



## Herausforderungen durch neue orale Therapieansätze

Von Frank Gieseler und Dorothee Dartsch | **Die Therapie onkologischer Patienten ist schon lange keine Klinik-Domäne mehr. Immer mehr Patienten werden ambulant behandelt. Auch muss zunehmend weniger auf parenterale Darreichungsformen zurückgegriffen werden, weil orale Therapieformen zur Verfügung stehen, die in jeder Apotheke erhältlich sind. Für die Apotheke vor Ort bedeutet das eine besondere Herausforderung in der Beratung. Gefragt sind fundiertes Wissen rund um Anwendung, Wirkung und vor allem um Nebenwirkungen und deren Management. Unsere neue Serie „Der Krebspatient in der Apotheke“ will Ihnen dieses Wissen vermitteln und Sie für die vielfältigen Probleme sensibilisieren.**

In Deutschland sind ca. 300 Apotheken durch ihre Zytostatika-Herstellung auf dem Gebiet der Krebstherapie spezialisiert. Reicht es nicht, wenn man sich dort mit dem Thema auskennt?

Die Antwort ist: Nein! Die Zahl der oral verfügbaren, also als Tabletten oder Kapseln einnehmbaren Arzneimittel zur Krebstherapie wächst fast täglich. Allein für Kinasehemmer wurden zwischen 2011 und 2014 vom Gemeinsamen Bundesausschuss für zwölf Wirkstoffe Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eröffnet [16]. Nach Zahlen des Deutschen Arzneiprüfungsinstituts DAPI wurden in Deutschland im Jahr 2014 über 1,7 Millionen Packungseinheiten oraler Medikamente zur Krebsbehandlung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet und abgegeben. Die Abgabe ist nicht auf die Zytostatika-herstellenden Apotheken beschränkt, sondern erfolgt in allen Apotheken. Fragen zur Krebstherapie und Beratungsbedarf auf diesem Gebiet werden sich infolgedessen zunehmend in allen Apotheken stellen, unabhängig von einer Spezialisierung auf die Herstellung von parenteralen Zytostatika.

## Rückblick: zielgerichtete Revolution

Die Diagnose einer Leukämie ist für viele Patienten gleichbedeutend mit einem raschen Versterben. Erklärt man ihnen dann, dass ihre Erkrankung aufgrund genetischer Besonderheiten mit Tabletten behandelt und eventuell sogar geheilt werden kann, erntet man häufig zunächst ungläubige Blicke. Tatsächlich überlebten bis in die 1990er-Jahre nur gut 30% der Patienten, bei denen die Diagnose einer chronischen myeloischen Leukämie (CML) gestellt wurde, die nächsten fünf Jahre. Zwischen 1993 und 2009 verdoppelte sich dagegen die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Philadelphia-positiver CML auf fast 59% [5]. Was war passiert?

Dieser enorme Fortschritt kam durch die Einführung von Imatinib (Glivec®) zustande, des ersten sogenannten „zielgerichteten“ Antitumor-Wirkstoffs. Imatinib wurde durch intelligentes Arzneimitteldesign entwickelt:

Die entscheidende Entdeckung war, dass die CML nicht wie viele andere Malignome durch eine Serie, sondern durch eine einzige Mutation entsteht, nämlich eine reziproke Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22. Dadurch wird das Fusionsgen *bcr-abl* gebildet, das zytogenetisch als verkürztes Chromosom 22, das sogenannte „Philadelphia-Chromosom“, sichtbar ist [1]. Es gibt auch CML-Varianten ohne Philadelphia-Chromosom, dies betrifft aber weniger als 10% der Patienten [6]. Das *bcr-abl*-Gen codiert ein dauerhaft aktives ABL-Protein mit Tyrosinkinase-Aktivität, das für die Entstehung der CML ursächlich verantwortlich ist. Diese Erkenntnis führte schon bald zu der Idee, den überaktiven Signalweg therapeutisch zu blockieren – mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib.

Die Entdeckung und Entwicklung von Imatinib ist ein Beispiel für den Erfolg der modernen Biotechnologie in der onkologischen Therapie. Während zuvor nur pauschal mit Zytostatika in die Zellteilungsmaschinerie eingegriffen werden konnte, die auch für normale Körperzellen wichtig ist, ebnete die Erkenntnis, dass durch die gezielte Blockade lebenswichtiger Signalwege in Tumorzellen den Krebszellen die Proliferationssignale entzogen werden, den Weg in die moderne „zielgerichtete Krebstherapie“ oder „targeted therapy“.

