

# Management oraler Krebsmedikamente

## von der Offizin bis zum Therapeutischen Drug-Monitoring

Prof. Dr. Oliver Scherf-Clavel

[O.Scherf-Clavel@lmu.de](mailto:O.Scherf-Clavel@lmu.de)

Klinische Pharmazie und Pharmakotherapie  
LMU München

1

Übersicht

## Potenzielle Interessenskonflikte

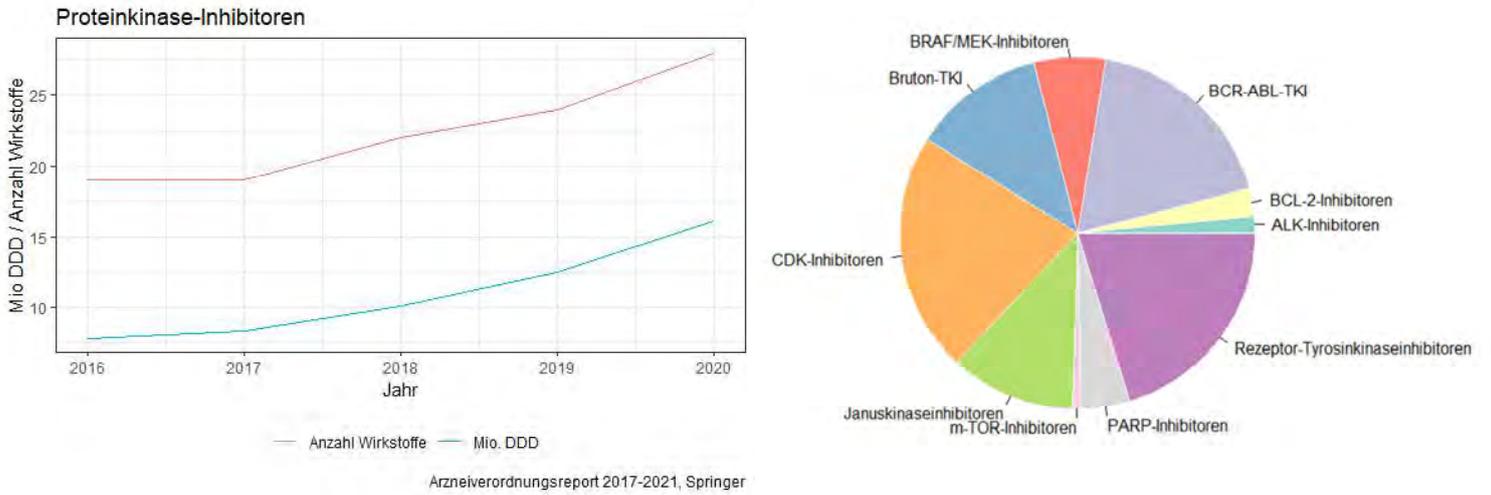
- **abhängige oder ehrenamtliche Tätigkeiten:** Gutachter für das IMPP (FG 4)
- **Honorare:** BLAK, LAKT, DPhG
- **sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen:** keine
- **Beratungstätigkeit:** keine
- **Gutachtertätigkeit:** keine
- **Unternehmensbeteiligungen:** keine
- **sonstige Interessenskonflikte:** keine

Ich versichere, mit dieser Fortbildungsmaßnahme keine werbenden, kommerziellen und/oder ideologischen Absichten zu verfolgen.

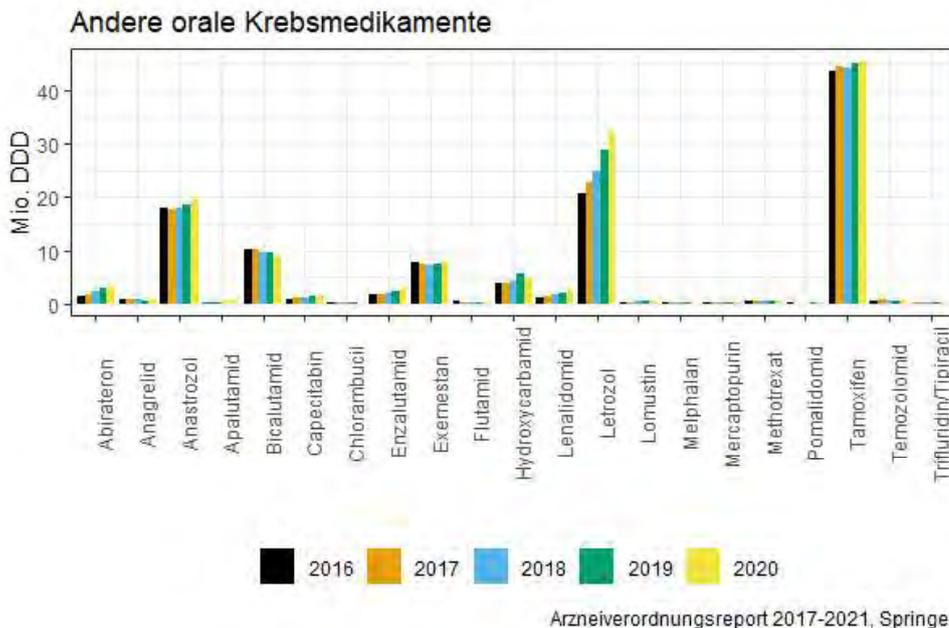
2



# Proteinkinase-Inhibitoren als neue Arzneistoffklasse



# "klassische"/andere orale Zytostatika



## Verordnungen und Ausgaben steigen

Parameter	Jahr				
	2016	2017	2018	2019	2020
Patienten mit oralem Onkologikum	121.486	124.155	126.414	129.204	136.716
Prävalenz in Prozent	1,3	1,3	1,4	1,4	1,5
Durchschnittsalter	68,4	68,7	69,0	69,3	69,9
Anteil Frauen in Prozent	66,8	66,7	66,7	66,5	66,5
DDD gesamt in Millionen	35,0	35,6	36,5	37,8	38,9
DDD pro Empfänger	287,7	286,6	288,5	292,5	284,6
Kosten gesamt in Millionen Euro	933,8	1.013,9	1.085,4	1.237,7	1.336,5
Anstieg Kosten gesamt im Vergleich zum Vorjahr in Prozent	13,7	8,6	7,1	14,0	8,0
Kosten pro Empfänger in Euro	7.686	8.166	8.586	9.580	9.776
Anteil Patienten mit Kosten über 100.000 Euro (pro 1.000 Empfänger)	2,8	3,1	4,2	5,5	5,8

Nach Grandt D et al.: BARMER Arzneimittelreport 2021. Hrsg. BARMER, zweiband.media GmbH, Berlin

7

## Proteinkinase-Inhibitoren als neue Arzneistoffklasse

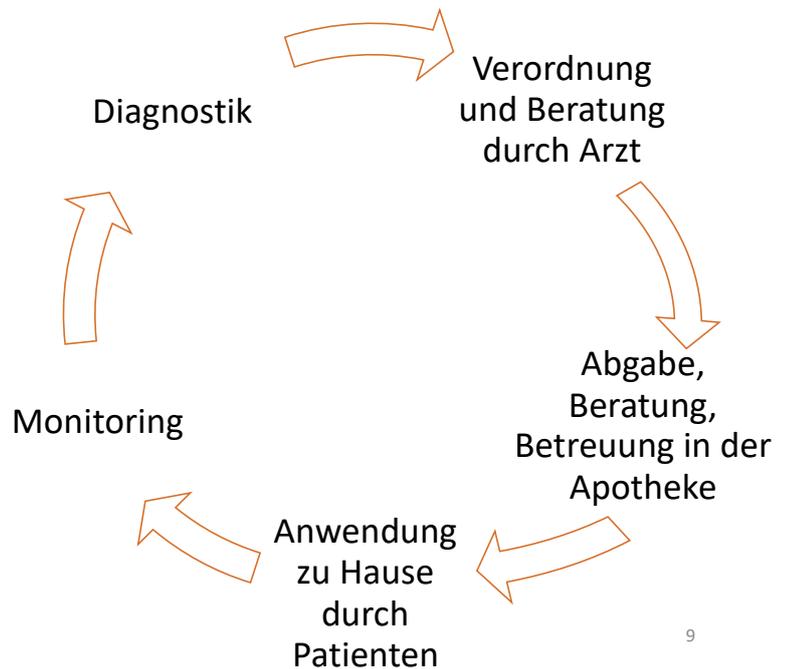
- "zielgerichtete" Wirkstoffe → off-Target Effekte, schwere UAW
- oral anwendbar → erhöhtes Interaktionspotenzial
- ambulant durchführbar → seltenere Kontrolluntersuchungen
- Anwendung unabhängig von ärztlichem Kontakt → größere Verantwortung bei den Patient:Innen

Patient:Innen mit oraler Anti-Tumorthherapie sind eine Hochrisikopopulation für arzneimittelbezogene Probleme

## Wo sind denn die AMTS-Risiken?

... an jedem Punkt im Medikationsprozess lauern Risiken!

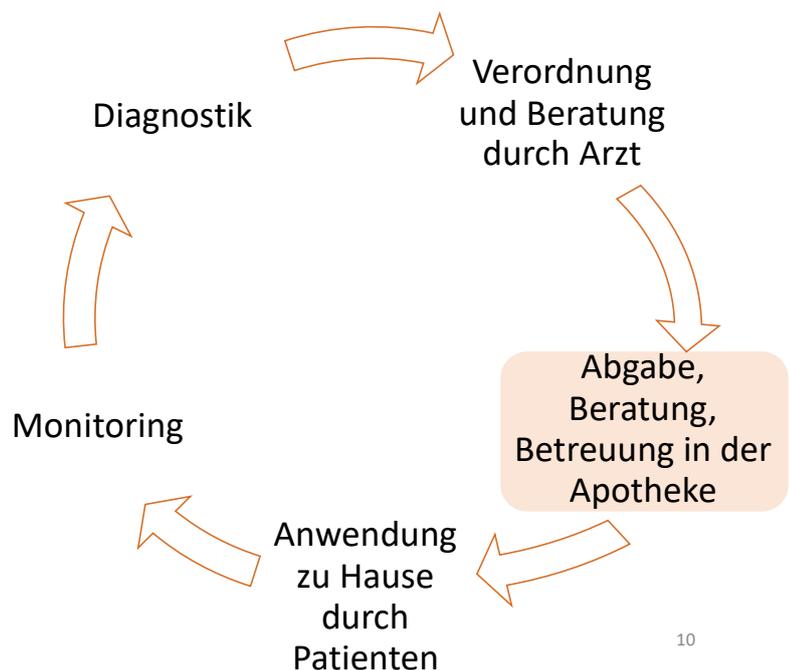
→ Wie können wir die Risiken verringern?



## Wo sind denn die AMTS-Risiken?

### Apotheke

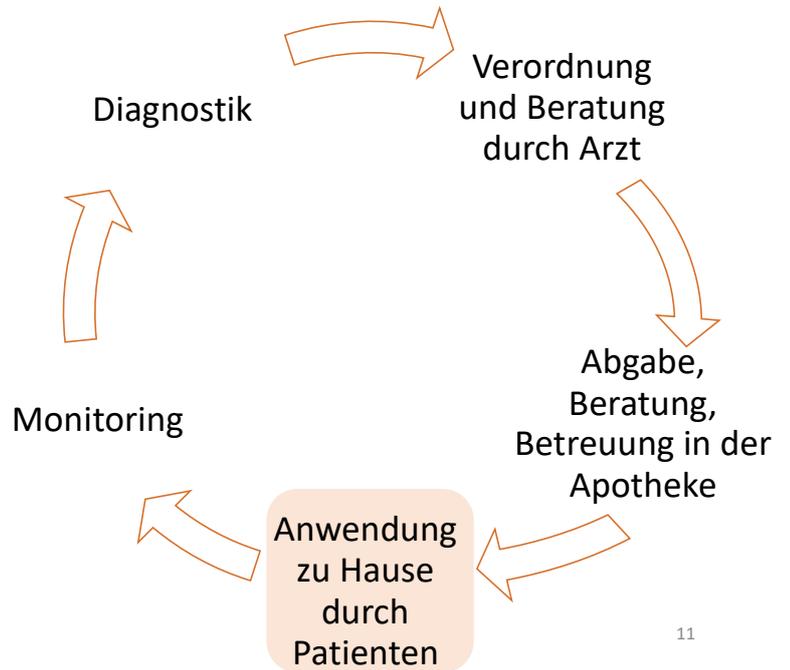
- richtiger Wirkstoff
- richtige Dosis
- richtiges Schema
- Interaktionen?



