



Bericht von der vierten Oralia-Fachtagung

Von Dorothee Dartsch, Hamburg, und Tilman Schöning, Heidelberg

Am 9. September fand in Düsseldorf der 4. Oralia-Fachtag statt. Seit 2014 veranstaltet die DGOP diese aus dem NZW-Süd hervorgegangene Kongressveranstaltung und möchte damit einerseits den Apothekerinnen und Apothekern Unterstützung bieten, die sich in das Thema der oralen Krebstherapie neu einarbeiten wollen, andererseits den schon erfahreneren Kolleginnen und Kollegen ermöglichen, ihr Wissen zu erweitern und sich untereinander auszutauschen. Die DGOP nimmt sich seit nunmehr fast zehn Jahren in besonderer Weise des Themas der oralen Krebstherapie an, weil sie dessen Bedeutung – sowohl für die Versorgung der Krebspatienten als auch für die Rolle der öffentlichen Apotheke – erkannt hat.

Einer Erhebung des DAPI zufolge wurden in Deutschland im Jahr 2014 zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen 642.614 Packungen mit Tabletten zur Krebsbehandlung (im Weiteren „Oralia“ genannt) verordnet und in Apotheken abgegeben. Hinzu kommt die unbekannte Zahl von Oralia für Privatversicherte. Anders als Parenteralia zur Krebstherapie ist die Abgabe in jeder öffentlichen Apotheke möglich, nicht nur in solchen, die Zytostatika herstellen. Im Mittel hat also jede öffentliche Apotheke in 2014 über 30 Oralia-Packungen abgegeben – und die Tendenz ist steigend: jährlich etwa um 12%.

Aus mehreren Gründen ist es wichtig, diese Patienten umfassend zu beraten. Das Ergebnis der onkologischen Therapie hängt entscheidend von der Adhärenz ab. So bedeutet eine Adhärenz von 90% in der Therapie der chronisch myeloischen Leukämie mit Imatinib eine 90%ige Chance auf eine molekulare Remission. Liegt die Adhärenz unter 90%, wird die Remission nur von 15% der Patienten erreicht¹. In der oralen Therapie liegt die Adhärenz vollständig in der Hand

1 D Marin et al.: Adherence Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Achieve Complete Cytogenetic Responses on Imatinib. *J Clin Oncol* 2010; 28:2381-8

der Patienten, die daher willens und fähig sein müssen, ihre Krebstherapie genau nach Einnahmeplan durchzuführen.

Die Hürden hierfür sind nicht gering. Damit der Patient *willens* ist, seine Therapie planmäßig durchzuführen, muss er sowohl vom Nutzen überzeugt sein, als auch davon, dass Nebenwirkungen vorgebeugt werden kann oder sie zumindest so früh erkannt werden können, dass seine Lebensqualität dadurch nicht gravierend eingeschränkt wird.

Damit er *fähig* ist, seine Oralia richtig anzuwenden, braucht er u.U. individuelle Hilfen wie Einnahmepläne mit Kalendarium oder schriftliche Hinweise und Erläuterungen.

„Selbstwirksamkeit“ (engl. Self-efficacy) ist in diesem Zusammenhang ein wichtiges Schlagwort. Patienten, die überzeugt sind, ihre Erkrankung und Therapie „im Griff“ zu haben und auch auf ungewöhnliche Situationen angemessen reagieren zu können, und Patienten, die mit den notwendigen Hilfsmitteln ausgestattet sind,



sind adhärenter. Beratung durch kompetente Vertrauenspersonen sind ein wichtiges Element der Selbstwirksamkeit. Das ist natürlich vor allem der Onkologe, aber den und sein Praxisteam bekommt ein Oralia-Patient viel seltener zu Gesicht als ein Parenteralia-Patient. Darum ist der Apotheker in der öffentlichen Apotheke durch seine Beratungstätigkeit ein so wichtiger Partner des Patienten in der oralen Krebstherapie.

Das Programm der 4. Oralia-Fachtagung spannte deshalb den Bogen von einer Erhebung des aktuellen Standes der Oralia-Beratung in öffentlichen Apotheken in Deutschland über die Erfolgsfaktoren für die Adhärenz aus Patientensicht, die Beratung zur Supportivtherapie, die Herstellung von Rezepturen aus oralen Krebsmedikamenten, Gelingensbedingungen für die Zusammenarbeit mit dem behandelnden Onkologen bis zum Umgang mit der Oralia-Datenbank der DGOP als Medium zur Unterstützung der Beratung. Workshops zur Kommunikation, zu Interaktionen, zur Arzneimittelinformation und zur praktischen Anwendung der Datenbank rundeten die Vorträge ab.

Dr. Tilman Schöning, Vizepräsident der DGOP, begrüßte die Teilnehmenden mit dem Hinweis auf die enorme Herausforderung für Apotheken durch eine rasant steigende

Anzahl an Behandlungsmöglichkeiten mit oralen Tumortherapeutika, insbesondere der Apotheken ohne Spezialisierung im Bereich der Onkologie. Er wies dabei auf den Auftrag der DGOP hin, die notwendigen Voraussetzungen zu schaffen, dass Krebspatienten in Deutschland möglichst flächendeckend optimal und umfassend pharmazeutisch betreut und beraten werden können. Dieser Auftrag sei auch im Leitbild der Gesellschaft verinnerlicht. Bewusst habe man sich in diesem Jahr für einen Wechsel des Veranstaltungsortes entschieden. Fort- und Weiterbildung stelle die Grundvoraussetzung für die formulierten Ziele dar und bedürfe neuer Ansätze und Konzepte, um mehr Kolleginnen und Kollegen vor Ort zu erreichen. Neben einer noch stärkeren regionalen Vernetzung würden hier die Möglichkeiten von Online-Seminaren, sowie regionalen Fortbildungsangeboten unverzichtbar werden.

Lutz Engelen, Präsident der Apothekerkammer Nordrhein hob in seinem Grußwort ebenfalls die Bedeutung der Beratung in der Apotheke hervor: „Wir Apotheker müssen die wirklich große Verantwortung und Herausforderung annehmen, diese Patienten mit viel Empathie und hohem Sachverstand so zu beraten, dass sie therapietreu bleiben.“ Ihm waren besonders die umfangreichen Nebenwirkungen wichtig, die nicht nur zahlreich und belastend sind,

sondern sich bei Onkologika auch bereits in therapeutischer Dosierung häufig manifestierten und dann die Adhärenz gefährdeten. Hierin unterschieden sich Onkologika von Blutdrucksenkern oder Antidiabetika. Im Skandal um den Bottroper Apotheker, der Zytostatika-Zubereitungen gestreckt und damit die Patientinnen und Patienten möglicherweise um Lebenszeit und Lebensqualität sowie die Krankenkassen um mehrere Millionen Euro betrogen haben soll, sprach Engelen allen Betroffenen sein tief empfundenes Mitgefühl aus. Ein solches Verhalten sei „eklig, abscheulich und heilberuflich völlig unverständlich“, so Engelen. Dieser Einzelfall habe einen großen Schaden für den Berufsstand bewirkt. Dass „mehr Aufsicht“ gefordert werde, sei verständlich. Auch wenn sie gegen einen so hohen Grad an krimineller Energie nach Einschätzung von Engelen wahrscheinlich unwirksam sei, müsse man dennoch die Leistungsfähigkeit der dezentralen Aufsichtsstrukturen neu überdenken.