## Ausblick: zielgerichtete personalisierte Therapie

Ein Ziel der onkologischen Therapie der Zukunft ist die Entwicklung von Test-Systemen, mit denen untersucht wird, ob bestimmte Signalwege von den Tumorzellen genutzt werden. Das Testergebnis würde dann idealerweise vorhersagen, mit welcher Wahrscheinlichkeit der geplante Therapieansatz erfolgreich sein kann. Dies führt zu einer „personalisierten Therapie“, die allerdings – ein häufiges Missverständnis – nichts mit dem Patienten als Person zu tun hat, sondern zellbiologische Besonderheiten des Tumors berücksichtigt [8].

Inzwischen sind sehr unterschiedliche zielgerichtete Pharmaka entwickelt worden, darunter monoklonale Antikörper, die an Strukturen auf der Zelloberfläche binden, sowie auch Inhibitoren intrazellulärer Signalwege, z. B. Inhibitoren von

Tyrosin- und anderen Kinasen, von mTOR und von Wachstumsfaktoren [2]. Damit sie in die Zelle eindringen können, sind Tyrosinkinase- und andere intrazellulär wirkende Moleküle niedermolekular („small molecule inhibitors“). Sie werden nach oraler Gabe in ausreichendem Ausmaß systemisch verfügbar, sodass eine Anwendung in Tabletten- oder Kapselform möglich ist [4].

## Die orale Krebstherapie – Für und Wider

Auch manche klassischen Zytostatika können oral eingenommen werden, aber den „richtigen Kick“ bekam die orale Krebstherapie erst durch die Entwicklung von Imatinib & Co. Eine Übersicht der aktuell auf dem Markt befindlichen oral einzunehmenden Onkologika und ihrer Indikationen findet sich in Tabelle 1. Aus Sicht der Patienten, die nur mit Oralien behandelt werden, gibt es keinen Grund, mit der Verordnung eine Zytostatika-herstellende Apotheke aufzusuchen, wenn sich eine „ganz normale“ Apotheke um die Ecke befindet. Einer Umfrage der Deutschen Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP) aus dem Jahr 2011 zufolge wählen 70% dieser Krebspatienten die Apotheke nach Bequemlichkeitsgesichtspunkten aus. Nur 27% der Befragten lösten ihre Verordnungen in einer Zytostatika-herstellenden Apotheke ein. Mit den Rezepten erreichen auch die Fragen der Patienten und der Bedarf an Beratung die Apotheken.

Die orale Krebstherapie ist für einen Teil der Patienten sehr attraktiv: sie sind freier in ihrer Zeitplanung, weil die Häufigkeit der Arztbesuche nach dem klinischen Bedarf statt nach dem Therapieprotokoll ausgerichtet werden kann, die Tabletteneinnahme ist ihnen vertraut, sie müssen keine invasiven Maßnahmen mit spitzen Nadeln ertragen und sie hoffen auf weniger Nebenwirkungen durch den zielgerichteten Charakter der Therapie. Ein anderer Teil der Patienten zieht die Gabe ihrer Krebstherapie in der sicheren Praxisumgebung vor und möchte sich in den Intervallen dazwischen nicht mit der Erkrankung und Therapie beschäftigen müssen – nach dem Motto „einmal hin, alles drin“.

## Herausforderung Adhärenz

Onkologika sind hochwirksame Medikamente mit einer vitalen Indikation. Die Adhärenz ist von zentraler Bedeutung für das Erreichen und Erhalten des therapeutischen Effekts, ist aber durch die unerwünschten Wirkungen – oft noch mehr durch die Angst davor – und teils komplexe Therapiepläne gefährdet. Wie wichtig die Adhärenz beispielsweise in der Therapie mit Imatinib ist, zeigen Studien, in denen die so genannte Forgiveness, also das Ausmaß an Non-Adhärenz, das die Wirkung noch nicht gefährdet, bei wenigen Prozentpunkten liegt [9, 10]. Zum Beispiel erreichten in einer Studie von den Patienten, die zu 95% adhärenz waren, 95% der Patienten ein komplettes molekulares Ansprechen auf die Therapie. Unter den Patienten, die zu weniger als 95% adhärenz waren, erreichten nur 30% dieses Ziel. Wie viele Patienten im Schnitt ausreichend adhärenz sind, lässt sich schwer