# Wo sind denn die AMTS-Risiken?

## Anwendung zu Hause

- Adhärenz
- UAW-Management
- korrekte Einnahme
- Lagerung / Entsorgung



# Wirkstoff – Dosis – Schema ?

## Leitlinien:

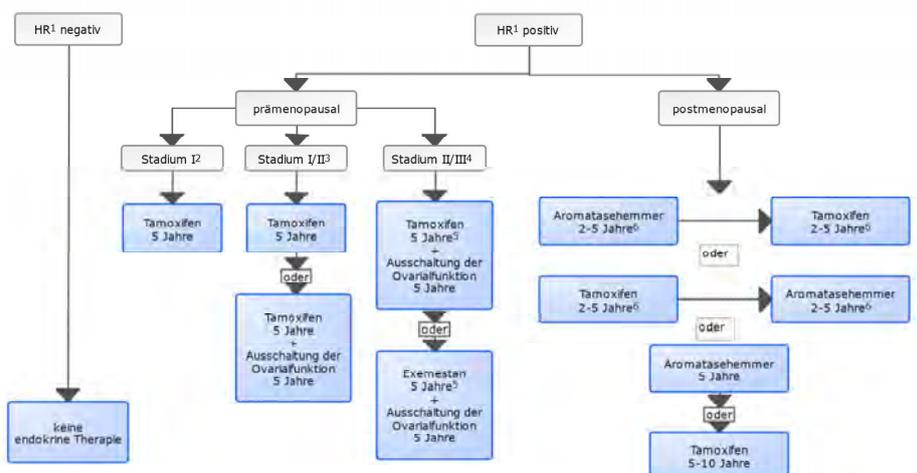
Dosierungen, bevorzugte Wirkstoffe, Therapiedauer, supportive Therapie

## Fachinformationen:

Dosierungen, Anwendungshinweise

## aktuelle (!) Fachliteratur:

z.B. "Das blaue Buch" (Springer)

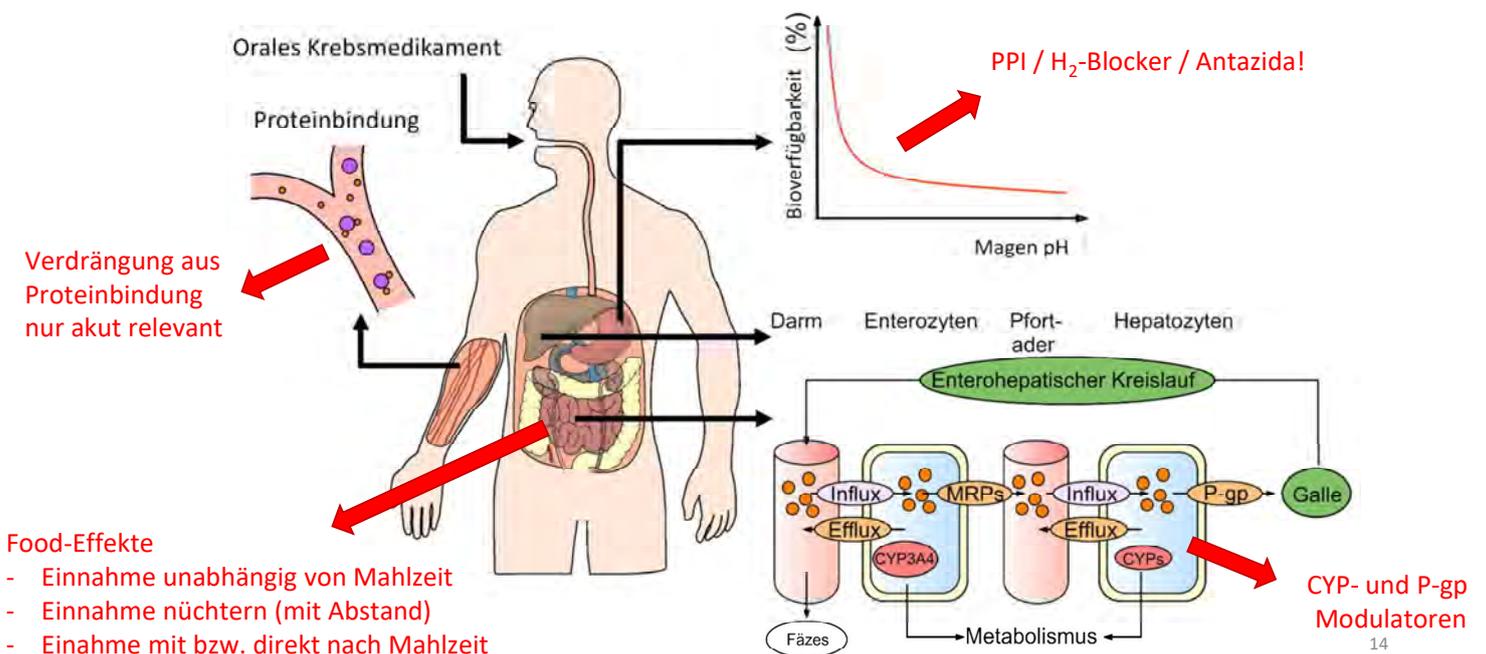


# Interaktionen

- **Säureblocker: PPI > H<sub>2</sub>-Inhib. > Antacida**
- **CYP-Enzym-Modulatoren**
  - Inhibitoren: Azole, HIV-Proteasehemmer, Cobicistat, Clarithromycin
  - Induktoren: Apalutamid, Enzalutamid, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut
- **p-GP-Modulatoren**
  - Inhibitoren: Amiodaron, Verapamil, Clarithromycin, Cyclosporin A, Ketoconazol, Itraconazol
  - Induktoren: Johanniskraut, Rifampicin
- **Pharmakodynamische Interaktionen**
  - Gerinnung: mit Antikoagulanzen, SSRI, TAH
  - Elektrolyte: mit Diuretika, RAAS-Hemmer, ...
  - Blutdruck: mit Antihypertensiva

13

# Wechselwirkungen oraler Krebsmedikamente



# Toxizität und Dosisanpassung

Beispiel: Capecitabin Dosisanpassung

Toxizität Grad	Dosisänderung während des Behandlungszyklus	Dosierungsanpassung für den nächsten Zyklus (% der Startdosis)
Grad 1	Dosis beibehalten	Dosis beibehalten
Grad 2		
-erstmalig		100%
-zweites Auftreten	Behandlung unterbrechen, bis Rückbildung auf Grad 0 oder 1	75%
-drittes Auftreten		50%
-viertes Auftreten	Behandlung endgültig abbrechen	nicht zutreffend
Grad 3		
-erstmalig		75%
-zweites Auftreten	Behandlung unterbrechen, bis Rückbildung auf Grad 0 oder 1	50%
-drittes Auftreten	Behandlung endgültig abbrechen	nicht zutreffend
Grad 4		
-erstmalig	Behandlung endgültig abbrechen ODER falls Weiterführung der Behandlung sinnvoll, unterbrechen bis Rückbildung auf Grad 0 bis 1	50%
-zweites Auftreten	Behandlung endgültig abbrechen	nicht zutreffend

## Toxizitätsgrade:

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in der 5. Version

Unterteilung nach Organsystem und Symptom für die meisten Items

### Grad 0 bis Grad 5

- Grad 1: mild
- Grad 2: nicht dringend
- Grad 3: dringend
- Grad 4: lebensbedrohlich
- Grad 5: hat zum Tode geführt

# Typische Nebenwirkungen oraler Krebsmedikamente

## häufig

Übelkeit, Erbrechen  
 Hautreaktionen  
 Müdigkeit und Schwindel  
 Diarrhoe  
 Kopfschmerzen

## substanzabhängig

Hypertonie (z.B. VEGFR-Inhibitoren)  
 verminderte Glucosetoleranz  
 QTc-Zeit Verlängerung  
 Schilddrüsen-Dysfunktion  
 Elektrolytverschiebungen  
 Nephro- oder Hepatotoxizität

- Prophylaxe
- Notfallmaßnahmen
- Therapiemöglichkeiten
- red flags → wann wird's gefährlich?

# Dosisanpassung: Berücksichtigung der Organfunktion

## Kreatininclearance < 60 mL/min

Capecitabin  
Etoposid  
Hydroxycarbamid  
Imatinib  
Lenalidomid  
...



## Bilirubin, ALT, AST (Leberfunktion)

Erlotinib  
Etoposid  
Hydroxycarbamid  
Imatinib  
Sorafenib, Sunitinib  
Vinorelbin, ...



Hendrayana T et al. Sci Pharm. 2017 Feb 27;85(1):8

17

## Beispiel: Tucatinib+Capecitabin+Trastuzumab

Capecitabin und Tucatinib bei HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastatisiertem Mammakarzinom nach mind. zwei gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben

Substanz	Dosierung	Applikationsweg	Wann?	Zyklus?
Trastuzumab	600 mg	i.v. oder s.c.	Tag 1	Wdh. an Tag 22
Tucatinib	2x tgl. 300 mg	p.o.	Tag 1	kontinuierlich
Capecitabin	2x tgl. 1000 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	Tag 1 bis 14	Wdh. an Tag 22

# Capecitabin

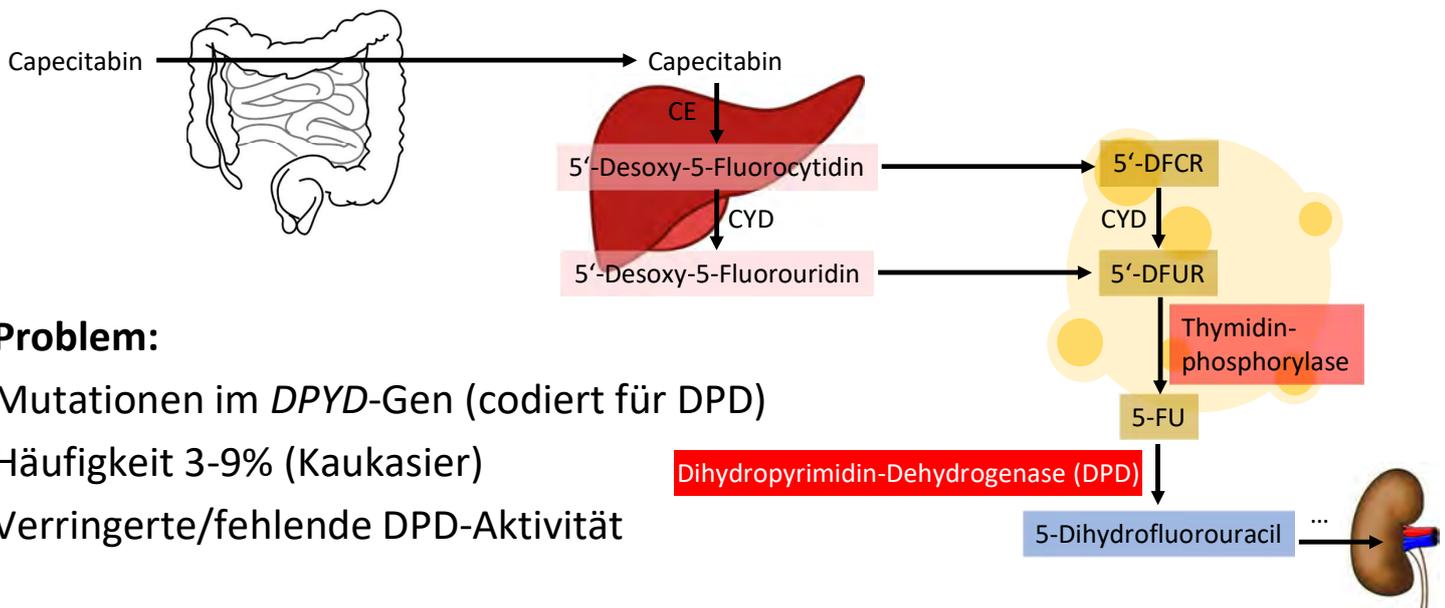
## Xeloda® 150/500 mg

Tabelle 2: Berechnung der Standarddosierung sowie von reduzierten Dosierungen entsprechend der Körperoberfläche  
Capecitabin-Anfangsdosierung von 1.000 mg/m<sup>2</sup>

Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	Standarddosierung 1.000 mg/m <sup>2</sup>	Dosierung 1.000 mg/m <sup>2</sup> (zweimal täglich)		Reduzierte Dosierung (75%) 750 mg/m <sup>2</sup>	Dosis pro Einnahme (mg)
		Anzahl der 150 mg und/oder 500 mg Tabletten pro Einnahme (jede Einnahme erfolgt morgens und abends)			
		150 mg	500 mg		
≤ 1,26	1.150	1	2	800	600
1,27–1,38	1.300	2	2	1.000	600
1,39–1,52	1.450	3	2	1.100	750
1,53–1,66	1.600	4	2	1.200	800
1,67–1,78	1.750	5	2	1.300	800
1,79–1,92	1.800	2	3	1.400	900
1,93–2,06	2.000	–	4	1.500	1.000
2,07–2,18	2.150	1	4	1.600	1.050
≥ 2,19	2.300	2	4	1.750	1.100

Fast immer eine Kombination aus **zwei Wirkstärken** mit unterschiedlicher Anzahl an Tabletten je Stärke

## Capecitabin, eine Vorstufe von 5-FU



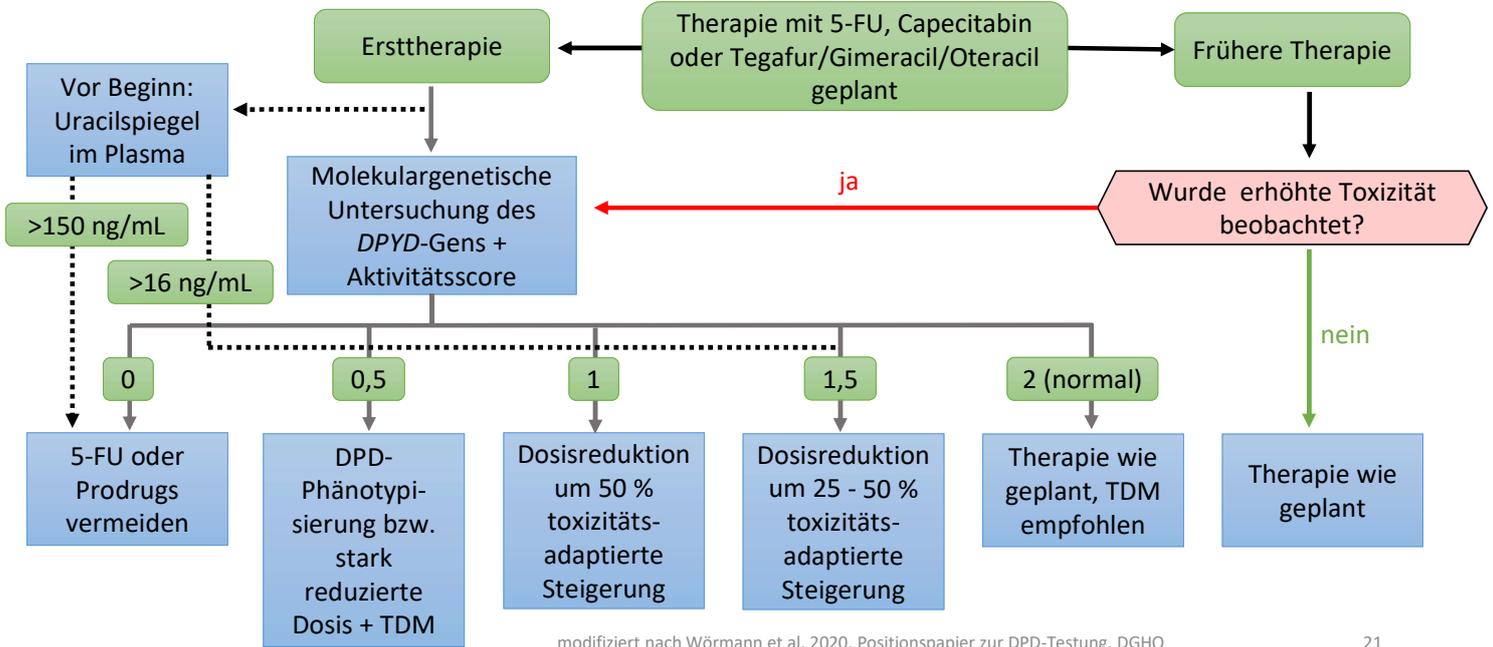
**Problem:**

Mutationen im *DPYD*-Gen (codiert für DPD)

Häufigkeit 3-9% (Kaukasier)

Verringerte/fehlende DPD-Aktivität

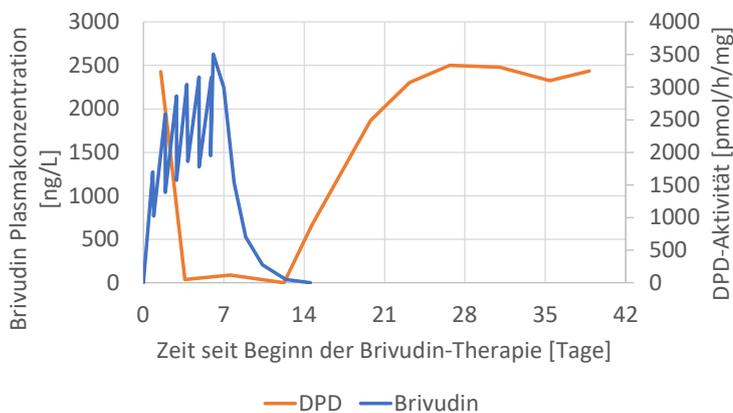
# Vor Capecitabin, DPD-Aktivität testen!



# Capecitabin: Pharmakokinetische Interaktionen

## Brivudin

Brivudin hemmt die DPD-Aktivität langfristig!



12.05.2020

Brivudin-haltige Arzneimittel: Potenziell tödliche Toxizität von Fluoropyrimidinen bei der Anwendung kurz vor, gleichzeitig mit oder innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Behandlung mit Brivudin



**Capecitabin, Tegafur, Flucytosin und 5-FU: Gabe frühestens 4 Wochen nach Brivudin!**

# Capecitabin

Capecitabin und Tucatinib bei HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastatisiertem Mammakarzinom nach mind. zwei gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben

Substanz	Dosierung	Applikationsweg	Wann?	Zyklus?
Trastuzumab	600 mg	i.v. oder s.c.	Tag 1	Wdh. an Tag 22
Tucatinib	2x tgl. 300 mg	p.o.	Tag 1	kontinuierlich
Capecitabin	2x tgl. 1000 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	Tag 1 bis 14	Wdh. an Tag 22

**Nebenwirkungen**

- Diarrhoe
- Stomatitis
- **Hand-Fuß-Synd.**
- ...

**Inhibitor von CYP2C9**

- Phenprocoumon
- Phenytoin

- Substrat der DPD**
- Genotypisierung
  - Phänotypisierung
  - Brivudin !!

**Folate !!**

- Pharmakodynamische Interaktion
- Verstärkte Toxizität

Einnahme innerhalb von **30 Minuten nach Mahlzeit**

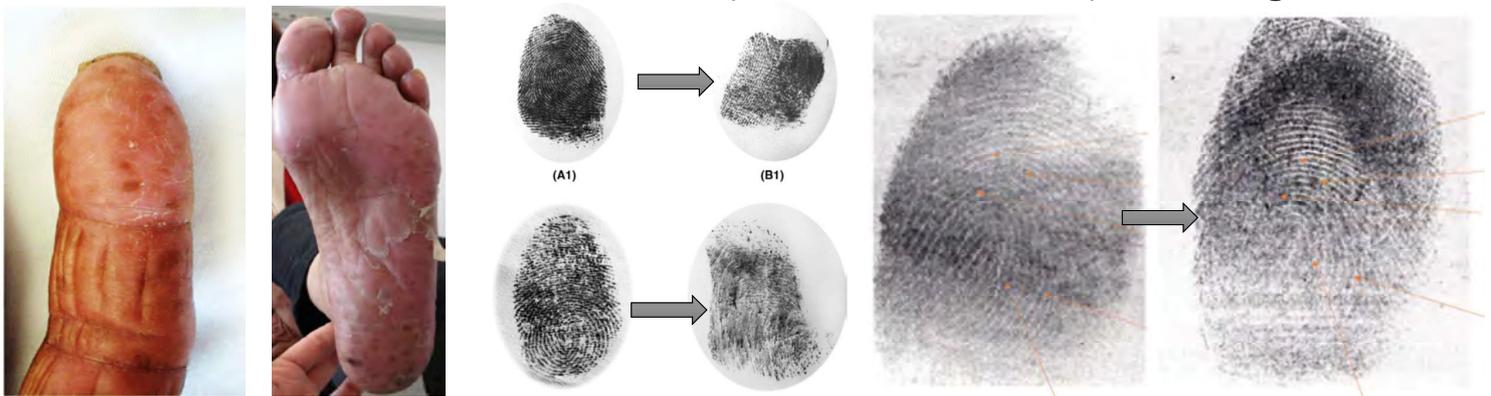
SmPC Xeloda® Stand: 05/2022

23

# Fingerabdruck und Hand-Fuß-Syndrom

## Hand-Fuß-Syndrom und Veränderungen des Fingerabdrucks

- Bis zu 2/3 aller Capecitabin-Patient:Innen (temporär oder permanent)
- Bei BRAF und Multikinaseinhibitoren (Sorafenib, Sunitinib) auch möglich



Hartung et al. Legal Medicine 2020, 45: 101710  
 Joybari et al. J Clin Pharm Ther 2019, 44(5): 780-787

24

# Management: Hand-Fuß-Syndrom

## 8.3.4. Prophylaxe des Hand- Fuß- Syndroms (HFS)

### 8.3.4.1. Basismaßnahmen

8.15.	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zur Prophylaxe des Hand- Fuß- Syndroms sollen dem Patienten folgende Verhaltens- und Basismaßnahmen empfohlen werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vermeidung mechanischer Belastung (Druck, Reibung, Hitze)</li> <li>• Vermeidung von chemischen Noxen wie längerem Kontakt mit Wasser, Reinigungsmittel</li> <li>• Behandlung von Vorerkrankungen wie Intertrigo, Nekrosen, Mykosen, Hyperkeratosen</li> </ul>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Zusätzlich sollte eine Prophylaxe des Hand-Fuß-Syndroms mit harnstoffhaltiger Creme 5-10 % mehrfach täglich (mind. 2x tgl.) erfolgen.  Evidenz besteht für Capecitabine und Sorafenib.