Der 26. NZW-Hamburg wird vom 26.–28. Januar 2018 wie gewohnt in Hamburg-Harburg stattfinden. Mit mehr als 60 Programmpunkten – in Vorträgen, Workshops und Zertifikatskursen – und der Industrieausstellung an drei Kongresstagen sollte dieser Termin bereits jetzt im Kalender jedes Apothekers vermerkt sein.

Beratung zur Oralen Krebstherapie in der öffentlichen Apotheke – Alles paletti?

Referentin Dorothee Dartsch, Hamburg¹

Die Oralia-Initiative der DGOP hat auch im europäischen Ausland Interesse geweckt. Daher wurde 2014 das Projekt „EPIC“ (Empowering pharmacists to improve health care for oral chemotherapy patients) erfolgreich bei der EU beantragt, in dem die beiden Elemente der Initiative – Schulung und Datenbank – in einem Best Practice-Ansatz auf Estland und Slovenien übertragen werden. Auf der Grundlage der Ergebnisse stehen sie später auch anderen Ländern für die Implementierung zur Verfügung.

In der ersten Hälfte der Projektzeit fand u.a. eine Umfrage statt, die den Status quo der Beratung zur oralen Krebstherapie in öffentlichen Apotheken sowie die Bekanntheit der Schulungen und der Datenbank und die Zufriedenheit damit erfasste.

Der Fragebogen deckte die berufliche Umgebung, die Beratung zu onkologischen Oralia, einige Wissensfragen auf diesem Gebiet, Fragen zur Selbsteinschätzung in der Oralia-Beratung und Fragen zur DGOP-Schulung und zur DGOP-Oralia-Datenbank ab. Er wurde u.a. an rund 11.500 öffentliche Apotheken in Deutschland verschickt. Etwas über 400 Fragebögen wurden ausgefüllt zurückgeschickt und ausgewertet. Hinsichtlich wichtiger Kenngrößen wie Stadt-Land-Verteilung, Anteil der Apotheken mit Zyto-Herstellung sowie Zahl der täglich belieferten Rezepte kann die Stichprobe als repräsentativ eingestuft werden.

Wir wollten in der Umfrage wissen, ob onkologische Oralia ein Thema für alle öffentlichen Apotheken sind oder ob dieser Markt von wenigen Apotheken versorgt wird. Es zeigte sich, dass die Abgabe oraler Krebsmedikamente fast in jeder Apotheke vorkommt: in gut der Hälfte der Apotheken sind es eine bis fünf Verordnungen pro Woche, in gut einem Drittel weniger als eine pro Woche, aber nicht Null. Einige wenige Apotheken geben deutlich mehr Oralia ab, hier könnte es sich um ‚Zyto-Apotheken‘ handeln oder solche Apotheken, die sich in der Nähe onkologischer Praxen befinden.

Auf die Frage, wann im Allgemeinen (also in allen Indikationen) beraten wird, antworteten über 80%, dass bei jeder Erstverordnung beraten werde. Bei Wiederholungsverordnungen gaben knapp zwei Drittel an, nicht bei jeder, sondern nur bei einigen zu beraten.

¹ Dieser Vortrag ist Teil des Projektes ‘664509 / EPIC’, gefördert aus dem European Union’s Health Programme (2014-2020).

Wann beraten Sie im Allgemeinen Ihre Kunden und Patienten zu deren Medikation (alle Indikationen)?

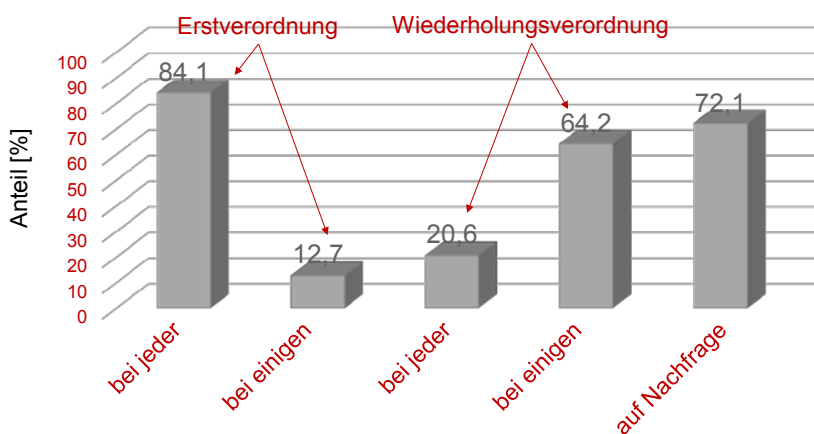


Abb. 1: Beratungsanlässe zu Arzneimitteln allgemein in der Erst- und Wiederholungsverordnung

Wie oft beraten Sie in Ihrem Alltag Patienten zur oralen Krebstherapie bei der Erstverordnung?

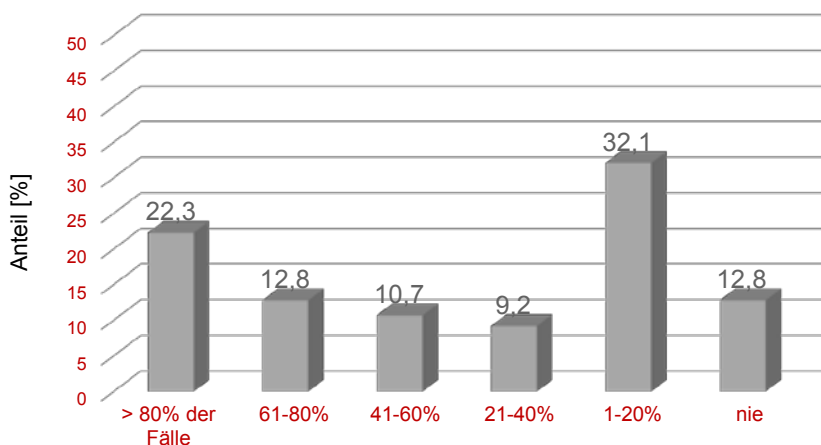


Abb. 2: Beratung zu onkologischen Oralia in der Erstverordnung

Etwa drei Viertel beraten auf Nachfrage des Patienten (Abb. 1). Bezogen auf die orale Krebstherapie sind die Quoten allerdings deutlich niedriger: Etwa ein Drittel der Antwortenden gaben an, immerhin bei mindestens 60% der Erstverordnungen eine Beratung anzubieten. Ein Drittel tut dies jedoch nur bei 1-20% der Erstverordnungen und 13% gaben an, Patienten, die erstmals orale Krebsmedikamente verordnet bekamen, gar nicht zu beraten (Abb. 2). Bei Folgeverordnungen in der oralen Krebstherapie erfolgt die Beratung noch seltener.