Tab. 1: Orale Zytostatika und ihre Indikationen – eine Übersicht

Wirkstoff	Handelsname (Beispiele)	Indikationen
<b>Alkylanzien</b>		
Busulfan	Myleran®	CML, Konditionierung vor Stammzelltransplantation
Treosulfan	Ovastat®	Ovarial-Karzinom
Chlorambucil	Leukeran®	CLL, NHL
Estramustin	Estramustin®, Estracyt®	Prostata-Karzinom
Lomustin	Cecenu®	Hirntumoren und -metastasen, M.-Hodgkin-Lymphom, Melanom, SCLC
Melphalan	Alkeran®	Multipl. Myelom, Ovarial-Karzinom
Cyclophosphamid	Endoxan®	Lymphome, lymphat. Leukämien, Mamma-, Ovarial-Karzinom, SCLC u. a.
Trofosfamid	Ixoten®	NHL
Procarbazin	Natulan®	M.-Hodgkin-Lymphom
Temozolomid	Temodal® und Generika	Glioblastom
<b>Topoisomerase-Hemmer</b>		
Topotecan	Hycamtin® und Generika	SCLC
Etoposid	Lastet®, Vepesid®	SCLC, NSCLC, Lymphome, AML, Hoden-Karzinom, Ovarial-Karzinom
Idarubicin	Zavedos®	AML
<b>Vinca-Alkaloide</b>		
Vinorelbin	Navelbine®	NSCLC, Mamma-Karzinom
<b>Antimetabolite</b>		
Capecitabin	Xeloda® und Generika	kolorektale Karzinome, Magen-Karzinom, Mamma-Karzinom
Tegafur	Teysono®	Magen-Karzinom
Mercaptopurin	Puri-Nethol®, Xaluprine®, Generika	ALL
Tipiracil	Lonsurf®	kolorektale Karzinome
Tioguanin	Thioguanin Aspen® und Generika	AML, ALL
Methotrexat	Generika	Maligne Trophoblasttumore, ALL
<b>Sonstige</b>		
Hydroxycarbamid	Litalir®, Siklos®, Syrea®	CML
Mitotan	Lysodren®	Nebennierenrinden-Karzinom
<b>Immunsuppressive Onkologika</b>		
Lenalidomid	Revlimid®	Multipl. Myelom, Mantelzell-Lymphom, Myelodysplastisches Syndrom
Thalidomid	Thalidomide Celgene	Multipl. Myelom
Pomalidomid	Imnovid®	Multipl. Myelom
<b>Kinaseinhibitoren</b>		
Abemaciclib	Verzenio®	Mamma-Karzinom
Afatinib	Giotrif®	NSCLC
Alectinib	Alecensa®	NSCLC
Axitinib	Inlyta®	Nierenzell-Karzinom

Tab. 1: Fortsetzung

Wirkstoff	Handelsname (Beispiele)	Indikationen
<b>Kinaseinhibitoren</b>		
Binimetinib	Mektovi®	Melanom
Bosutinib	Bosulif®	CML
Brigatinib	Alunbrig®	NSCLC
Cabozantinib	Cometriq®	Schilddrüsen-Karzinom
Ceritinib	Zykadia®	NSCLC
Cobimetinib	Cotellic®	Melanom
Crizotinib	Xalkori®	NSCLC
Dabrafenib	Tafinlar®	Melanom
Dacomitinib	Vizimpro®	NSCLC
Dasatinib	Sprycel®	CML, ALL
Encorafenib	Braftovi®	Melanom
Erlotinib	Tarceva®	NSCLC, Pankreas-Karzinom
Everolimus	Afinitor®, Votubia®	Mamma-Karzinom, Nierenzell-Karzinom, neuroendokrine GIT-, Pankreas- und Lungen-Tumore, renales Angiomyolipom, Riesenzellastrozytom
Gefitinib	Iressa®	NSCLC
Ibrutinib	Imbruvica®	Mantelzell-Lymphom, CLL
Imatinib	Glivec®	CML, GIST
Lapatinib	Tyverb®	Mamma-Karzinom
Lenvatinib	Lenvima®	Schilddrüsen-Karzinom
Lorlatinib	Lorviqua®	NSCLC
Nilotinib	Tasigna®	CML
Nintedanib	Vargatef®	NSCLC
Osimertinib	Tagrisso®	NSCLC
Pazopanib	Votrient®	Nierenzell-Karzinom, Weichteilsarkom
Ponatinib	Iclusig®	CML
Ribociclib	Kisqali®	Mamma-Karzinom
Ruxolitinib	Jakavi®	Polycythaemia vera
Sorafenib	Nexavar®	Leber-, Nieren-, Schilddrüsen-Karzinom
Sunitinib	Sutent®	GIST, Nierenzell-Karzinom, neuroendokrine Pankreas-Tumore
Temsirolimus	Torisel®	Nierenzell-Karzinom, Mantelzell-Lymphom
Tivozanib	Fotivda®	Nierenzellkarzinom
Trametinib	Mekinist®	Melanom
Vandetanib	Caprelsa®	Schilddrüsen-Karzinom
Vemurafenib	Zelboraf®	Melanom
<b>Andere zielgerichtete Onkologika</b>		
Carfilzomib	Kyprolis®	Multiples Myelom
Idelalisib	Zydelig®	CLL, follikuläres Lymphom