S3-Leitlinie Supportive Therapie (Stand Februar 2020),  
AWMF-Registernummer: 032/0540L

25

# Management: Hand-Fuß-Syndrom

## 8.3.4.3. Weitere geprüfte Optionen zur Prophylaxe

### 8.3.4.3.1. Mapisal

8.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine Prophylaxe des Capecitabin induziertem Hand- Fuß-Syndroms mit Mapisal (topische Therapie) soll nicht erfolgen.
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: (Lademann, Martschick et al. 2014, Hofheinz, Gencer et al. 2015)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens



S3-Leitlinie Supportive Therapie (Stand Februar 2020),  
AWMF-Registernummer: 032/0540L

26

# Management: Hand-Fuß-Syndrom

## Patienteninformation

- Bestehende Hauterkrankungen vor Beginn behandeln
- Vermeiden von Hitze, Reibung, Druck (Schuhe, längeres Spazieren)
- Aggressive Reinigungsmittel vermeiden, beim Spülen Handschuhe (Baumwoll+wasserdicht)
- Hände und Füße mehrmal tgl. Mit 5-10% Harnstoff eincremen

Hand-Fuß-Syndrom: Eine Nebenwirkung von Krebsmedikamenten

**Hand-Fuß-Syndrom: Eine Nebenwirkung von Krebsmedikamenten**

Sie erhalten in Kürze ein Krebsmedikament, bei dem ein sogenanntes „Hand-Fuß-Syndrom“ als Nebenwirkung auftreten kann. Dabei rötet sich Hände und Füße. Sie können auch schmerzen und anschwellen. Einige Maßnahmen können Ihnen helfen, diese Beschwerden zu vermeiden oder abzumildern.

**Was ist ein Hand-Fuß-Syndrom?**  
Ein Hand-Fuß-Syndrom bezeichnet eine schmerzhafte Rötung und Schwellung an den Handinnenflächen und Fußsohlen. Weitere Anzeichen können Gefühlsstörungen wie Taubheit, Kribbeln oder Brennen sein. Auch Finger- und Füllnägel sind manchmal betroffen. Sie können sich lockern oder sogar ausfallen. Ob und wie stark die Beschwerden auftreten, hängt von der Art des eingesetzten Medikaments ab, aber auch von der Dosis und der Behandlungsdauer. Zum Beispiel können die Wirkstoffe Capecitabin, Docetaxel und Sorafenib ein Hand-Fuß-Syndrom auslösen. Das Risiko ist auch erhöht, wenn zwei Krebsmittel kombiniert werden.

**Welche Formen gibt es?**  
Das Hand-Fuß-Syndrom kann unterschiedlich ausgeprägt sein. Fachleute unterscheiden drei Schweregrade. Meist verläuft es milde. Die Haut ist nur leicht gerötet und geschwellen, es treten keine Schmerzen auf. Bei schwerem Verlauf bilden sich an Händen und Füßen Hautveränderungen wie feuchte Schuppen oder Blasen. Das kann sehr schmerzhaft sein und den Alltag einschränken.

**Verschwinden die Beschwerden wieder?**  
Die Beschwerden heilen nach und nach innerhalb weniger Wochen wieder ab, sobald die Behandlung mit dem Krebsmedikament beendet ist.

**Was kann ich tun, um meine Hände und Füße zu schützen?**

- Lassen Sie bestehende Erkrankungen wie Fußpilz oder Hautwunden vor Beginn der Krebsbehandlung ärztlich untersuchen und versorgen.
- Vermeiden Sie möglichst Reiben, Hitze und Druck, zum Beispiel durch Heben und Tragen schwerer Lasten, längere Spaziergänge oder drückende Schuhe. Wenn Sie Ihre Hände hochlagern, können Sie Ihre Füße entlasten.
- Benutzen Sie keine scharfen Reinigungsmittel oder Desinfektionsmittel. Bei längerem Kontakt mit Wasser, etwa beim Geschirrspülen, sollten Sie Baumwollhandschuhe und darüber wasserfeste Schutzhandschuhe tragen.
- Sie sollten Ihre Hände und Füße mehrfach täglich mit Cremes pflegen, die 5 bis 10 % Harnstoff (Urea) enthalten. Diese sind im Handel erhältlich.
- Wenn Sie das Krebsmedikament Docetaxel erhalten, können Sie während der Infusion Ihre Hände und Füße kühlen, zum Beispiel mit Kühlkissen.

Auch wenn Sie schon ein Hand-Fuß-Syndrom haben, sind diese Maßnahmen hilfreich.

**Wie sieht die Behandlung aus?**  
Bei starken Beschwerden können kortikosteroidhaltige Salben zum Einsatz, die auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen werden. Auch ein Wundverband kann helfen. Je nach Schwere des Hand-Fuß-Syndroms ordnet Ihr Arzt mit Ihnen ab, die Dosis des Krebsmedikaments verringert werden muss. Es kann auch nötig sein, die derzeitige Behandlung zu unterbrechen oder zu beenden.

**Empfehlung**  
Besprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt vor Behandlungsbeginn, auf welche Anzeichen Sie achten sollten und wie Sie ihre Hände und Füße am besten schützen können.

Patienteninformation: Merkblatt Hand-Fuß-Syndrom  
„Supportive Therapie“ Stand 04/2017

27

# Capecitabin und die Folsäure

## Methotrexat und Pemetrexed (“Folsäure-Antagonisten”)

- Folsäure ist integraler Bestandteil der Supportivtherapie (“Calciumfolinat-Rescue”)
- Toxizität ↓
- Gabe im zeitlichen Abstand **NACH** Folsäureantagonist (meist 1 Tag später)

## Capecitabin (auch 5-FU und andere 5-FU Prodrugs!)

- Wirkungsverstärkung
- **Toxizität ↑**
- Nahrungsergänzungsmittel!

28

# Fallbeispiel: Capecitabin und die Folsäure

## Folsäure und Capecitabin (auch 5-FU und andere 5-FU Prodrugs!)

Fallbericht: 51jährige Patientin mit rezidivierendem Mammakarzinom

- Beginn mit Capecitabin (2500mg/m<sup>2</sup> pro Tag) 10/2001
- Tag 8 nach Beginn von Capecitabin auftreten schwerer Nebenwirkungen  
Diarrhoe (Grad 4), Erbrechen (Grad 3), Hand-Fuß-Syndrom (Grad 3)
- 12/2001: Tod der Patientin

DPD-Aktivität wurde bestimmt: normal

Hausarzt verordnete 15mg/d Calciumfolinat, um  
"Toxizität der begleitenden Chemotherapie abzumildern."

Vermutlicher Auslöser für die schweren Nebenwirkungen: **Calciumfolinat**

Clippe et al. Clin Oncol 2003, 15:299

29

# Tucatinib

Capecitabin und Tucatinib bei HER2-positivem, local fortgeschrittenem oder metastatisierten Mammakarzinom nach mind. zwei gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben

	Substanz	Dosierung	Applikationsweg	Wann?	Zyklus?
	Trastuzumab	600 mg	i.v. oder s.c.	Tag 1	Wdh. an Tag 22
	Tucatinib	2x tgl. 300 mg	p.o.	Tag 1	kontinuierlich
	Capecitabin	2x tgl. 1000 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	Tag 1 bis 14	Wdh. an Tag 22

**Nebenwirkungen**

- Diarrhoe
- Hand-Fuß-Synd.
- Übelkeit/Erbrechen
- Nasenbluten
- ...

**Inhibitor von CYP3A4**

- Midazolam
- AUC 5,7-fach ↑

**Substrat von CYP2C8**

- Clopidogrel

**Substrat von P-gp und BCRP**  
und Inhibitor von P-gp

Einnahme **unabhängig von den Mahlzeiten**  
(gleichzeitig mit Capecitabin möglich)

## Management: Diarrhoe

Im Rahmen der Zulassungsstudie HER2CLIMB (Tucatinib+Capecitabin+Trastuzumab)

- sehr häufig (82% der Patientinnen) davon 13%  $\geq$  Grad 3
- **2 Diarrhoe-assoziierte Todesfälle**
- Median bis zum Auftreten: 12 Tage nach Therapiebeginn
- 81 % klangen auch wieder ab (Dauer im Median 8 Tage)
  
- Generell: Keine Prophylaxe empfohlen
- Leichte Diarrhoen (Grad 1 und 2): Loperamid
- Schwere Diarrhoen: Loperamid + Octreotid (Off-Label-Use) + Elektrolyte/Flüssigkeit

## Management: Diarrhoe

### 6.7.1.1. Therapie der refraktären Diarrhoe

6.17.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	<p>Bei der unter Loperamid-refraktären Diarrhoe sollte zusätzlich zum Elektrolyt- und Flüssigkeitsausgleich eines der folgenden Medikamente eingesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Octreotid (100-150 <math>\mu</math>g s.c. 3x täglich., Dosisescalation 500 <math>\mu</math>g s.c. 3x täglich) (Off-Label-Use)</li> <li><del>• Codein (15-60 mg maximal 4x täglich) (Off-Label-Use)</del></li> <li>• Budenosid (9 mg 1x täglich) (Off-Label-Use)</li> <li>• Racecadotril (100 mg 3x täglich)</li> <li><del>• Orale Aminoglykoside (Off-Label-Use)</del></li> <li>• Tinctura opii (0,6-1,2 ml oral, 3x täglich)</li> </ul>
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

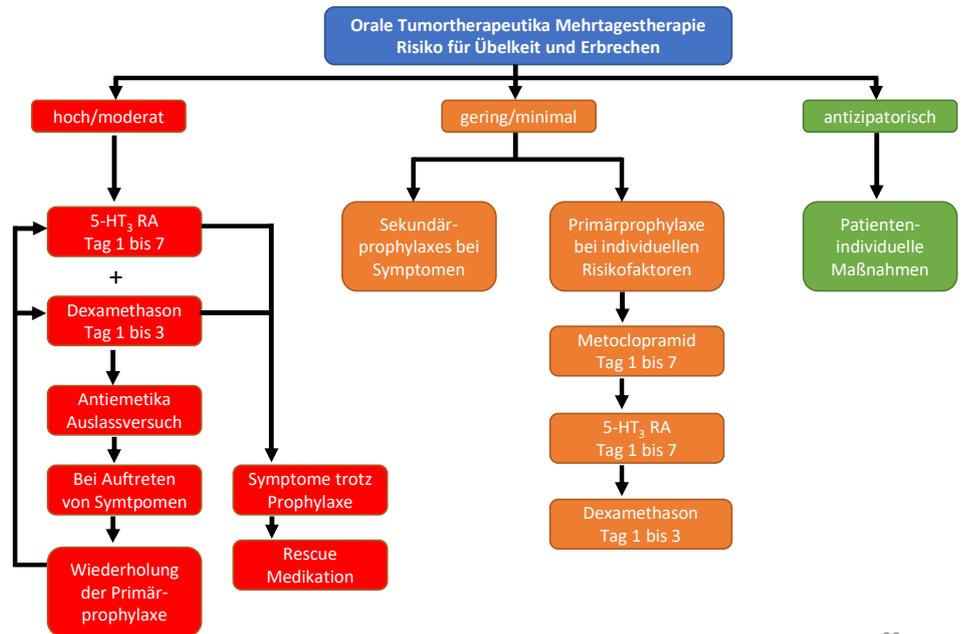
# Management: Übelkeit/Erbrechen

## Hochemetogen:

Abemaciclib, Avapritinib, Binimetinib, Bosutinib, Cabozantinib, Ceritinib, Crizotinib, Cyclophosphamid, Enasidenib, Fedratinib, Imatinib, Lomustin, Midostaurin, Niraparib, Procarbazin, Ribociclib, Rucaparib, Ruxolitinib, Temozolomid, Trifluridin/Tipiracil, Vinorelbin, ...

## Gering minimal:

Abarelix, Abirateron, Acalabrutinib, Venetoclax, Vismodegib, Vorinostat, ....