Woran könnte das liegen? Um den Ursachen für die offenbar verbreitete Zurückhaltung in der Beratung speziell auf diesem Indikationsgebiet nachzugehen, haben wir gefragt, wie die Kolleginnen und Kollegen sich bei der Beratung in der oralen Krebstherapie fühlen und wie sie ihr Wissen einschätzen. Hier zeigte sich, dass gut zwei Drittel der Befragten sich unsicher fühlen, wirklich zustimmen, dass sie sich sicher fühlen, konnten weniger als 10% (Abb. 3). Auch das Wissen auf den Gebieten Indikationen, Dosierungen, Einnahmezeitpunkte, Einnahme relativ zu Mahlzeiten, Maßnahmen bei vergessener Einnahme, Nebenwirkungen, Interaktionen und sichere Handhabung wurde tendenziell mit „gering“ bewertet (Abb. 4). Einige punktuelle Wissensfragen, die wir stellten und um deren „hilfsmittelfreie“ Beantwortung wir gebeten hatten, wurden jedoch eher selten wirklich falsch beantwortet (Abb. 5 A und B). Ein großer Teil gab die richtigen Antworten ein weiterer Teil gab an, sich nicht sicher zu

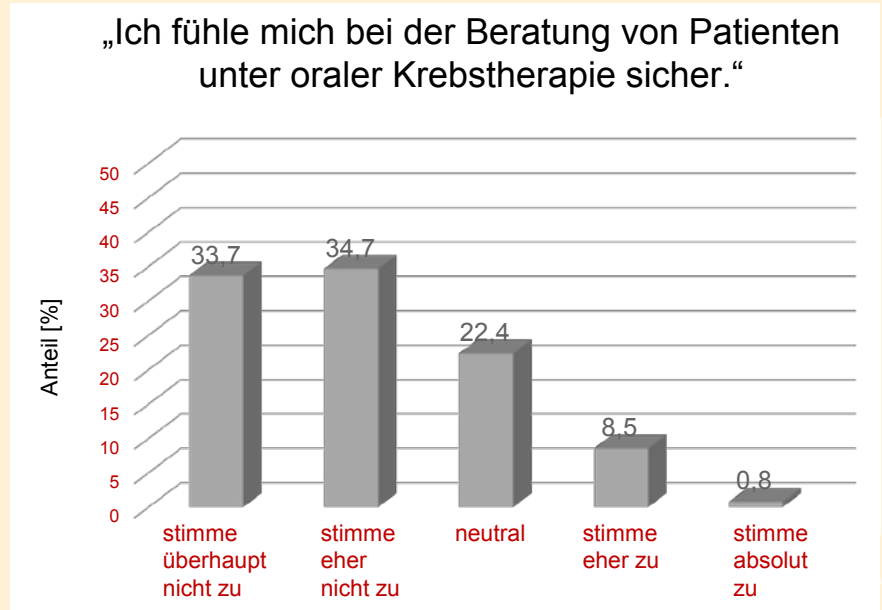


Abb. 3: Selbstsicherheit in der Beratung von Patienten mit onkologischen Oralia

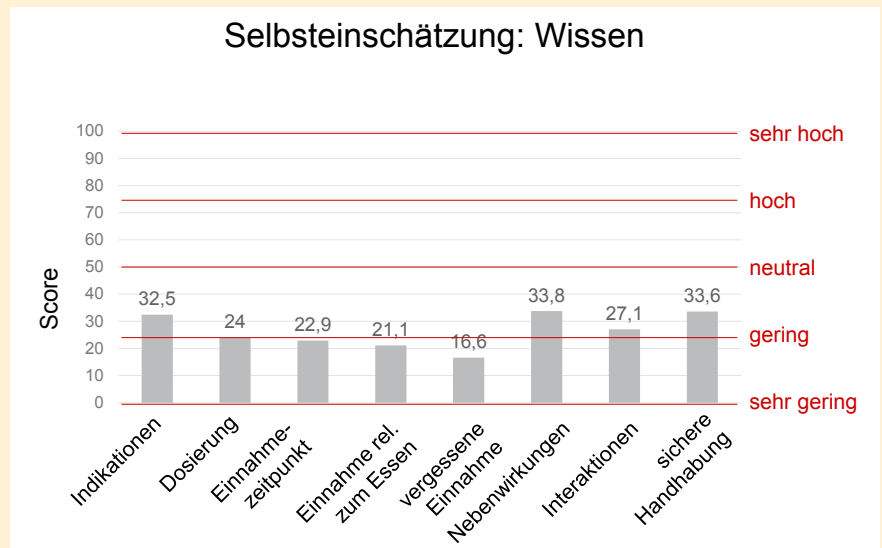


Abb. 4: Einschätzung des eigenen Wissens bezüglich definierter Beratungsinhalte

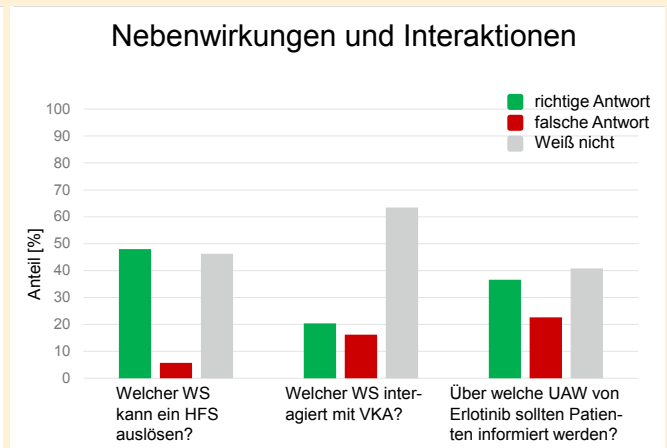
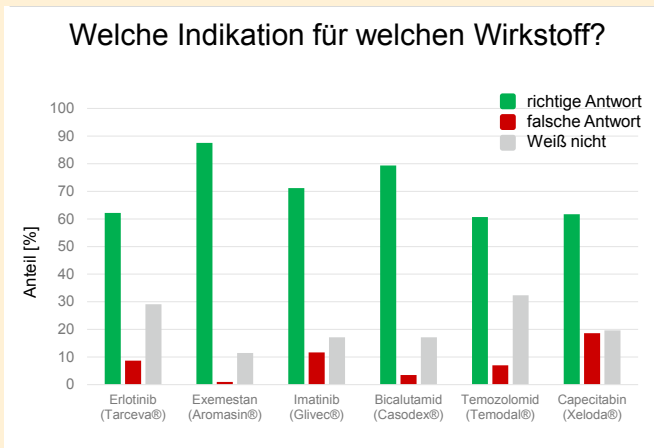


Abb. 5: Ergebnisse der Wissensabfrage hinsichtlich der Zuordnung von Wirkstoffen zu Indikationen (A) bzw. hinsichtlich Nebenwirkungen und Interaktionen (B)

sein – ein Umstand, dem im täglichen Leben schnell mit einer Recherche abgeholfen werden kann, ohne dass es zu Fehlern kommt.