Tab. 1: Fortsetzung

Wirkstoff	Handelsname (Beispiele)	Indikationen
<b>Kinaseinhibitoren</b>		
Ixazomib	Ninlaro®	Multipl. Myelom
Niraparib	Zejula®	Ovarial-, Eileiter-, Peritonealkarzinom
Olaparib	Lynparza®	Ovarial-, Eileiter-, Peritoneal-Karzinom
Palbociclib	Ibrance®	Mamma-Karzinom
Panobinostat	Farydak®	Multipl. Myelom
Rucaparib	Rubraca®	Ovarial-, Eileiter-, Peritonealkarzinom
Sonidegib	Odomzo®	Basalzellkarzinom
Venetoclax	Venclyxto®	CLL
Vismodegib	Erivedge®	Basalzell-Karzinom

Oral verfügbare Arzneimittel in der Krebstherapie nach MMI Pharmindex Plus, Stand 15.09.2019

schätzen, weil die Zahlen von einer Studie zur nächsten in Abhängigkeit von den verwendeten Methoden stark schwanken. In der parenteralen Krebstherapie fällt es auf, wenn der Patient nicht adhärenz ist, weil er nicht zum Termin erscheint. Der Therapeut kann dann darauf reagieren – ein Aspekt, der Onkologen häufig zur parenteralen Therapie tendieren lässt. In der oralen Therapie wird ein Teil der Verantwortung für die exakte Durchführung auf den Patienten übertragen. Adhärenz in der oralen Krebstherapie sicherzustellen, ist also deutlich schwieriger bzw. erfordert erheblich mehr Mitarbeit des Patienten. Um adhärenz zu sein, muss der Patient seine Therapie zu Hause sowohl durchführen können als auch durchführen wollen. Für beide Aspekte müssen Hemmnisse erkannt und ausgeräumt werden. Für das Können sind Hör- und Sehfähigkeit, Kognition und die Ausstattung mit Therapieplänen und schriftlichen Einnahmehinweisen wichtig, für das Wollen die Überzeugung, dass die Therapie unter dem Strich nützlich ist.

## Der Apotheker ist gefragt

Gleichzeitig haben Patienten unter oraler Krebstherapie im Schnitt vermutlich seltener Kontakt mit der onkologischen Praxis, weil sie dort nicht im Takt der Chemotherapie-Zyklen erscheinen müssen, sondern den Quartalsbedarf verordnet bekommen können. In diesem neuen Problemfeld ist darum auch der Apotheker gefragt, dem auffallen sollte, dass der Patient nicht nach der geplanten Zeit, sondern erst später die neuen Medikamente in der Apotheke abholt. In diesem Fall ist eine Rückmeldung an den behandelnden Onkologen sehr wichtig und kann therapieentscheidend sein.

## Beratungsinhalte: Was Patienten wissen müssen

Die pharmazeutische in Ergänzung zur onkologischen Beratung kann die Adhärenz entscheidend verbessern. In einer ak-

tuellen amerikanischen Studie stieg die Adhärenz von knapp 66 auf über 88%, wenn in der Apotheke ein Medikationsmanagement bestehend aus Interaktions-Check, Dosisüberprüfung, Nebenwirkungsmanagement, Erinnerung an Monitoring von Laborwerten und Empfehlungen zur Anpassung der nicht-onkologischen Therapie durchgeführt wurde [7].

Eine Krebstherapie ist wegen der mit ihr verbundenen unerwünschten Wirkungen für die meisten Menschen ein Schreckgespenst. Damit die Adhärenz darunter nicht leidet, ist es also von zentraler Bedeutung, dass den Patienten vermittelt wird, was sie erwartet und was sich gegen die Nebenwirkungen tun lässt, um sie entweder zu vermeiden oder abzumildern. Wichtig ist auch, beginnende Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen, was im Fall von selteneren Besuchen nicht mehr nur in der onkologischen Praxis geschehen kann. Auch in der Apotheke sollten die typischen Nebenwirkungen erkannt und geeignete Maßnahmen ergriffen werden können. Hilfestellung dazu bietet die im November 2016 erschienene Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“. In weiteren Artikeln dieser Reihe werden Sie zudem tiefer in die einzelnen Formen der unerwünschten Wirkungen einsteigen können.

## Die wichtigsten Nebenwirkungen

Im Gegensatz zur konventionellen Chemotherapie hat sich das Nebenwirkungsspektrum durch die zielgerichtete Therapie grundsätzlich geändert. Im Vordergrund stehen bei diesen Medikamenten

- Haut- und Haarprobleme,
- Thrombosen und Thrombophlebitiden,
- Blutdruckanstieg,
- Proteinurie,
- Blutungen,
- verlangsamte Wundheilung,
- Autoimmunreaktionen und
- Fatigue [12, 15].