Nach Onkopedia: Leitlinie Antiemese bei medikamentöser Tumorthherapie (Mai 2021)

33

# Anbruch einer neuen Ära: TKI bei CML

## Dasatinib-Monotherapie in der chronischen Phase Ph+ CML (Erst- oder Zweitlinie)

Substanz	Dosierung	Applikationsweg	Wann?	Zyklus?
Dasatinib	100 mg (Tab.) bzw. 120 mg (Susp.)	p.o.	täglich morgens oder abends (immer gleich!)	kontinuierlich

34

# Eckdaten zur CML

## Chronisch Myeloische Leukämie (CML)

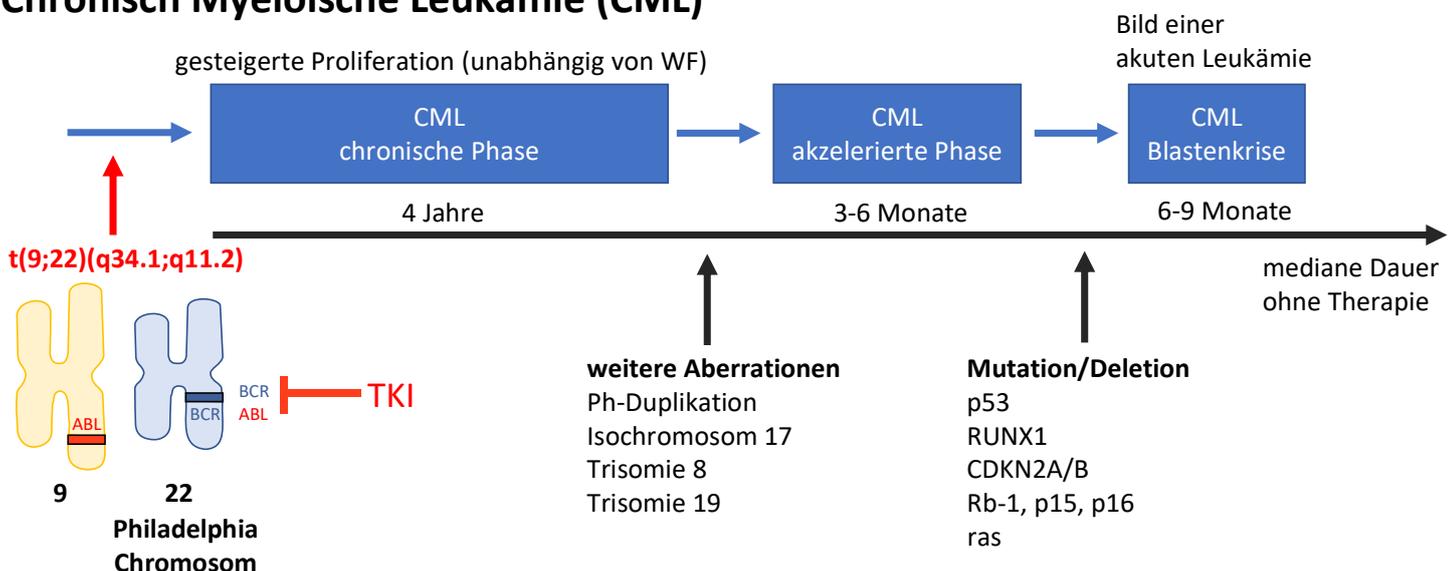
- Inzidenz: 1,2 bis 1,5/100 000 pro Jahr
- Vorkommen in allen Altergruppen, Peak: 55-60 Jahre (Männer etwas häufiger)
- Diagnose: oft Zufallsbefund (Blutbild)
  - Mögliche Symptome: Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit, Schwäche, Oberbauchbeschwerden (Milzvergrößerung!)
- Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), wie Imatinib haben die Therapie revolutioniert!

 fast normale Lebenserwartung!

35

# Eckdaten zur CML

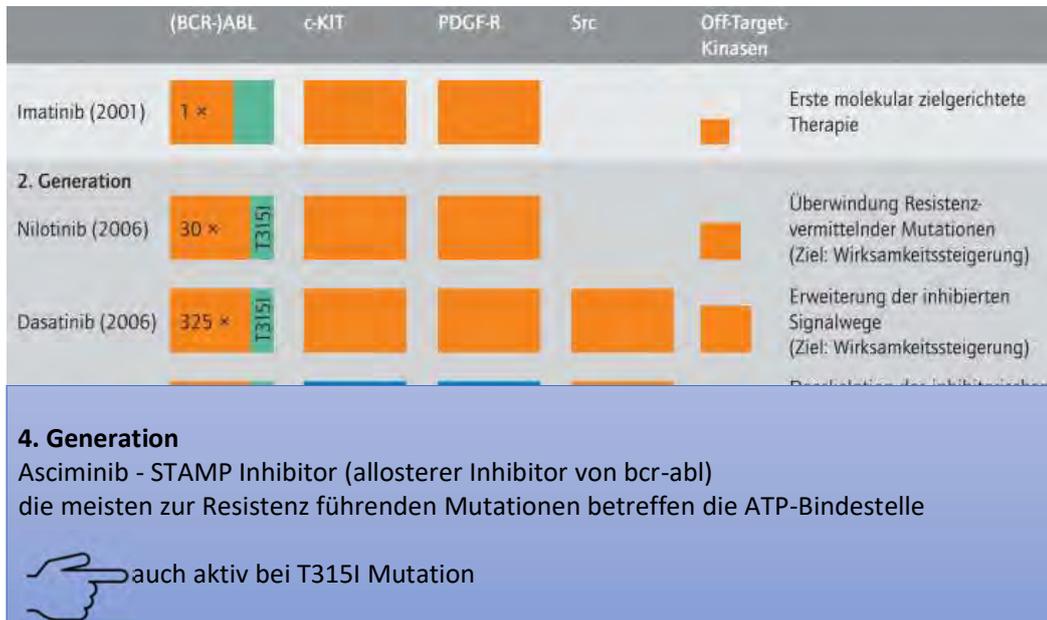
## Chronisch Myeloische Leukämie (CML)



modifiziert nach: Schmitt et al. Arzneimitteltherapie 2016, 34:3

36

# Pharmakodynamisches Profil heutiger TKI



Aus: Schmitt et al. Arzneimitteltherapie 2016, 34:3

37

# Toxizität der TKI bei CML

Anteil schwerer NW	Imatinib (Druker et al. 2006)	Nilotinib (Nicolini et al. 2009)	Dasatinib (Shah et al. 2008)	Bosutinib (Cortes et al. 2010)	Ponatinib (Lipton et al. 2016)
<b>Myelosuppression</b>	++	+	+++	+	+
<b>Flüssigkeitsretention</b>	++	-	+++	-	-
<b>Diarrhoe</b>	+	+	+	+++	+
<b>Glucose/Cholesterol</b>	-	++	-	-	-
<b>Gefäßverschlüsse</b>	-	++	-	-	+++

Druker et al. N Engl J Med. 2006  
 Nicolini et al. Haematologica 2009, 94(s2): Abstract 0630  
 Shah et al. Blood 2008, 112: 3225  
 Cortes et al. JCO 2010, ASCO Ann. Meeting Proc. 25, 15S: 6502  
 Lipton et al. Lancet Oncology 2016

jeder 5te schwerwiegende  
 80% Diarrhoe jeder 10te Grad 3 oder 4

## Klasseneffekte

- Hämatotoxizität
- Dermatotoxizität
- Reaktivierung von Hep. B.
- QT-Zeit Verlängerung

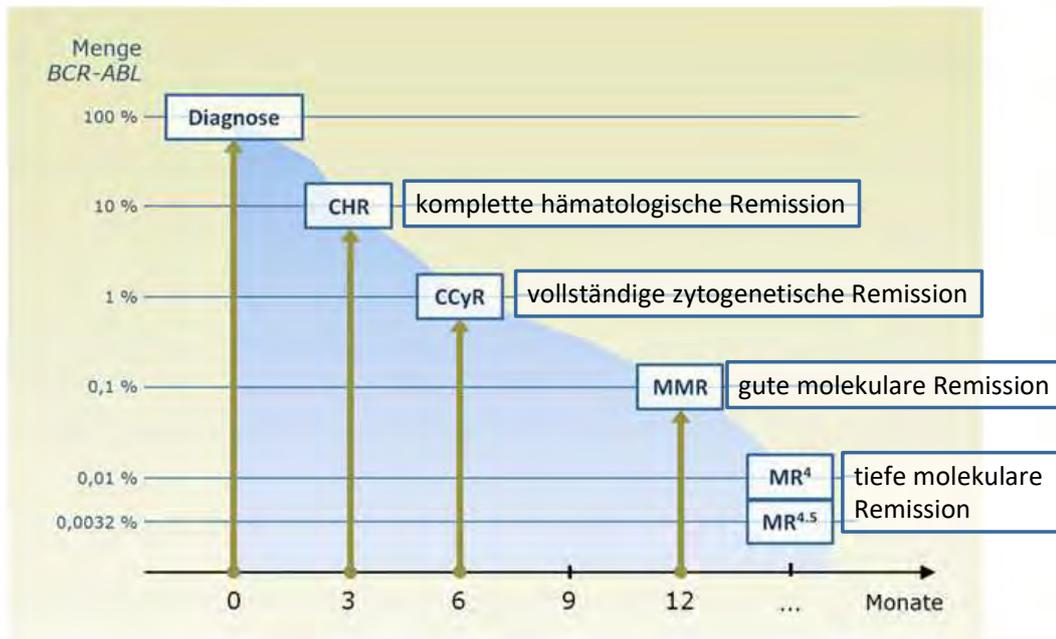
## Substanzspezifisch

- **Hepatotoxizität**  
Imatinib (!)  
Ponatinib
- **pulmonale UAW**  
Dasatinib
- **Nausea und Emesis**  
Dasatinib (!)
- **Photosensibilisierung**  
Bosutinib  
Imatinib

Nach: Prof. A. Hochhaus, Jena, Onko-Update 2018  
 SmPC Sprycel, Glivec, Tasigna, Iclusig, Bosulif

38

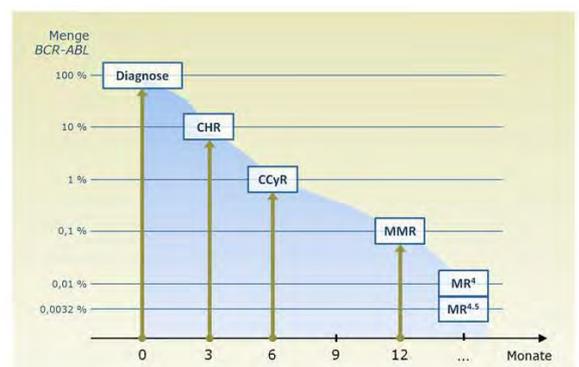
## Ansprechen auf TKI-Therapie



39

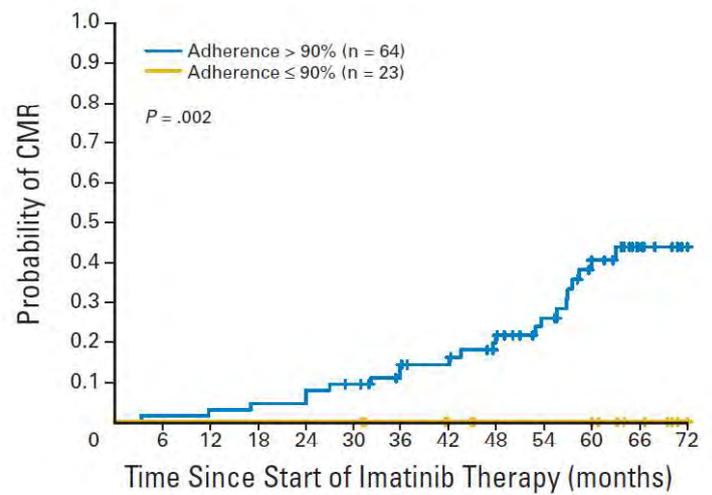
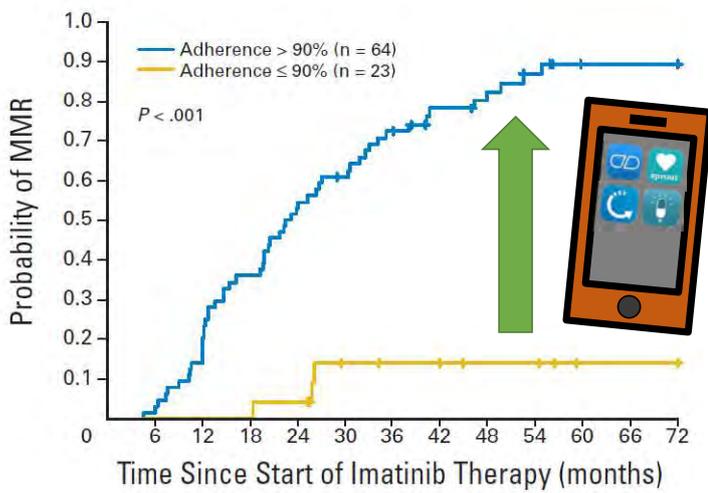
## Absetzen der TKI-Therapie

