		
Nivolumab		
Obinutuzumab		
Ofatumumab		
Olaratumab		
Oxaliplatin ⁵		

Tab. VI-2: Nekrosepotenzial von Zytostatika nach Paravasation.

Schwach reizend (nicht vesikant)	Reizend irritant 	Nekrose induzierend vesikant 
Panitumumab ¹ PEG-Asparaginase Pembrolizumab Pemetrexed Pentostatin Pertuzumab ¹ Pixantron ¹ Raltitrexed Ramucirumab Rituximab ¹ Temsilolimus Teniposid ³ Topotecan Trastuzumab ¹ Trastuzumab Emtansin ¹	?	

¹ Die Kategorie „Schwach reizend“ ist als relativ zu sehen, da diverse Substanzen auch s. c. gegeben werden können (Asparaginase, Bleomycin, Bortezomib, Cytarabin, Decitabin, Rituximab, Trastuzumab etc.). Andererseits verursacht Azacitidin s. c. unangenehme, lokale Hautreaktionen, Bleomycin kann auch Dermatitis verursachen (s. Kap. VI-4). Von Asparaginase ist bekannt, dass sie bei i.m.-Gabe Schmerzen verursachen kann (Substanzeffekt). Nach der Alzulassung von Thiotepa zur Behandlung von Blasentumoren (erloschen) konnte dieses auch i.m. gegeben werden. Auf Mitoxantron, Doce- und Paclitaxel wird unterschiedlich reagiert; teilweise ist eine Behandlung nicht notwendig (s. Text). Pixantron siehe Text. Alle Antikörper sind Fremdproteine gegen die eine allergische/allergoide (Haut-)Reaktion auftreten kann. Bei toxingekoppelten Antikörpern bestimmt (theoretisch) das Toxin den Grad der Schädigung mit, sofern es im extravasalen Gewebe freigesetzt wird. Alle derzeit verfügbaren Toxine wären für sich allein höchstwahrscheinlich nekrotisch. Es gibt derzeit kaum dokumentierte Fälle eines Paravasats mit einem derartigen Konjugat. Bei den wenigen Fällen kam es aber bisher allerhöchstens zu leichten lokalen Reaktionen (persönliche Korrespondenz mit den Herstellern).

² Melphalan gilt als non-vesicant. Der Hersteller warnt jedoch vor Gewebsschäden nach Extravasation. Vermutlich wegen der enthaltenen Hilfsstoffe: u.a. Salzsäure, Ethanol / Propylenglykol.

³ Hautkontakt von Etoposid-Lösung bewirkt Reizungen. Extravasate werden oftmals nicht bemerkt und verlaufen „stumm“. Vermutlich lokalanästhetische Wirkung des enthaltenen Benzylalkohols. Analoges Verhalten bei Teniposid wahrscheinlich.

⁴ Mit der Zeit im Gewebe (!) frei werdende Methansulfonsäure. Expositionszeit ist entscheidend.

⁵ Platinderivate sind mit allergischem Potenzial behaftet (s. Text).

⁶ Nekrosepotenzial unbekannt, das Lösungsmittel ist jedoch Haut- und Schleimhauttoxisch.

VI-8 Orale Zytostatika – die beratungsintensivsten Arzneimittel

Orale Zytostatika gibt es seit sehr langer Zeit. Chlorambucil beispielsweise ist seit Ende der 1950er-Jahre zugelassen. Systematisiert man die oral zur Verfügung stehenden „ZytOralia“ ergibt sich folgendes Bild (Tab. VI-9).

Tab. VI-9: Systematisierung der ZytOralia inklusive ausländischer, derzeit in der BRD noch nicht zugelassener Präparate. Die nicht-Kinaseinhibitoren (Spalten 1-3 von links) könnten auch als „klassische“ Zytostatika bezeichnet werden. Die Auflistung bei den einzelnen Klassen erfolgt alphabetisch.