Tab. 2: **Einnahmeempfehlungen** für verschiedene orale Onkologika

Wirkstoff	mit Mahlzeit	nüchtern	gleichgültig*
Afatinib		X	
Axitinib			X
Bexaroten	X		
Bosutinib	X		
Busulfan			X
Cabozantinib		X	
Capecitabin	X		
Chlorambucil		X	
Crizotinib			X
Cyclophosphamid	X		
Dabrafenib		X	
Dasatinib			X
Erlotinib		X	
Estramustin		X	
Etoposid		X	
Everolimus			X
Gefitinib			X
Hydroxyharnstoff			X
Ibrutinib			X
Imatinib	X		
Lapatinib		X	
Lenalidomid			X
Lomustin		X	

Wirkstoff	mit Mahlzeit	nüchtern	gleichgültig*
Melphalan		X	
Mercaptopurin		X	
Methotrexat		X („möglichst“)	
Mitotan	X		
Nilotinib		X	
Pazopanib		X	
Pomalidomid		X	
Ponatinib			X
Procabazin			X
Ruxolitinib			X
Sorafenib		X	
Sunitinib			X
Temozolomid		X	
Thalidomid		X	
Tioguanin		X	
Topotecan			X
Trametinib		X	
Vandetanib			X
Vemurafenib			X
Vismodegib			X

\* Falls kein bestimmter Abstand zwischen Arzneimitteleinnahme und Mahlzeiten vorgeschrieben ist, sollte der Patient sich für einen Modus entscheiden, z. B. zum Essen, und dann immer dabei bleiben (Ausnahme: Vemurafenib). (Nach EM Segal et al. Oral Chemotherapy Food and Drug Interactions: A Comprehensive Review of the Literature. J Oncol Pract. 2014,10(4):e255-68)

Bei Beginn der Therapie ist als akute unerwünschte Wirkung insbesondere auf einen Blutdruckanstieg und eine sich neu entwickelnde Proteinurie zu achten.

**Haut und Haare.** Im Verlauf finden sich beinahe regelhaft Veränderungen von Haut und Haaren mit trockener, spröder und rissiger Haut und z. T. generalisiertem Haarausfall [1]. Der Haarausfall und die Sprödigkeit der Haare ist selten so stark, dass sie zu sichtbaren Veränderungen führen, sie können aber die PatientInnen stark belasten.

**Thrombosen und Thrombophlebitiden.** Im weiteren Verlauf der Therapie sollte insbesondere auch nach Thrombosen und Thrombophlebitiden gefragt werden, denn im Zusammenspiel mit den Hautveränderungen können sich besonders bei älteren Patienten aus einer an sich ungefährlichen oberflächlichen Thrombophlebitis postthrombotische Komplikationen mit schlecht heilenden Ulzerationen entwickeln. Nach diesen Veränderungen sollte der Apotheker fragen, da sowohl die Pa-

tientInnen als auch die behandelnden Onkologen den Erfolg der Tumorthherapie häufig in den Vordergrund stellen und vermeintlich unvermeidbare Nebeneffekte vernachlässigen.

**Fatigue.** Eine besondere Nebenwirkung, die nach unserer Erfahrung viele Patienten betrifft, ist eine meistens dosisabhängige Fatigue-Symptomatik, die zum Teil mit Gewichtsverlust einhergeht und sich daher von der Fatigue unter konventioneller Tumorthherapie unterscheidet. Ihre Ursache ist bisher nicht geklärt. Diese Fatigue-Symptomatik wird von den PatientInnen zum Teil als schwerste unerwünschte Wirkung empfunden und kann u. a. auch zur Berufsunfähigkeit führen [12, 15]. Auch hier gilt: Wer nicht danach fragt, übersieht diese unerwünschte Wirkung.

### Unbekannte Spätschäden

Im Gegensatz zur konventionellen Chemotherapie werden die neuen oralen Tumortheraeutika häufig über längere

Merkblatt für Patienten

## Krebsmedikamente sicher handhaben!



### Handschuhe tragen!

Arzt und Apotheker geben Empfehlungen, welche Krebsmedikamente mit Handschuhen angefasst werden sollten, damit keine Partikel auf Türklinken etc. und nachfolgend auf Personen im Umfeld des Patienten übertragen werden.