- PatientInnen mit tiefer molekularer Remission (MR<sup>4</sup>): Auslassversuch ca. 1/3 aller Patienten gelingt dauerhaftes Absetzen
- Umso wahrscheinlicher erfolgreich, je länger MR<sup>4</sup> bestand
- Unter 2. Generation TKI häufiger MR<sup>4</sup>
- Entzugserscheinungen möglich (ca. 30%)  
Knochen-,  
Gelenk-,  
Muskelschmerzen



40

# Adhärenz der TKI-Therapie



Adhärenz grundsätzlich gut (meist > 90%)  
Bei Nilotinib etwas höheres Risiko für Nonadhärenz im Vergleich zu Dasatinib

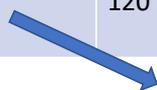
Marin et al. J Clin Oncol 2010, 28(14):2381  
Santoleri et al. Curr Med Res Opin 2021, 37(3):477  
Boons et al. Eur J Clin Pharmacol 2020, 76: 1213

41

# Interaktionen sind häufig!

Dasatinib-Monotherapie in der chronischen Phase Ph+ CML  
(Erst- oder Zweitlinie)

Substanz	Dosierung	Applikationsweg	Wann?	Zyklus?
Dasatinib	100 mg (Tab.) bzw. 120 mg (Susp.)	p.o.	täglich morgens oder abends (immer gleich!)	kontinuierlich



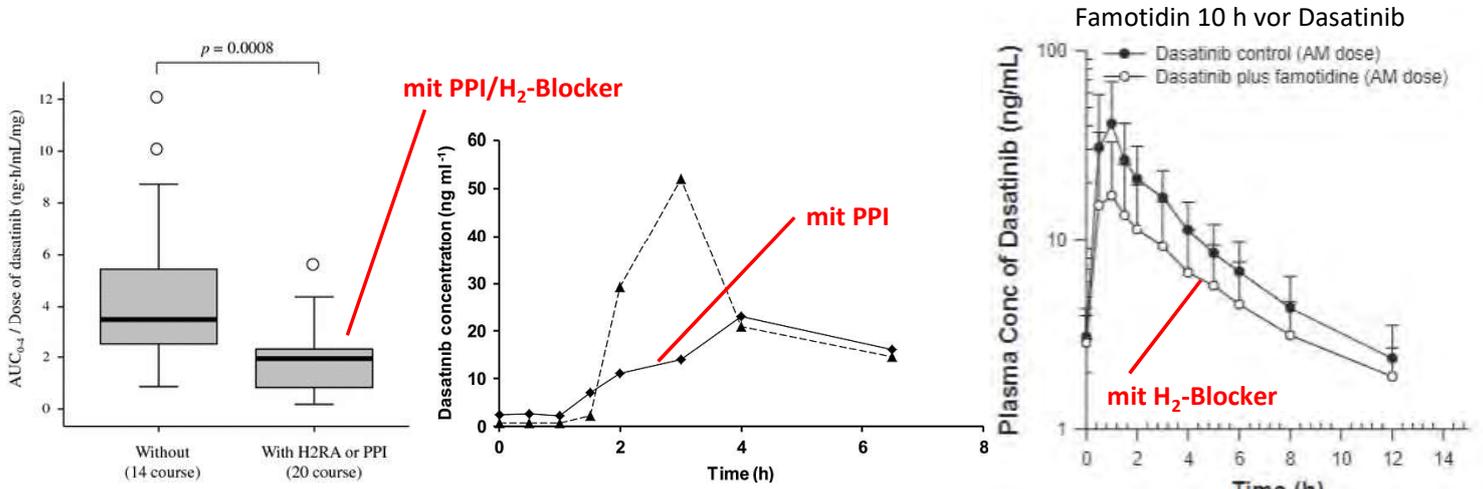
**Resorption abhängig vom Magen pH**

- H<sub>2</sub>-Antagonisten
- PPI
- Antazida?

42

# Beeinflussung des Magen pH-Wertes

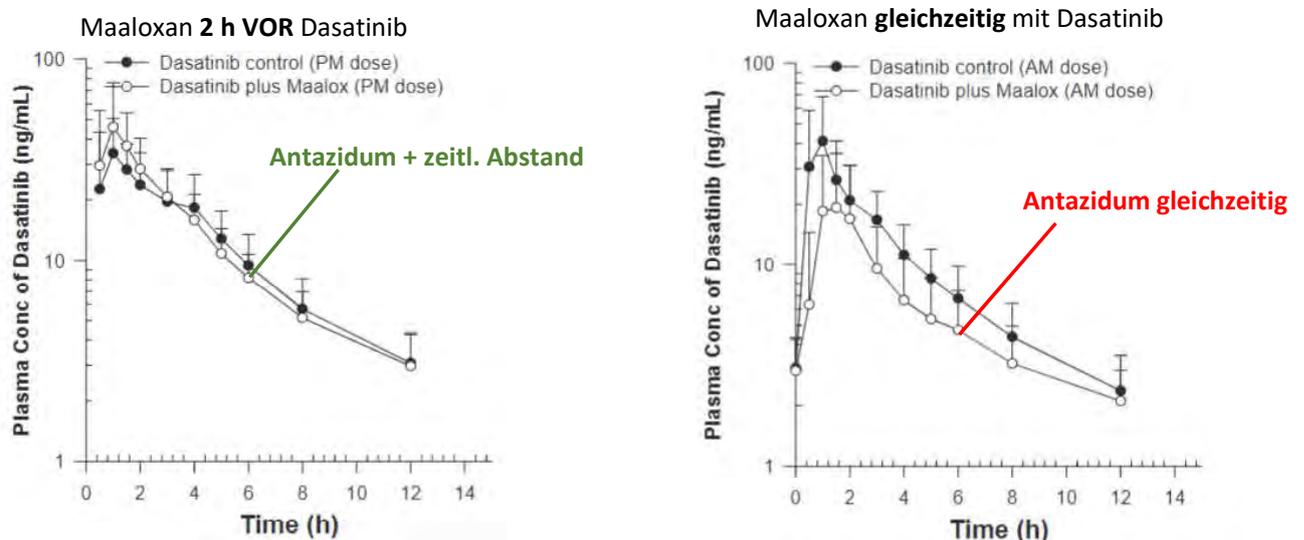
## Bioverfügbarkeit von Dasatinib in Gegenwart von H<sub>2</sub>-Blocker/PPI



Takahashi et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2012, 69(4):999-1004  
 Pape et al. BJCP 2016, 81(6):1195-1196  
 Eley et al. J Clin Pharm 2009, 49:700-709

# Beeinflussung des Magen pH-Wertes

## Bioverfügbarkeit von Dasatinib in Gegenwart eines Antazidums



Eley et al. J Clin Pharm 2009, 49:700-709

# Interaktion mit PPI/H<sub>2</sub>-Blocker häufig

Zielstruktur	Substanzname	Abnahme AUC um x%
bcr-abl	Bosutinib	74 %
	Dasatinib	43 bis 56 %
	Nilotinib	27 bis 34 %
Brutontyrosinkinase	Acalabrutinib	43 %
CDK4/6	Palbociclib	62 % (nüchtern)
		13 % (mit Nahrung)
EGFR	Erlotinib	46 %
	Gefitinib	47 %
	Lapatinib	27 %
	Neratinib	70 %
EML4-ALK	Ceritinib	76 %
Hedgehog-Signalweg	Sonidegib	34 %
VEGFR	Pazopanib	36 bis 40 %
...	...	...

PPI	H2-Blocker	Antazida
Wirkung: Stark und lang → pH 4-5 12 bis 16 Std.	Wirkung: moderat → pH 4 6 bis 8 Std.	Wirkung: schwach und kurz → pH 3-5 1 bis 2 Std.
Einnahme- abstand: Nicht möglich PPI vermeiden !	Einnahme: 2h vor und 10h nach H2 Blocker	Einnahme: 2h vor und 4h nach Antazidum

Lipp, MMP 2020 43(9):340

45

# Interaktionen sind häufig!

## Dasatinib-Monotherapie in der chronischen Phase Ph+ CML (Erst- oder Zweitlinie)

Substanz	Dosierung	Applikationsweg	Wann?	Zyklus?
Dasatinib	100 mg (Tab.) bzw. 120 mg (Susp.)	p.o.	täglich morgens oder abends (immer gleich!)	kontinuierlich

### Substrat von CYP3A4

- Dexamethason verringert AUC um 25%
- Clarithromycin
- Grapefruitsaft

### Resorption abhängig vom Magen pH

- H<sub>2</sub>-Antagonisten
- PPI
- Antazida?

46

## Interaktion via CYP-Enzyme noch häufiger !

### AUC > 2-fach erhöht (in Gegenwart eines starken CYP3A Inhibitors)

Ibrutinib (x 29), Everolimus (x 15), Midostaurin (x 10), **Bosutinib (x 8)**, Cobimetinib (x 7), Venetoclax (x 6-8), Acalabrutinib (x 5), Larotrectinib (x 4), **Dasatinib (x 5)**, Lapatinib (x 4), Neratinib (x 4), Zanubrutinib (x 4), **Ribociclib (x 3)**, Olaparib (x 3), **Nilotinib (x 3)**, Ceritinib (x 3), Abemaciclib (x 3), Erlotinib (x 2), Temsirolimus, Axitinib (x 2), Brigatinib (x 2), Gilterinib (x 2), Crizotinib (x 2)

## Interaktion via CYP-Enzyme noch häufiger !

### AUC > 50 % verringert (durch starken CYP3A Induktor)

Midostaurin (96 %), **Bosutinib (94 %)**, Ibrutinib (90 %), Ribociclib (89 %), Zanubrutinib (> 90 %), Palbociclib (85 %), Lorlatinib (85 %), Crizotinib (82 %), Cobimetinib (83 %), Cefitinib (83 %), **Dasatinib (82 %)**, Larotrectinib (81 %), **Nilotinib (80 %)**, Olaparib (87 %), Sonidegib (72 %), Axitinib (72 %), Osimertinib (78 %), Cabozantinib (77 %), Alectinib, Lapatinib (72 %), Ceritinib (70 %), **Imatinib (74 %)**, Ruxolitinib (71 %), Venetoclax (71 %), Everolimus, **Ponatinib (62 %)**, Erlotinib, (33-71 %), Gilterinib (70 %), Temsirolimus, Nintedanib (50 %)

# New hormonal agents

nichtsteroidale Antiandrogene (1. Generation: Bicalutamid)

➔ hemmen an unterschiedlichen Stellen die Transkription von androgenabhängigen Genen

- Enzalutamid  
(breitestes Einsatzgebiet)
- Apalutamid
- Darolutamid  
(nur fortgeschritten, kastrationsresistent, ohne Metastasen)