Alkylanzien	Antimetabolite	Vinca-Alkaloide	sm-Kls
Busulfan	Capecitabin	Vinorelbin	Afatinib
Chlorambucil	Fludarabinphosphat	Podophyllotoxinderivate	Alectinib
			Axitinib
Cyclophosphamid	Fluorouracil	Etoposid	Bosutinib
Estramustin	Methotrexat	Topoisomerase I Hemmer	Cabozantinib
Lomustin	Mercaptopurin	Topotecan	Ceritinib
			Cobimetinib
Melphalan	S 1 (Tegafur : Gimeracil : Oteracil)	Topoisomerase II Hemmer	Crizotinib
Procarbazin	Tioguanin	Idarubicin	Dabrafenib
Temozolomid	UFT (Tegafur : Uracil)	Sonstige Enzymhemmer	Dasatinib
Treosulfan	Trifluridin : Tipiracil	HDACi	Erlotinib
Trofosamid		Panobinostat	Everolimus
		PARP-Inhibitoren	Gefitinib
		Olaparib	Ibrutinib
		Proteasominhibitoren	Idelalisib
		Ixazomib	Imatinib
		IMiDs®	Lapatinib
		Lenalidomid	Lenvatinib
		Pomalidomid	Nilotinib
		Thalidomid	Nintedanib
		Sonstige	Osimertinib
		Hydroxycarbamid	Pazopanib
		Mitotane	Ponatinib
		Hormone/Antihormone	Regorafenib
		Hemmstoffe von Regulatorproteinen	Sorafenib
		Venetoclax	Sunitinib
			Trametinib

Alkylanzien	Antimetabolite	Vinca-Alkaloide	sm-KIs
			Vandetanib
			Vemurafenib
			Vismodegib
IMID®s = Immune Modulatory Drugs HDACi = Histone Deacetylase Inhibitor PARP = Poly (ADP-ribose) polymerase			

Probleme

Was orale Chemotherapie anbelangt, so hat man vielfach den Eindruck, dass sie als „kleine, ungiftige“ Antitumorthérapie angesehen wird. Sicherlich auch aus der Wahrnehmung heraus, dass vor der Einführung hoch effektiver Supportivtherapeutika (Antiemetika, koloniestimulierende Faktoren) und begrenzter supportiver Sachkunde, Chemotherapie an sich für den Patienten mit hohem Leiden verbunden war (Erbrechen bis hin zu Rippenbrüchen etc.). Da kann doch so eine kleine Tablette oder Kapsel gar nicht wirken. Diese Denkweise zieht sich teilweise durch die Patientenschaft – und kann auch ein Grund für die Non-Compliance des Patienten sein – aber auch zzt. durch die Fachkreise.

Was die klassischen Zytoralia anbelangt, so wurden und werden die Patienten vielfach mit ihrer Medikation von den Fachkreisen allein gelassen. Dieses Kapitel soll dazu beitragen, dass sich das ändert. Im Folgenden nur zwei problemsensibilisierende Beispiele.

1. Eine junge Frau verstarb, weil sie über 7 Tage 200 mg Lomustin eingenommen hatte. Lomustin wird jedoch in einem 6-Wochenintervall appliziert. Grund für dieses Unglück ist mit hoher Wahrscheinlichkeit die Nicht-Unterweisung des verordnenden Arztes und das Nicht-Hinterfragen des abgebenden Pharmazeuten, ob die Patientin weiß, wie sie das Medikament einzunehmen hat. Diese junge Frau verstarb, weil zwei Leute geschwiegen haben, der verordnende Arzt und der abgebende Apotheker [919].

Praxistipp:

Insbesondere wenn Sie den Patienten nicht kennen, ist das Mindeste, was Sie fragen sollten:
„Wissen Sie, wie Sie dieses Medikament einzunehmen haben?“

2. Im Oktober 2001 wurde bei einer 51-jährigen Patientin mit rezidiertem Mammakarzinom eine Capecitabin-Therapie begonnen. Ohne dass die Onkologen davon Kenntnis hatten, nahm die Patientin bereits Wochen vor der geplanten Therapie mindestens 15 mg eines Folsäurepräparates pro Tag. Das war ihr auf ihre Bitte hin, von einem Allgemeinmediziner zur "Prävention der Chemotherapie induzierbaren Schleimhautkolitis" vor der geplanten Capecitabin-Therapie verschrieben worden. Am 8. Tag der Capecitabin-Therapie entwickelte die Patientin eine Grad-IV-Diarrhö, ein Erbrechen und ein Hand-Fuß-Syndrom, beides Grad III. Die Patientin verstarb am 5. Dezember 2001 an septischem Schock und vaskulärem Kollaps [920]. Was war das Problem?