### Sicher aufbewahren!

Die Krebsmedikamente sollen an einem sicheren Ort und nicht in der Nähe von Lebensmitteln aufbewahrt werden, so dass es nicht zu Verwechslungen mit anderen Arzneimitteln kommt oder sie von Dritten, z. B. Kindern oder Haustieren, verschluckt werden. Das heißt z. B., dass orale Krebsmedikamente nicht zusammen mit der restlichen Medikation in Wochendosierhilfen, Pillendosen etc. aufbewahrt werden sollten.




### Stäube vermeiden!

Kapseln dürfen nicht geöffnet, Tabletten nicht geteilt oder pulverisiert werden, damit keine Stäube und Partikel in die Umgebung gelangen.



### Rückstände vermeiden!

Manche Arzneimittel können in Wasser suspendiert eingenommen werden. Danach soll das verwendete Glas erneut (zur Hälfte) mit Wasser gefüllt und vom Patienten ausgetrunken werden, damit keine Rückstände verbleiben, die von anderen aufgenommen werden könnten.



### Schwangere und Stillende

Schwangere und Stillende sollen nicht in die Arzneimittelversorgung des Krebspatienten eingebunden werden.



### Vorsicht Ausscheidungen!

Falls Ausscheidungen, also Urin, Stuhl, Schleim oder Erbrochenes des Krebspatienten zu beseitigen sind, sollen dabei Handschuhe getragen werden. Es ist nicht notwendig, eine getrennte Toilette zu benutzen.



### Sicher entsorgen!

Nicht verwendete oder verfallene Arzneimittel sollen in die Apotheke zurückgebracht und dort fachgerecht entsorgt werden, auch damit Medikamente im Hausmüll nicht Dritten in die Hände gelangen können. Einmalartikel wie Handschuhe oder Wischtücher gehören dagegen in den Hausmüll.

Mit freundlicher Empfehlung – Ihre Apotheke

Fragen zur Medikation? Weitere Fragen zum Umgang mit Krebsmedikamenten beantworten gern der Apotheker und der Arzt.

Quelle: Gieseler & Dartsch, Deutsche Apotheker Zeitung 2017, Nr. 3

Zeit, Monate oder Jahre verordnet. Zusammen mit dem neuen Wirkmechanismus heißt das, dass manche unerwünschten Wirkungen erst jetzt im langfristigen Verlauf der Therapien erkannt werden können. So fehlt bisher eine tragfähige Erhebung der Spätschäden bezüglich Zweittumoren und Langzeit-Organschäden. Ärzte und Apotheker haben hier eine wichtige Rolle, um Hinweise auf solche bislang unbekannt Nebenwirkungen im Rahmen des Pharmakovigilanz-Systems weiterzugeben.

### Korrekte Einnahme trotz komplizierter Schemata

Zweiter wichtiger Punkt ist die Unterstützung hinsichtlich der korrekten Einnahme. Bei vielen onkologischen Therapien, nicht nur den konventionellen, ist eine Therapiepause vorgesehen und einzuhalten, z. B. wird Lenalidomid 21 Tage lang eingenommen, dann 7 Tage pausiert usw. Bei manchen Wirkstoffen muss die Gesamtdosis durch eine Kombination verschiedener Tablettenstärken erreicht werden. So nimmt beispielsweise ein mit der Standarddosis Capecitabin behandelter Darmkrebspatient mit einer Körperoberfläche von 1,73m<sup>2</sup> zweimal täglich eine Dosis von 2150 mg ein, die sich aus vier Tabletten à 500 mg und einer Tablette à 150 mg zusammensetzt. In solchen Fällen erleichtert es ein kalendrischer Plan den Patienten, den Überblick zu behalten. Solche Pläne lassen sich z. B. mithilfe der DGOP-Oralia-Datenbank (DAZ.online-WebCode: S6FW8) leicht erstellen.

Zur korrekten Einnahme gehört auch, einen vorgeschriebenen Abstand zu den Mahlzeiten einzuhalten (einen Überblick über die Empfehlungen gibt Tab. 2) und Nahrungsmittel zu vermeiden, die mit den Wirkstoffen interagieren. Für alle CYP3A4-Substrate ist das vor allem Grapefruitsaft. In vielen Fachinformationen ist zudem angegeben, mit welchen „Trägermaterialien“ die verschiedenen Arzneimittel eingenommen werden sollen. Manchmal ist es schlicht Wasser, in manchen Fällen dürfen z. B. Apfelsaft, Apfelmus oder Joghurt verwendet werden.

### Sichere Handhabung – Dritte schützen

Der dritte wichtige Punkt betrifft die sichere Handhabung. Die Durchführung hoch wirksamer Arzneimitteltherapien im heimischen Umfeld durch den Patienten bedeutet nicht nur Bequemlichkeit, sondern auch ein gewisses Expositionsrisiko für Dritte in der unmittelbaren Umgebung des Patienten, z. B. Angehörige, Besucher, Pflegende.