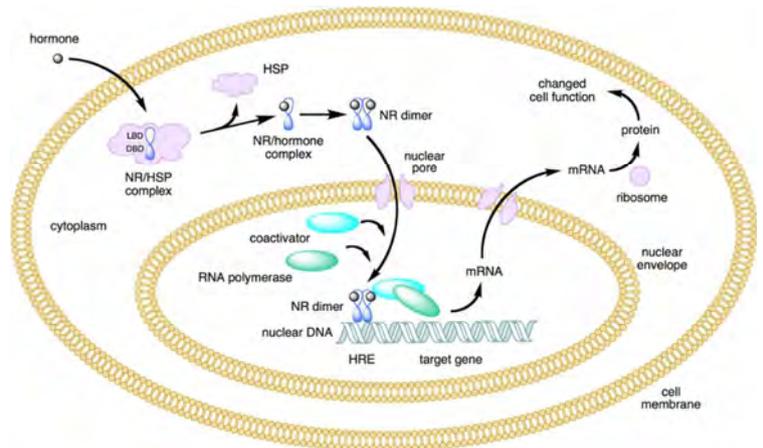


Abbildung: Von Boghog2 - Made by Boghog2, Gemeinfrei,  
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2375278>

49

# Enzalutamid

Lange Halbwertszeit von ca. 6 Tagen → *steady state* nach 1 Monat

**Starker CYP3A-Induktor**

Midazolam AUC um 86% ↑

**Moderater Induktor von CYP2C9 und CYP2C19**

Omeprazol AUC um 70% ↓



**Klinisch relevante Interaktionen häufig!**

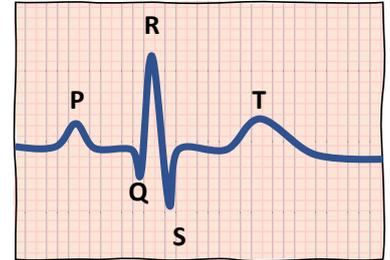
Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Makrolide, Trizyklische Antidepressiva, Opiode, SSRI, Neuroleptika, Statine, Benzodiazepine ....

50

# Enzalutamid

## Sehr häufige Nebenwirkungen

Hypertonie  
Frakturen, Stürze  
Asthenie  
Fatigue



QT-Zeit kann durch Unterdrückung der Androgenproduktion verlängert sein

Hautreaktionen, Ödeme (Pharynx, Lippen, Zunge, Gesicht)

51

# Weitere Substanzen bei Prostata-Ca

## Apalutamid

starker CYP3A4- und CYP2C9-Induktor

## Darolutamid

schwacher CYP3A4-Induktor → keine relevanten Interaktionen

## Olaparib (PARP-Inhibitor)

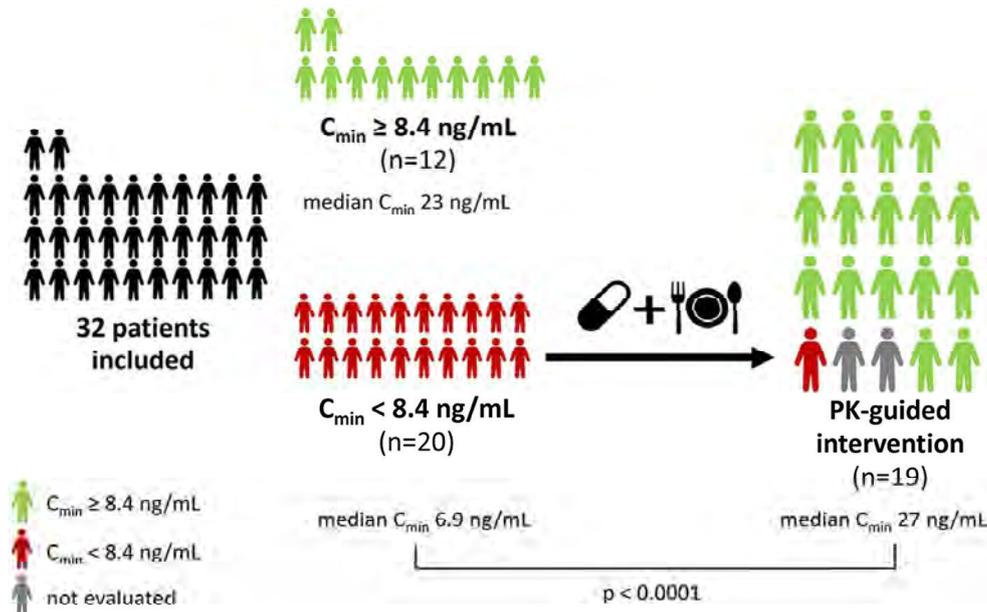
teratogen; Häufig: Anämie, Fatigue, Erbrechen/Übelkeit, Neutropenie

## Abirateronacetat

Ausgeprägte Interaktion mit Nahrung: Bioverfügbarkeit ↑ ↑ ↑

52

# Beispiel Abirateronacetat: PK guided intervention

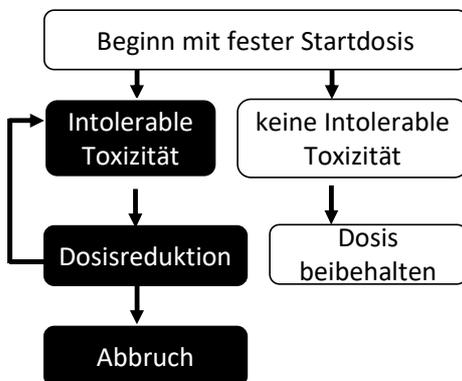


Groenland et al. Eur J Cancer 2020, 130:32

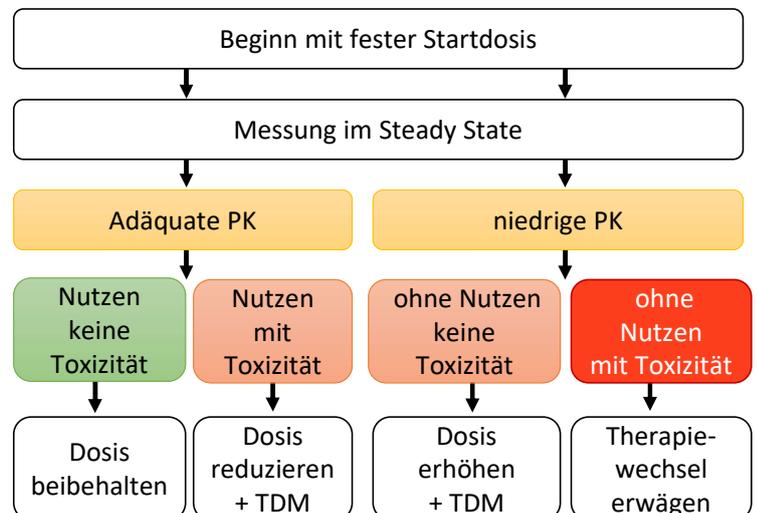
53

# Dosisindividualisierung oraler Krebsmedikamente

## Feste Dosierung



## Individualisierte Dosierung



modifiziert nach: Verheijen et al. CPT, 2017 102(5):765

54

# Dosisindividualisierung oraler Krebsmedikamente

**Table 1 Proposed TDM targets for KIs in pediatric oncology**

Drug	Molecular target	Pediatric		Adult		Outcome parameter associated with TDM target	References
		Proposed target (ng/mL)	Level of evidence <sup>a</sup>	Proposed target (ng/mL) <sup>a</sup>	Mean/median exposure (ng/mL)		
Alectinib	ALK	$C_{min} \geq 435$	D	$C_{min} \geq 435$	$C_{min} = 572$	Increased ORR	13
Ceritinib	ALK	$C_{min} \geq 871$	D	$C_{min} \geq 871$	$C_{min} = 871$	Observed exposure	13
Crizotinib	ALK	$C_{min} \geq 480$	E	$C_{min} \geq 235$	$C_{min} = 274$	Increased PFS	17
Bosutinib	Bcr-Abl	$C_{min} \geq 147$	B	$C_{min} \geq 147$	$C_{min} = 147$	Observed exposure	13
Dasatinib	Bcr-Abl	$C_{min} \geq 2.61$	B	$C_{min} \geq 2.61$	$C_{min} = 2.61$	Observed exposure	13
Imatinib	Bcr-Abl	$C_{min} \geq 1000$ (CML) $C_{min} \geq 1100$ (GIST)	B	$C_{min} \geq 1000$ (CML) $C_{min} \geq 1100$ (GIST)	$C_{min} = 1170$ (CML) $C_{min} = 1193$ (GIST)	Improved MMR, CCYR	13
Nilotinib	Bcr-Abl	$C_{min} \geq 469$	B	$C_{min} \geq 469$	$C_{min} = 1165$	Prolonged TTP	13
Ponatinib	Bcr-Abl	$C_{min} \geq 22.8$	E	$C_{min} \geq 34.2$	$C_{min} = 34.2$	Observed exposure	37,38
Afatinib	EGFR	$C_{min} \geq 14.4$	D	$C_{min} \geq 14.4$	$C_{min} = 14.4$	Observed exposure	13
Erlotinib	EGFR	$C_{min} > 500$	D	$C_{min} > 500$	$C_{min} = 1010$	Observed exposure	13
Gefitinib	EGFR	$C_{min} \geq 200$	D	$C_{min} \geq 200$	$C_{min} = 291$	Increased OS	13
Lapatinib	EGFR	$C_{min} \geq 780$	E	$C_{min} \geq 780$	$C_{min} = 780$	Observed exposure	13
Osimertinib	EGFR	$C_{min} \geq 166$	E	$C_{min} \geq 166$	$C_{min} = 166$	Observed exposure	13

Janssen et al. CPT, 2020 108(3):494

55

# Dosisindividualisierung oraler Krebsmedikamente

Osimertinib	EGFR	$C_{min} \geq 166$	E	$C_{min} \geq 166$	$C_{min} = 166$	Observed exposure	13
Axitinib	VEGFR	$C_{min} > 5$	D	$C_{min} > 5$	$C_{min} \geq 5$	Increased OS	13
Cabozantinib	VEGFR	$C_{min} \geq 1125$	C	$C_{min} \geq 1125$	$C_{min} = 1380$	Observed exposure	13
Lenvatinib	VEGFR	$C_{min} \geq 51.5$	C	$C_{min} \geq 51.5$	$C_{min} = 51.5$	Observed exposure	13
Nintedanib	VEGFR	$C_{min} \geq 13.1$	C	$C_{min} \geq 13.1$	$C_{min} = 13.1$	Observed exposure	13
Pazopanib	VEGFR	$C_{min} \geq 20000$	B	$C_{min} \geq 20000$	$C_{min} = 24000$	Increased PFS	13
Regorafenib	VEGFR	$C_{min} \geq 1400$	C	$C_{min} \geq 1400$	$C_{min} = 1400$	Observed exposure	13
Sorafenib	VEGFR	$C_{min} > 3890$	C	$C_{min} > 3750$	$C_{min} = 3750$	Observed exposure	67
Sunitinib <sup>a</sup>	VEGFR	$C_{min} \geq 50$ (4-2)	B	$C_{min} \geq 50$ (4-2)	$C_{min} = 51.6$	Increased OS	13
Vandetanib	VEGFR	$C_{min} \geq 730$	C	$C_{min} \geq 795$	$C_{min} = 795$	Observed exposure	75,76
Dabrafenib <sup>a</sup>	BRAF	$C_{min} \geq 99.6$	E	$C_{min} \geq 99.6$	$C_{min} = 99.6$	Observed exposure	13
Vemurafenib	BRAF	$C_{min} > 42000$	B	$C_{min} > 42000$	$C_{min} = 39000$	Increased PFS	13
Cobimetinib	BRAF	$C_{min} \geq 127$	E	$C_{min} \geq 127$	$C_{min} = 127$	Observed exposure	13
Trametinib	BRAF	$C_{min} \geq 10.6$	D	$C_{min} \geq 10.6$	$C_{min} = 12.1$	Increased PFS	13
Everolimus	mTOR	$C_{min} \geq 10.0$	B	$C_{min} \geq 10.0$	$C_{min} = 13.2$	Increased PFS	13
Ibrutinib	Btk	$C_{min} \geq 680$	E	$C_{min} \geq 680$	$C_{min} = 680$	Observed exposure	13
Idelalisib	PI3K $\delta$	$C_{min} \geq 318$	E	$C_{min} \geq 318$	$C_{min} = 318$	Observed exposure	13
Palbociclib	CDK4/6	$C_{min} \geq 61$	E	$C_{min} \geq 61$	$C_{min} = 61$	Observed exposure	13

Janssen et al. CPT, 2020 108(3):494

56

# Take-Home-Message

Patient:Innen mit oraler Anti-Tumorthherapie sind eine Hochrisikopopulation für Medikationsfehler!