Abschließend untersuchten wir die Teilnahme an Oralia-Fortbildungen, die Häufigkeit der Abgabe von Oralia und das Vorhandensein einer Zyto-Herstellung als mögliche Einflussfaktoren für die Beratungshäufigkeit in der Erst- und Folgeverordnung sowie für die Selbsteinschätzung (Abb. 6).

Die ersten beiden konnten als Einflussfaktoren bestätigt werden: Umfrageteilnehmer, die bereits eine Oralia-Schulung absolviert hatten und solche, die häufig Oralia abgeben (definiert als mindestens einmal pro Woche) gaben signifikant häufiger an, sowohl in der Erst- als auch in der Folgeverordnung zu beraten. Sie zeigten in der Selbsteinschätzung auch größeres Zutrauen zu ihrer Beratungsleistung.

Unsere Fragen zur Oralia-Schulung und -Datenbank ergaben, dass beide geschätzt werden, der Bekanntheitsgrad unter den Kolleginnen und Kollegen aber noch deutlich ausbaufähig ist (Abb. 7 A und B).

In ihrer Summe bestätigen die Ergebnisse der Umfrage, dass die Ziele der Oralia-Initiative richtig sind. Gerade auf einem so „heiklen“ Gebiet wie der Krebstherapie – mit hochwirksamen Arzneistoffen und einem hohen Risiko für Nebenwirkungen – mag es sich für manch einen als ein Wagnis anfühlen, dem Patienten dazu einen Rat zu geben. Aber auch die Entscheidung, nicht zu beraten, ist eine Entscheidung, die falsch sein und den Patienten gefährden kann.

Darum braucht es weiterhin geeignete Hilfsmittel und intensive Schulungen, die darauf ausgerichtet sind, Wissen und Kompetenzen zur oralen Krebstherapie auf- und auszubauen und auch das Selbstvertrauen zu vermitteln, dem Patienten den richtigen Rat geben zu können.

Abb. 7: Bekanntheitsgrad und Bewertung von DGOP-Oralia-Datenbank (A) und -Schulungen (B)

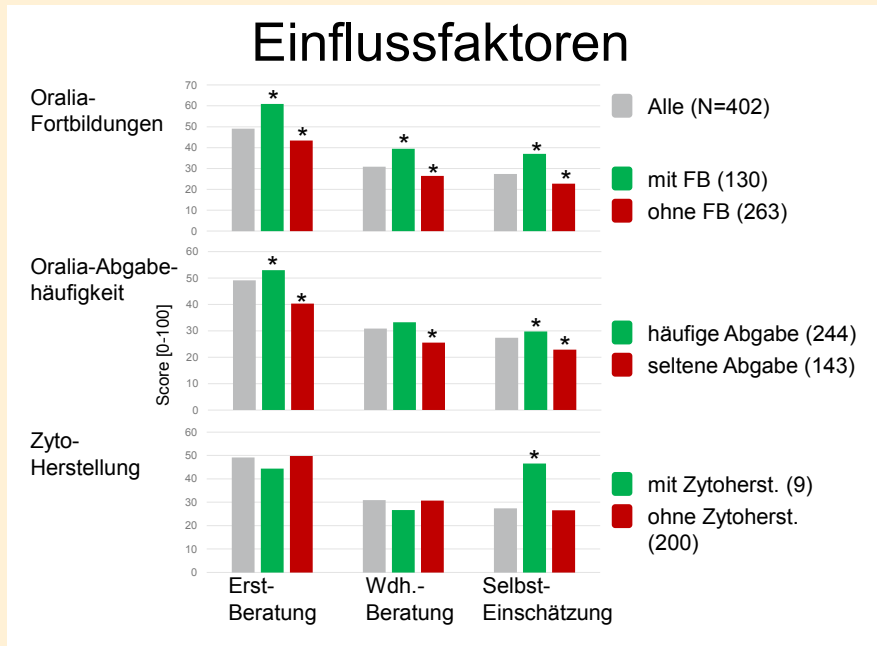
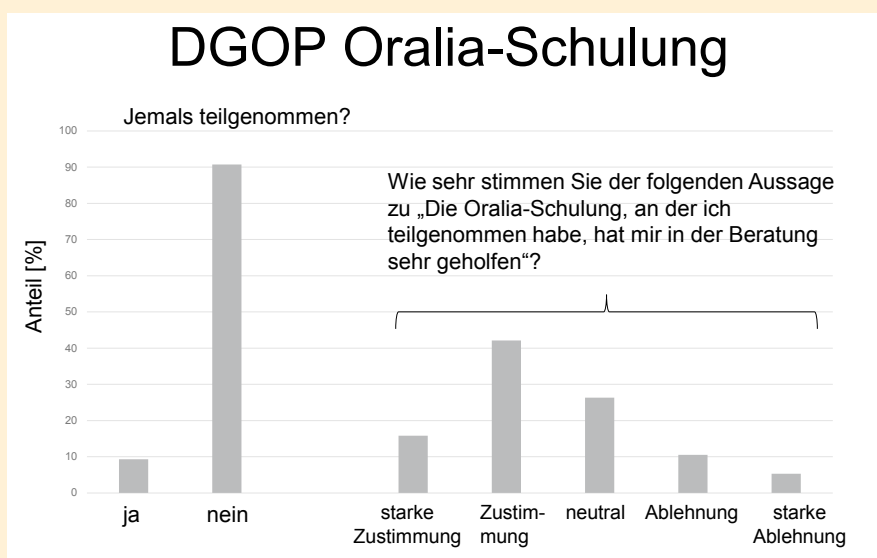
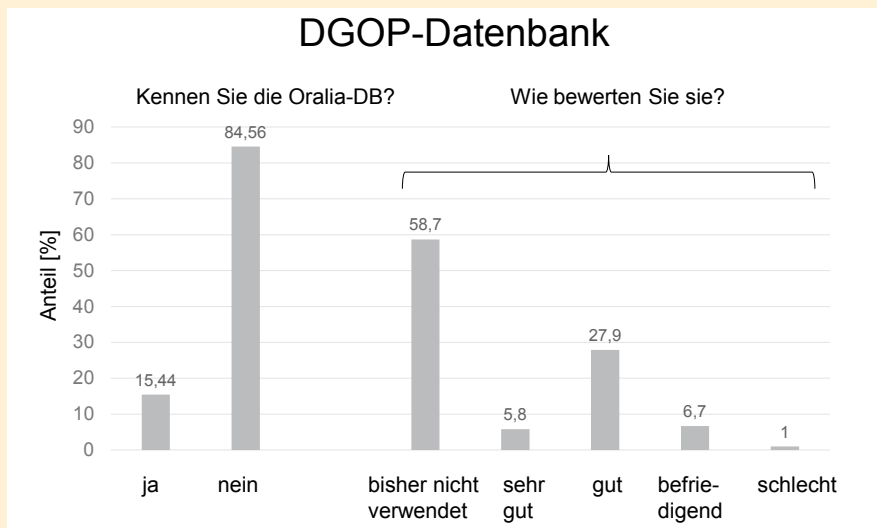