Es ist darum wichtig, allen an der Therapie Beteiligten Hinweise zur sicheren Lagerung, Handhabung und Entsorgung der Arzneimittel mitzugeben. Dem die Adhärenz gefährdenden Konflikt, Tabletten schlucken zu sollen, die nur mit Handschuhen angefasst werden sollten, kann beispielsweise mit dem einleitenden Satz begegnet werden: „Die Menschen in Ihrer Umgebung haben ja keine Krebserkrankung und sollten darum auch nicht mit Ihren Medikamenten in Kontakt kommen. Dafür sind einige Maßnahmen erforderlich.“ Ob dem Patienten die Verwendung von Handschuhen bei der

### Wo gibt es Informationen zum Thema?

Dieser Artikel soll einen ersten Überblick über wichtige Beratungsaspekte für Krebspatienten in Ihrer Apotheke geben. In den kommenden Monaten werden wir verschiedene beratungsrelevante Aspekte näher beleuchten. Im Fokus werden dabei die verschiedenen Nebenwirkungen der Krebstherapie stehen.

In Deutschland ist es die Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP), die sich des Themas „orale Krebstherapie“ besonders angenommen hat. Sie bietet zahlreiche Schulungen und regelmäßige Kongresse hierzu an und stellt eine kostenfrei zu nutzende Datenbank mit Informationen zu oral verfügbaren Onkologika zur Verfügung. Ebenfalls ist sie federführend bei der Weiterentwicklung des Qualitätsstandards für den pharmazeutisch-onkologischen Service (QuapoS), der mittlerweile in der 5. Auflage und in mehr als 20 Sprachen existiert.

Periodische Schulungen im Rahmen der Zertifikatsfortbildung „Kompetente Betreuung von Tumorpatienten“ werden entsprechend dem von der Bundesapothekerkammer im Juni 2016 verabschiedeten Curriculum auch von den Apothekerkammern angeboten.

Auch Institutionen wie die Deutsche Krebsgesellschaft, der Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums und die deutsche Krebshilfe bieten Informationen im Netz und in Print an, die zur eigenen und der Information der Patienten genutzt werden können. Leitlinien zu verschiedenen Krebserkrankungen sind bei Onkopedia abzurufen, einer Seite, die von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) betrieben wird. Hier sind die aktuellen Internetadressen:

- [www.dgop.org](http://www.dgop.org)
- [www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)
- [www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de)
- [www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de)
- [www.krebshilfe.de](http://www.krebshilfe.de)

Handhabung onkologischer Oralia empfohlen werden soll, wird kontrovers diskutiert. Aus chemisch-toxikologischer Sicht erscheint die Maßnahme geboten (zumindest bei CMR-Substanzen wie Capecitabin oder Cyclophosphamid), aus medizinisch-onkologischer Sicht ist das Risiko der Adhärenzgefährdung durch die Maßnahme deutlich größer einzuschätzen als das Risiko der Exposition von Dritten durch das Weglassen der Handschuhe. Sinnvoll ist, diesen Punkt individuell zu entscheiden und mit dem behandelnden Onkologen abzustimmen (siehe DAZ-Merkblatt für Patienten – Krebsmedikamente sicher handhaben).

Nebenbei bemerkt: Die Einstufung der beruflichen Gefährdung von z. B. Apothekenpersonal durch hochwirksame Arzneistoffe kann anhand der NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, (DAZ.online-Webcode: G3MJ5) erfolgen. In der Apotheke sollten orale Krebsmedikamente getrennt von anderen Arzneimitteln gelagert werden, damit es nicht zu Verwechslungen bei der Abgabe kommen kann. Müssen orale Onkologika in irgend-



einer Form zubereitet werden, ist eine adäquate persönliche Schutzausrüstung erforderlich, die vor Haut- und Schleimhautkontakt sowie vor dem Einatmen von Partikeln schützt. Alle Flächen, Gefäße, Tablettts o. ä., die mit entblisterten Tabletten oder Kapseln in Kontakt kommen, müssen sorgfältig gereinigt werden. Die Vorschriften zum Umgang mit Gefahrstoffen, zum Mutterschutz etc. sind beim beruflichen Umgang mit oralen Krebsmedikamenten zu beachten.

### AMTS in der oralen Onkologie

Gerade von älteren Patienten wird gerne nach einer oralen Form der Tumortherapie gefragt, was aber zu besonderen Risikokonstellationen führen kann. Zu erwähnen sind hier insbesondere Organeinschränkungen, die zu Eliminationsstörungen führen, Begleiterkrankungen, die die Empfindlichkeit für unerwünschte Wirkungen erhöhen bzw. Kontraindikationen bedeuten können, Kombinationen mit anderen Tumortherapien und die im Alter häufige Polymedikation.