Diese Population profitiert **enorm** von pharmazeutischen Dienstleistungen und Interventionen

Relevante Interaktionen sind häufig!

Schwere Nebenwirkungen nicht seltener als bei "klassischen" Chemotherapien!

Patient:Innen mit oraler Anti-Tumorthherapie **intensiv** betreuen!

57

## Die AMBORA Studie

### The Randomized AMBORA Trial: Impact of Pharmacological/Pharmaceutical Care on Medication Safety and Patient-Reported Outcomes During Treatment With New Oral Anticancer Agents

Pauline Dürr<sup>1,2</sup>; Katja Schlichtig<sup>2,3</sup>; Carolin Kelz<sup>2,3</sup>; Birgit Deutsch, MD<sup>2,3</sup>; Renke Maas, MD<sup>2,3</sup>; Michael J. Eckart, MD<sup>4</sup>; Jochen Wilke, MD<sup>5</sup>; Harald Wagner, MD<sup>5</sup>; Kerstin Wolff, MD<sup>2,6</sup>; Caroline Preuß, MD<sup>2,7</sup>; Valeska Brückl, MD<sup>2,8</sup>; Norbert Meidenbauer, MD<sup>2,8</sup>; Christian Staerk, PhD<sup>9</sup>; Andreas Mayr, PhD<sup>9</sup>; Rainer Fietkau, MD<sup>2,10</sup>; Peter J. Goebell, MD<sup>2,11</sup>; Frank Kunath, MD<sup>2,11</sup>; Matthias W. Beckmann, MD<sup>2,7</sup>; Andreas Mackensen, MD<sup>2,8</sup>; Markus F. Neurath, MD<sup>2,6</sup>; Marianne Pavel, MD<sup>2,6</sup>; Frank Dörje, PhD, MBA<sup>1,2</sup>; and Martin F. Fromm, MD<sup>2,3</sup>

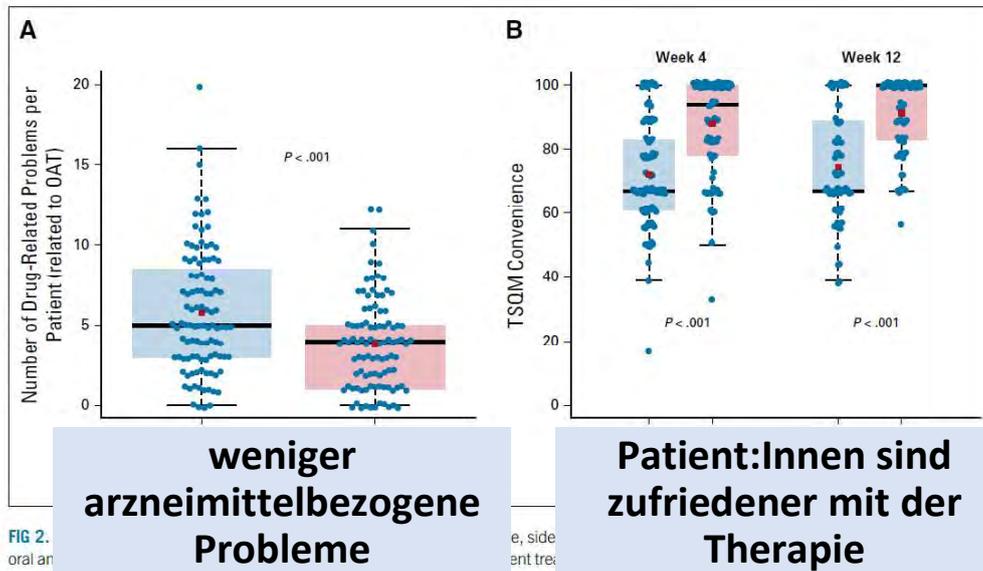
#### Ziel

Generierung von Daten zur Häufigkeit, Ursache und Auswirkungen von Medikationsfehlern in Patienten, die neu auf ein orales Krebsmedikament eingestellt werden.

#### Ablauf

- Randomisierung strat. nach Wirkstoff (1:1)
- Interventionsgruppe erhielt Strukturierte Beratung und Medikationsanalyse (Medication Reconciliation) in Woche 0, 1, 4 und 12
- Dauer: 12 Wochen
- Alle "neuen" oralen Tumormedikamente seit 2001

# Die AMBORA Studie: Primäre Endpunkte



**FIG 2.** Box plot of the number of drug-related problems per patient (related to oral anticancer therapy) and patient satisfaction (TSQM Convenience) at baseline, week 4, and week 12. Box plot: blue box, data for individual patients with random jittering for better graphical representation; red square, mean. OAT, oral anticancer therapy; TSQM, Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication.

Dürr et al. J Clin Oncol 2021, 39(18):1983

59

# Die AMBORA Studie: Kombiniertes Endpunkt

Höhere Wahrscheinlichkeit  
keine(n) ...

... schwere UAW

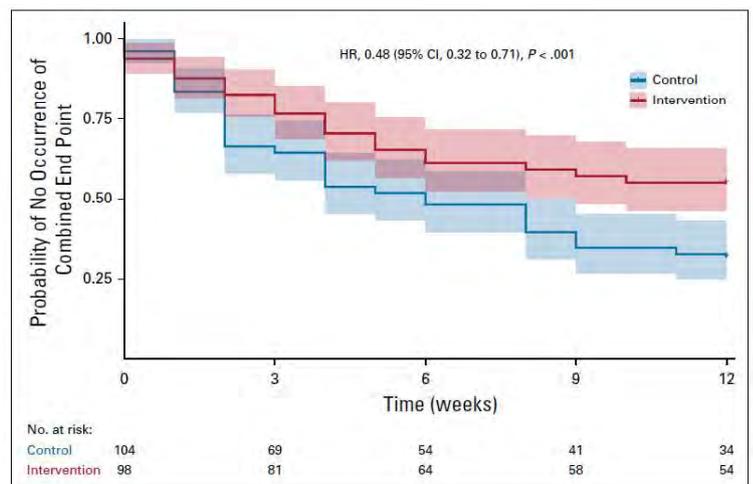
(CTCAE Grad 3 oder größer)

... Therapieabbruch

... ungeplante Klinikaufenthalte

... Tod

... zu erleben



**FIG 4.** Kaplan-Meier curves for the combined end point of severe side effects (Common Terminology Criteria for Adverse Events  $\geq 3$ ), treatment discontinuation, unscheduled hospitalization, and death between week 0 and week 12; shaded areas represent 95% CIs. As the event treatment discontinuation is part of this combined end point, no censoring is present in this case. HR, hazard ratio.

Dürr et al. J Clin Oncol 2021, 39(18):1983

60

Therapiepläne sind mitunter komplex

➔ Beispiel IRD Schema bei multiplen Myelom

Substanz	Dosierung	Applikationsweg	Wann?	Zyklus?
Ixazomib	4 mg	p.o.	Tag 1, 8 und 15	Wdh. an Tag 28
Lenalidomid	25 mg	p.o.	Tag 1 bis 21	Wdh. an Tag 28
Dexamethason	40 mg	p.o.	Tag 1, 8, 15, 22	Wdh. an Tag 28
Cotrimoxazol	960 mg	p.o.	Mo, Mi, Fr 1-0-1	
ASS	100 mg	p.o.	täglich 1-0-0	
Aciclovir	400 mg	p.o.	täglich 1-0-0	

Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al.: Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 374:1621-1634, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa

61

## Informationsmaterial nutzen!



62

# Informationsmaterial nutzen!

Dexamethason (40 mg)	Dexamethason Tabletten je nach Angabe Ihres Arztes einmal täglich (bevorzugt am Morgen) oder mehrmals täglich mit oder kurz nach einer Mahlzeit einnehmen.
Ninlaro (4 mg)	Ninlaro Kapseln an den vorgesehenen Behandlungstagen einmal täglich eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit einnehmen.
Revlimid (25 mg)	Revlimid Kapseln an den vorgesehenen Behandlungstagen einmal täglich (bevorzugt am Abend) mit oder ohne Mahlzeit einnehmen.

Datum	Uhrzeit	Medikament	✓	Befinden:	Nebenwirkung:
Do., 10.03.	07:00	1 x Dexamethason (40,0 mg)	<input type="checkbox"/>		A B C D E
	10:00	1 x Ninlaro (4,0 mg)	<input type="checkbox"/>		
	20:00	1 x Revlimid (25,0 mg)	<input type="checkbox"/>		
Fr., 11.03.	20:00	1 x Revlimid (25,0 mg)	<input type="checkbox"/>		A B C D E
Sa., 12.03.	20:00	1 x Revlimid (25,0 mg)	<input type="checkbox"/>		A B C D E

OraliDatenbank der DGOP; <https://www.esop-oralia.eu>

63

## Bei der Abgabe ...

Wenn möglich neben Patient/Patientin selbst auch das direkte Umfeld / Angehörige (!) involvieren

Besonderheiten erklären und schriftlich (!) mitgeben

- Einnahmezeitpunkt?
- Einnahme jeden Tag?
- Einnahme über den Tag verteilt oder als Einmaldosis?
- Nüchtern oder zu den Mahlzeiten?
- Tabletten nicht zerkleinern, kauen oder lutschen



**Oralia Datenbank**  
<https://esop-oralia.eu/>

64

# Handhabung oraler Krebsmedikamente zu Hause

- **Aufbewahrung:** Temperatur, Licht, Zugriff → im Blister lassen
- Angehörige sollten bei der **Beseitigung** von Erbrochenem und beim Umgang mit Ausscheidungen Einmalhandschuhe tragen
- kontaminierte Kleidung **separat waschen** (Vorsichtsmaßnahme)
- Nach der Einnahme: **Händewaschen**
- Tabletten teilen / Kapseln öffnen?
- **Entsorgung** über...  
... den Hausmüll? ...Toilette? ... Sondermüll? → Apotheke
- Ansprechpartner in **Notfällen** (versehentliche Überdosierung, Nebenwirkungen, ...)

65

## nützliche Beratungshinweise in der oralen Tumorthherapie

- Einnahmehinweise
- Wie umgehen mit vergessener Einnahme
- Erbrechen nach Einnahme
- vollständiger Medikationsplan
- Erläuterung des Medikationsplans
- Umgang mit UAW, red Flags
- Ernährungshinweise

- Erklärung, warum korrekte Anwendung wichtig ist
- Verabreden, wie die orale Tumorthherapie in den Alltag integriert werden kann
- Perspektive des Patienten auf seine orale Tumorthherapie
- Alle Ärzte über alle Präparate informieren

## pDL „Pharmazeutische Betreuung bei oraler Antitumorthherapie“

Arzneimittelinteraktionen  
(Pseudo-)Doppelmedikation  
ungeeignetes Dosierungsintervall  
Einnahmezeitpunkte  
Nebenwirkungen  
Therapietreue  
Anwendungsprobleme  
Nahrungsmittelinteraktionen  
ungeeignete Darreichungsform



© ABDA

Erweiterte **Medikationsberatung** bei Polymedikation unter Berücksichtigung der Besonderheiten der oralen Antitumorthherapie plus semistrukturiertes **Folgegespräch**