Abb. 6: Einflussfaktoren auf die Beratungshäufigkeit und Selbsteinschätzung (* signifikant)



Die Leitlinie zur Supportivtherapie – Beratungsrelevante Inhalte für ZytOralia

Referentin: Dr. Annette Freidank, Fulda

Im November 2016 wurde die S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ veröffentlicht. Sie ist als Teil des Leitlinienprogramms Onkologie ein gemeinsames Projekt der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.), der DKG (Deutschen Krebsgesellschaft e.V.) und der DKH (Deutsche Krebshilfe), in dem bisher fast 20 organspezifische Leitlinien veröffentlicht wurden. An der Erarbeitung der Leitlinie zur supportiven Therapie waren Vertreter von über 40 Fachgesellschaften beteiligt. Zehn konkrete Themen wurden bearbeitet (Abb. 1).

Thema	Anzahl der Seiten
Tumorthherapieinduzierte Anämie	32
Granulopoetische Wachstumsfaktoren	40
Antiemese	36
Tumorthherapie- induzierte Diarrhöe	30
Orale Mukositis durch systemische Tumorthherapie	35
Hauttoxizitäten	50
Periphere Neurotoxizität	32
Ossäre Komplikationen	76
Paravasate	22
Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie	115

<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>

Abb. 1: Inhalte der S3-Leitlinie supportive Maßnahmen

Der Schwerpunkt der supportiven Therapien liegt auf den unerwünschten Wirkungen der parenteralen Krebstherapie. Da Medikamente zu oralen Tumorthérapien noch nicht sehr lange auf dem Markt sind, gibt es bisher nur wenige Studien zu supportiven Maßnahmen.

► Emesis und Nausea

Obwohl für einige, schon länger verfügbare Arzneimittel wie Procarbazine eine hohe Emetogenität bekannt ist (Tab. 1), gibt es zum Einsatz der Antiemetika keine Studien.

Emetogenes Potential	Substanzen
Hoch >90%	Hexamethylmelamin, Procarbazine
Moderat <30-90%	Bosutinib, Ceritinib, Crizotinib, Cyclophosphamid, Imatinib, Lomustin, Temozolomid, Vinorelbin
Gering 10-30%	Afatinib, Alltransretinolsäure, Axatinib, Capecitabin, Dabrafenib, Everolimus, Estramustin, Etoposid, Fludarabin, Ibrutinib, Idelalisib, Lapatinib, Lenalidomid, Mercaptopurin, Nilotinib, Olaparib, Pazopanib, Ponatinib, Regorafenib, Sunitinib, Tegafur Uracil, Thalidomid, Treosulfan, Vandetanib, Vorinostat
Minimal <10%	Abarelix, Abirateron, Anagrelid, Anastrozol, Busulfan, Cabozantinib, Chlorambucil, Degarelix, Enzalutamid, Erlotinib, Exemestan, Gefitinib, Hydroxyurea, Lenvatinib, Letrozol, Melphalan, Methotrexat, Nintedanib, Pomalidomid, Ruxolitinib, Sorafenib, Tamoxifen, 6-Thioguanin, Vemurafenib, Vismodigib

Tab. 1: Emetogenes Risiko der ZytOralia

Tyrosinkinaseinhibitoren sind in der Regel nur gering (10-30%) oder minimal (<10%) emetogen, so dass hier keine Prophylaxe erfolgen muss. Eine generelle Empfehlung kann aufgrund der fehlenden Studien nicht gegeben werden. Ob und welche Prophylaxe notwendig ist, muss anhand der patientenbezogenen Risiken und dem emetogenen Risiko des Arzneimittels abgewogen werden. Entsprechende Tabellen zur Unterstützung sind in der Langversion der Leitlinie zu finden (http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.1.pdf).

► Hauttoxizität – Akneiformes Exanthem (Rash)

Für Tyrosinkinaseinhibitoren, die am EGF (Epidermal growth factor)-Rezeptor angreifen, werden, wie auch bei den monoklonalen Antikörpern, Hauttoxizitäten beobachtet (Tab. 2).

Die Einteilung in Abhängigkeit von der Schwere erfolgt nach den CTCAE-Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events; (https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf), die den Anteil der betroffenen Körperoberfläche und das Vorhandensein von Infektionen mit in die Bewertung einbeziehen. Entsprechende Therapieempfehlungen werden durch die Leitlinie gegeben (Tab. 3).

Eine konsequente Prophylaxe (wie Vermeidung mechanischer und chemischer Noxen, UV-Schutz, Basispflege mit pH-neutralen Bade-/Duschgelen und Pflege mit harnstoffhaltigen Cremes) sollen den Patienten in jedem Fall empfohlen werden. Diese Maßnahmen wurden nicht in Studien untersucht, sondern entsprechen der „good clinical practice“.

Eine medikamentöse Prophylaxe mit Tetrazyklinen (Doxycyclin oder Minocyclin) sollte über acht Wochen erfolgen. Insgesamt konnte ein positiver Effekt im Hinblick auf die Reduktion des Schweregrades des Rashes (Rash \geq Grad 2) nicht jedoch eine Reduktion der Inzidenz erzielt werden. Die Empfehlung beruht auf 4 Studien mit insgesamt 281 Patienten. Doxycyclin und Minocyclin sind allerdings nur zur Therapie zugelassen, die prophylaktische Anwendung ist als off-label use anzusehen.

► Diarrhöe

Das Risiko einer Grad 3-4 Diarrhöe liegt bei einigen Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) zum Teil bei über 10% (Abb. 2). Wie auch für die parenterale Gabe von z.B. 5-Fluoruracil und/oder Irinotecan wird keine allgemeine Prophylaxe empfohlen.

Für den Bedarfsfall wird Loperamid verordnet: initial 4 mg; dann 2 mg alle 4 h.

Bei Persistenz über 12 Stunden Loperamid-Therapie mit 2 mg alle 2h fortsetzen (Off-Label-Use). Bei Persistenz der Diarrhoe über 48 h oder initial schwerer Diarrhöe (Grad 3) ist eine stationäre Aufnahme zu erwägen.