Für ältere Patienten, Patienten mit Niereninsuffizienz oder Lebererkrankungen ist, sofern es Studiendaten dazu gibt, häufig eine Dosisanpassung vorgesehen, die in der Fachinformation ausgewiesen ist. In der Apotheke fehlen häufig Labordaten, um die Dosierung zu beurteilen, aber die einschlägigen Indikatoren (Erkrankungen, die häufig zu Nieren- oder Leberfunktionsstörungen führen, Arzneimittel, die bei Leber- oder Niereninsuffizienz eingesetzt werden) sind zumindest bei Stammpatienten oft bekannt und sollten zur Beurteilung mitberücksichtigt werden.

Viele orale Tumortherapeutika werden renal ausgeschieden, die meisten Tyrosinkinasehemmer aber hepatisch [3]. Der Hauptmetabolisierungsweg verläuft über CYP3A4 und CYP3A5. Besonders wenn keine weiteren Nebenwege bestehen, sind Interaktionen, die zu einer verzögerten Elimination mit entsprechender Toxizität führen, zu berücksichtigen [3]. Umgekehrt kann Johanniskraut als CYP3A4-Induktor dazu führen, dass keine therapeutischen Konzentrationen erreicht werden. Etliche Tyrosinkinasehemmer werden darüber hinaus pH-abhängig resorbiert, und ihre Bioverfügbarkeit sinkt deutlich, wenn die Patienten auch Säurehemmer einnehmen. Gemäß ihrer Wirksamkeit haben Protonenpumpenhemmer den stärksten Effekt, gefolgt von H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten und Antazida. Es ist nicht automatisch davon auszugehen, dass der behandelnde Onkologe vom Patienten erfährt, welche Medikation er sonst noch einnimmt. Ein Hinweis an den Therapeuten ist auch auf diesem Gebiet notwendig und erwünscht.

### Fazit

Aus der Erfolgsgeschichte dieser Form der oralen zielgerichteten Krebstherapie und der inzwischen weiten Verbreitung ergeben sich neue Herausforderungen für die Therapeuten und Apotheker, auch hinsichtlich der Kooperation zwischen beiden. Die Reihe „Der Krebspatient in der Apotheke“ trägt dieser Entwicklung Rechnung und will dabei unterstützen, diese Herausforderungen zu meistern. |

### Literatur

- [1] Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2005,315(3):971-979
- [2] Baudino TA. Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment. *Curr Drug Discov Technol* 2015,12(1):3-20
- [3] Cohen MH, Williams G, Johnson JR, Duan J, Gobburu J, Rahman A, Benson K, Leighton J, Kim SK, Wood R, Rothmann M, Chen G, U KM, Staten AM and Pazdur R. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2002,8(5):935-942
- [4] Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood* 2008,112(13):4808-4817
- [5] Hoffmann V et al. The EUTOS prognostic score: review and validation in 1288 patients with CML treated frontline with imatinib. *Leukemia* 2013,27(10):2016-2022
- [6] Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ and Talpaz M. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Annals of internal medicine* 2003,138(10):819-830
- [7] Lam MS, Cheung N. *J Oncol Pharm Pract.* 2016,22(6):741-748
- [8] La Thangue NB, Kerr DJ. Predictive biomarkers: a paradigm shift towards personalized cancer medicine. *Nature reviews Clinical oncology* 2011,8(10):587-596
- [9] Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, Apperley JF, Szydlo R, Desai R, Kozlowski K. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *Journal of clinical oncology* 2010,28(14):2381-2388
- [10] Noens L, Hensen M, Kucmin-Bemelmans I, Lofgren C, Gilloteau I, Vrijens B. Measurement of adherence to BCR-ABL inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: current situation and future challenges. *haematologica* 2014,99(3):437-447
- [11] Nowell P, Hungerford D. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Landmarks in Medical Genetics: Classic Papers with Commentaries* 2004,132(51):103
- [12] Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, Gore M, Desai AA, Patnaik A, Xiong HQ. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006,24(16):2505-2512
- [13] Tran M, Mackler E. Oral Chemotherapeutic Agents in Patients with Renal Dysfunction. *The Oncology Pharmacist* 2011,4(t):1-12
- [14] van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar H-J. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer treatment reviews* 2009,35(8):692-706
- [15] Widakowich C, de Castro G, De Azambuja E, Dinh P, Awada A. Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *The oncologist* 2007,12(12):1443-1455
- [16] Wörmann B. Neue Medikamente gegen Krebs. *GGW* 2015,1:15-22