Der Patient muss darauf hingewiesen werden, dass in diesem Fall die individuelle Maximaldosis entsprechend der Gebrauchs- oder Fachinformation überschritten werden kann.

Bei der pharmazeutischen Beratung ist darauf zu achten und hinzuweisen, dass die Einnahme bestimmter TKIs (z.B. Lapatinib, Nilotinib) nüchtern erfolgen muss, da eine erhöhte Bioverfügbarkeit aufgrund einer Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit die Ursache einer Diarrhöe sein kann.

Auch in der Beratung zu weiteren Nebenwirkungen und für die pharmazeutische Betreuung der Tumorpatienten ist die S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ eine große Unterstützung für die Praxis.

Tab. 2: Akneiformes Exanthem (Rash): Auftreten von Papeln und Pusteln typischerweise im Gesicht, an der Kopfhaut und im oberen Brust- und Rückenbereich (EGF-Rezeptor)

	Häufigkeit	Grad 3-4
Antikörper (EGFR)		
Panitumumab (Vectibix®)	70 – 90%	ca. 10%
Cetuximab (Erbix®)	70 – 90%	ca. 10%
EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren		
Erlotinib (Tarceva®)	49 – 80%	5 – 9%
Gefitinib (Iressa®)	37 – 66%	2 – 3%
Weitere Tyrosinkinaseinhibitoren		
Lapatinib (Tyverb®)	28 – 45%	selten
Vandetanib (Caprelsa®)	46%	3,5%
Afatinib (Giotrif®)	89%	16%

Tab. 3: Hauttoxizitäten nach CTCAE-Klassifikation und deren Therapie

Grad	Hautreaktion	Papeln /- Pusteln/KOF	Weitere Symptome	Therapie
1	leicht	< 10%	--	Basismaßnahmen weiter + Antibiotikahaltige Creme (Metronidazol, Nadifloxazin)
2	moderat	10 - 30%	psychosoziale Auswirkungen	+ topisches Steroid Klasse 2-3 (z.B. Prednicarbat)
3	schwer	> 30%	häufig assoziiert mit lokaler Superinfektion	+ systemisches Glucocorticoid + systemisches Antibiotikum nach Antibiogramm + ggf. Isotretinoin, oral (keine systemische)
4	Lebensbedrohlich	jedes %	extensive Superinfektion, iv-Antibiose	ggf. Isotretinoin, oral (keine systemische Antibiotikagabe wegen Gefahr eines Hirnödems)

mit oder ohne Pruritus oder Gespanntsein in jedem Schweregrad
KOF - Körperoberfläche

Arzneistoff	Häufigkeit einer Grad 3-4 Diarrhoe
Afatinib	14,4%
Axitinib	11%
Bosutinib	9%
Cabozantinib	12%
Ceritinib	7%
Ibrutinib	6%
Idelalisib	14%
Lapatinib	9,7%
Sorafenib	2-7,8%
Sunitinib	5-7,8%
Vandetanib	10%

Abb. 2: Häufigkeit der Diarrhoe nach ZytOralia

Fallbeispiel 1 zur Anwendung der Oralia-Datenbank

Capecitabin für einen englischsprachigen Patienten

Von Anja Schiffler, Chemnitz

► Beratung Erstverordnung

Der 56jährige männliche Patient kam im November 2016 das erste Mal in unsere Apotheke. Er stammt aus Georgien und kann sich nur in seiner Muttersprache verständigen. Mit seiner anwesenden Ehefrau ist eine Verständigung in Englisch möglich. Er legte uns eine Verordnung (Abb. 1) über Capecitabin, Dexamethason und Zopiclon vor. Die Dosierung von Capecitabin war mit 2x täglich 4 Tabletten angegeben.

Auf Nachfrage stellten wir fest, dass über die Einnahme beim Patienten selbst und seiner Ehefrau große Unsicherheit herrschte. Daher boten wir an, einen individuellen Einnahmeplan zu erstellen, damit die Therapie besser verstanden wird und die stark wirksamen Medikamente richtig eingenommen werden. Der Patient sollte am gleichen Tag abends mit der Einnahme beginnen. Wir baten ihn, später am Nachmittag die Medikamente und den Plan in der Apotheke abzuholen. So hatten wir genug Zeit, den Plan zu erstellen.

► Indikation

Zu Beginn schauten wir in die Fachinformation, um Indikation und Dosierung zu überprüfen. Capecitabin wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des Kolonkarzinoms, zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms und in Kombination mit Platin-haltigen Antitumortheraeutika als First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms. Des Weiteren wird es auch als Monotherapie oder in Kombination mit Docetaxel bei Brustkrebs eingesetzt. Wie wir nach Arzttrücksprache erfuhren, leidet unser Patient unter einem metastasierten Kolorektalkarzinom.

► Dosierung

Die Standarddosierung laut Fachinformation beträgt zweimal täglich 1.250mg/m² KOF über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause.

Da auf dem Rezept nur die Angabe 4-0-4 p.o. stand, fragten wir beim Arzt nach, der uns das Dosierschema 14 Tage Einnahme und 7 Tage Pause bestätigte.

Da Capecitabin nach Körperoberfläche dosiert wird, ergeben sich individuelle Mengen bei der Tabletteneinnahme. Unser Patient sollte täglich 8 Tabletten nehmen, was bedeutet, dass von einer 120er Packung nach zwei Wochen noch 8 Tabletten übrig

kann man hier einen großen Beitrag zur Arzneimitteltherapiesicherheit leisten.

► Einnahmehinweise

Die Art der Anwendung wird in der Fachinformation mit 30 Minuten nach einer Mahlzeit mit Wasser angegeben.

► Erstellung Einnahmeplan

Nachdem wir alle o.g. Informationen zur Therapie gesammelt hatten, erstellten wir den Einnahmeplan in der DGOP-Oralia-Datenbank:

Abb. 1: Verordnung

sind. Der Patient sollte also unbedingt wissen, dass der Therapiezyklus nicht mit dem Aufbrauchen der Packung zu Ende ist, sondern auch Tabletten übrig bleiben können. Mit der Verwendung eines Einnahmeplans

■ Der Patient wurde neu angelegt und das Medikament Capecitabin (Xeloda® 500mg) ausgewählt.

4. Oralia-Fachtagung in Düsseldorf

Einnahmeplan erstellen

Legen Sie zuerst fest, für welchen Zeitraum Sie den Einnahmeplan erstellen möchten und welche Medikamente darin enthalten sein sollen. Auf Basis dieser Angaben wird dann der Einnahmeplan vorgeneriert und Sie können jeden einzelnen Tag noch einmal manuell abändern.

Erster Tag: Letzter Tag:

Xeloda Filmtabletten (500mg)

Medikament:

Anleitung:

Häufigkeit: Restbestand: Stück

Neue Packung:

Uhrzeiten:

Hinweis d. Red.: Dosierung nach Angabe des Arztes
Empfohlene Einnahmehäufigkeit: 1 Stück 2x täglich

Abb. 2: Erstellung des Einnahmeplanes in der DGOP-Oralia-Datenbank (bearbeiteter Screenshot)

Patient 15071960 Albert-Schweitzer-Apotheke, Telefon: 0371/3313039

Xeloda (500mg) Xeloda Tabletten 30 Minuten nach einer Mahlzeit mit reichlich Wasser einnehmen.

Bitte achten Sie genau auf den Einnahmeplan und kreuzen Sie jede Medikamenteneinnahme direkt nach der Einnahme an!

Uhrzeit		Donnerstag, 10.11.	Freitag, 11.11.	Samstag, 12.11.	Sonntag, 13.11.
8:00 Uhr			4x Xeloda	4x Xeloda	4x Xeloda
20:00 Uhr		4x Xeloda	4x Xeloda	4x Xeloda	4x Xeloda
Befinden:		😊😊😊😊😊😊	😊😊😊😊😊😊	😊😊😊😊😊😊	😊😊😊😊😊😊
Nebenwirkungen:		A B C D E	A B C D E	A B C D E	A B C D E

Wichtig! Bitte kreuzen Sie bei den Smilies an, wie Sie ihr Befinden an diesem Tag einschätzen. Fall Sie eine oder mehrere der unter A-E genannten Nebenwirkungen bemerken, kreuzen Sie bitte den zutreffenden Buchstaben an.

😊 = es geht mir sehr schlecht 😞 = es geht mir schlecht 😐 = es geht mir mittelmäßig 😊 = es geht mir gut 😄 = es geht mir sehr gut

A = Übelkeit/Erbrechen B = Hautreaktion C = Schleimhautreaktion D = Durchfall E = Ermüdung

Abb. 3: Ausgedruckter Einnahmeplan (Ausschnitt Tag 1–4)

- Da der Patient am gleichen Tag abends beginnen sollte, wurde als erster Tag der 10.11.2016 eingetragen.
- Der letzte Tag des Zyklus war 3 Wochen später am 30.11.2016, also 14 Tage Einnahme plus 7 Tage Pause.

- Wir wählten die Packungsgröße N3 á 120 Stück aus. Und schließlich gaben wir die Anzahl der Tabletten ein: morgens 8:00 Uhr und abends 20:00 Uhr jeweils 4 Stück (Abb. 2).

- Die Einnahmehinweise (Anleitung) sind bereits in den Monografien zu den jeweiligen Arzneimitteln hinterlegt.
- Nachdem alle Daten korrekt eingegeben wurden, gelangt man zur nächsten Übersicht, in der man die therapiefreien Tage eingeben kann. Hier sieht man auch, wieviel Tabletten am Ende dieses Therapiezyklus übrig bleiben.
- In der nachfolgenden Übersicht entscheidet man sich, welche Nebenwirkungen patientenindividuell ausgedrückt werden sollen. In unserer Apotheke drucken wir diese vorbereiteten und Laienverständlichen Hinweise bei der Erstverordnung komplett aus.
- Danach wird der Einnahmeplan gespeichert und ausgedruckt (Abb. 3).

- Zusätzlich gaben wir dem Patienten die englischsprachige Legende zur Dokumentation von Befinden (Smilies) und auftretenden Nebenwirkungen (Buchstaben) mit.

Fallbeispiel 2 zur Anwendung der Oralia-Datenbank

Drei orale Tumortheraeutika in einem Einnahmeplan

Referent Oliver Feth, Stade

► **Multiples Myelom**

Nach Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen stellt das Multiple Myelom (MM) die dritthäufigste maligne hämatologische Erkrankung dar und ist circa für 1% aller Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich. Bis heute ist diese Erkrankung nicht heilbar (1).

Mittlerweile stehen Stand heute – neben den altbekannten Zytostatika (u.a. Melphalan, Bendamustin) und Cortikosteroiden – neue, moderne Wirkstoffe für die Therapie zur Verfügung. Dazu gehören die IMiDE (Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid), die Proteasom-Inhibitoren (Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib), Histon-Deacetylasen-Inhibitoren (Panobinostat) und monoklonale Antikörper (Daratumumab und Elotuzumab). Fünf dieser neuen Wirkstoffe werden oral eingenommen.

In dem dargestellten Fall handelt es sich um einen männlichen Patienten mit einem CD20-positiven Plasmazellmyelom vom Typ ‚kappa‘ (Bence-Jones-Myelom).

Die International Myeloma Working Group publizierte 2005 das *International Staging System (ISS)* (2), welches Patienten mit MM durch Bestimmung des Serumalbumins und des β 2-Mikroglobulins im Serum

in 3 prognostische Subgruppen einteilt (Tab. 1). Ein Vorteil dieser Klassifikation ist die Einfachheit der Bestimmung und die Unabhängigkeit von der subjektiv-radiologischen Einschätzung der Salmon- und Durie-Klassifikation. Die prognostische Aussagefähigkeit ist für klassische und neue Substanzen validiert. In den letzten Jahren wurden Modifikationen mit Einbeziehung weiterer Parameter vorgeschlagen (3, 4).

Sowohl die Salmon- und Durie-Klassifikation als auch das ISS sind Hilfsmittel

zur ungefähren Abschätzung der Prognose. Neue Klassifikationen werden insbesondere die Fortschritte im Bereich der Bildgebung (MRT/PET-CT) sowie der genetisch determinierten Risikomarker implementieren (2). Es gilt: Je höher der Wert für das β 2-Mikroglobulin und je niedriger der Wert für das Albumin im Blut, desto fortgeschrittener ist das Krankheitsstadium. Bei dem vorgestellten Fall handelt es sich aufgrund stark erhöhter β 2-Mikroglobulinwerte um das höchste Stadium 3.

► **Anamnese und Verlauf**

Der 57jährige Patient wurde 12/2016 - 02/2017 mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason antherapiert (5). 01/2017

Tab. 1: International Staging System (ISS; nach 2)

	Serumkonzentration	medianes Überleben (Monate)
Stadium I	β 2-Mikroglobulin \leq 3,5 mg/l und Albumin \geq 3,5 g/dl	62
Stadium II	weder Stadium I noch Stadium III	44
Stadium III	2-Mikroglobulin $>$ 5,5 mg/l	29

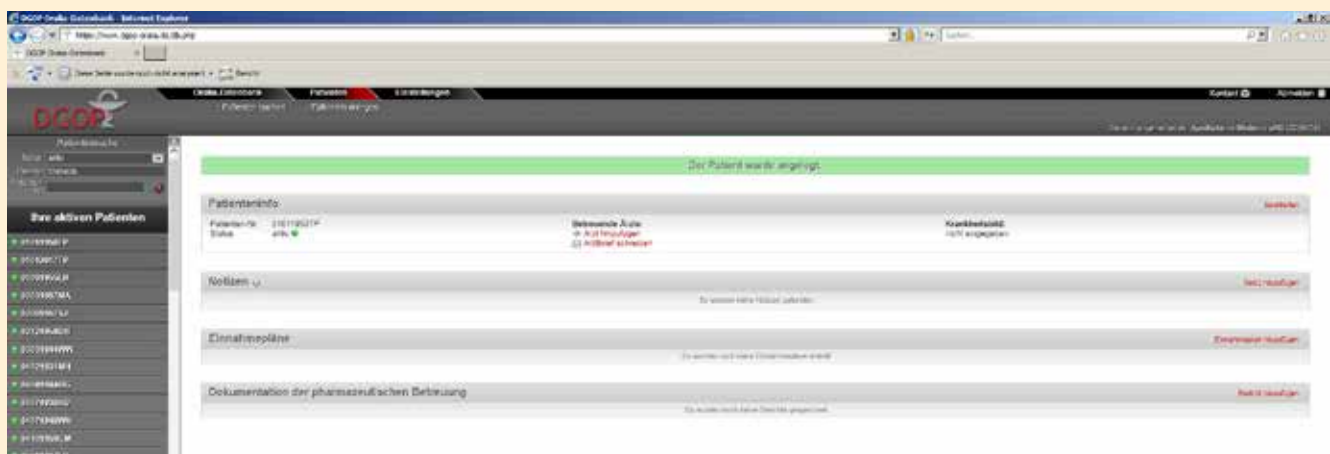


Abb. 1: Maske, wenn Patient nach Anonymisierung neu angelegt wurde (Screenshot während des Vortrages)

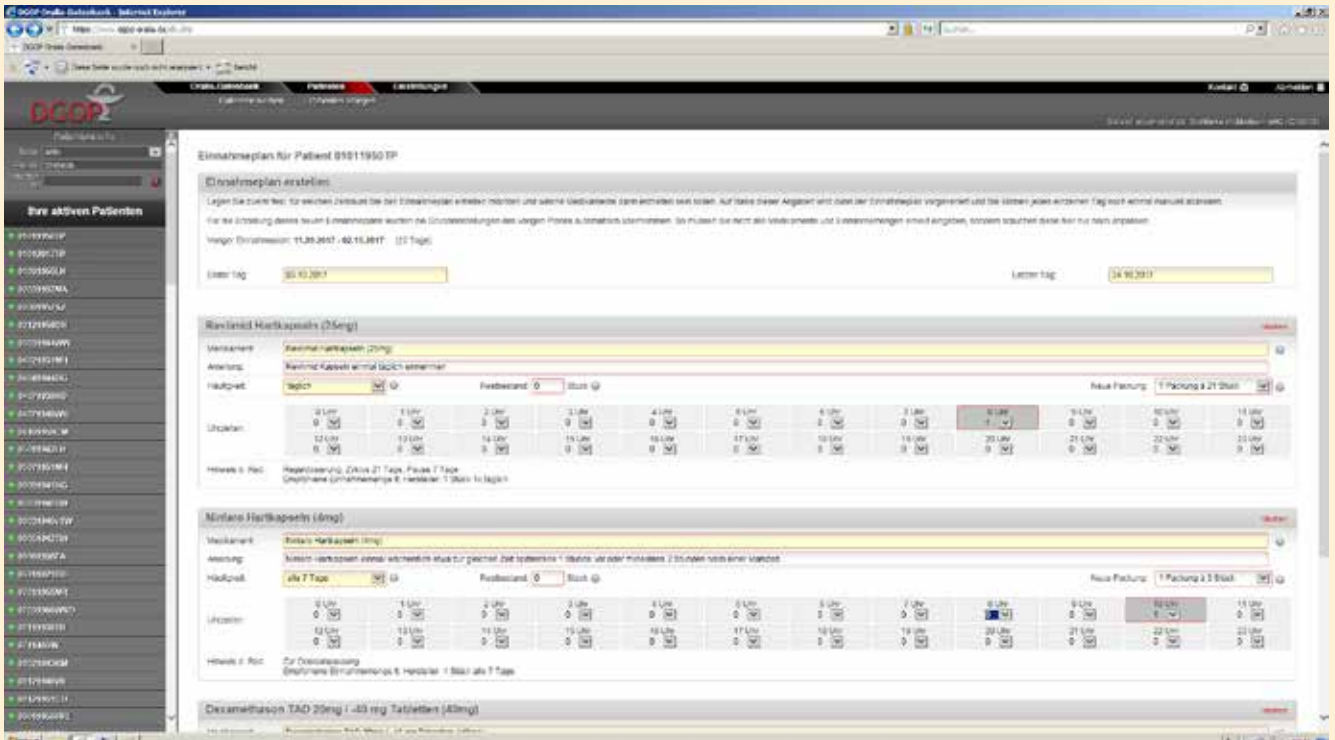


Abb. 2: Kontrolle der Eingaben (Screenshot während des Vortrages)

1

Herr Peter Test Apotheke im Medeum oHG, Telefon: 04141 92940

Dexamethason (40mg)	Dexamethason möglichst am Morgen mit oder nach der Mahlzeit einnehmen.
Ninlaro (4mg)	Ninlaro Hartkapseln einmal wöchentlich etwa zur gleichen Zeit spätestens 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit.
Revlimid (25mg)	Revlimid Kapseln einmal täglich einnehmen

Bitte achten Sie genau auf den Einnahmeplan und kreuzen Sie jede Medikamenteneinnahme direkt nach der Einnahme an!

Uhrzeit	Montag, 11.9.	Dienstag, 12.9.	Mittwoch, 13.9.	Donnerstag, 14.9.	Freitag, 15.9.	Samstag, 16.9.	Sonntag, 17.9.
8:00 Uhr	1x Dexamethason 1x Revlimid	1x Revlimid	1x Revlimid	1x Revlimid	1x Revlimid	1x Revlimid	1x Revlimid
10:00 Uhr	1x Ninlaro						
Befinden:	☹️ ☹️ ☹️ ☹️ ☹️ ☹️ ☹️						
Nebenwirkungen:	A B C D E A B C D E A B C D E A B C D E A B C D E A B C D E A B C D E						

Wichtig! Bitte kreuzen Sie bei den Smilies an, wie Sie Ihr Befinden an diesem Tag einschätzen.
Fall Sie eine oder mehrere der unter A-E genannten Nebenwirkungen bemerken, kreuzen Sie bitte den zutreffenden Buchstaben an.

☹️ = es geht mir sehr schlecht ☹️ = es geht mir schlecht 😐 = es geht mir mittelmäßig 😊 = es geht mir gut 😄 = es geht mir sehr gut

A = Übelkeit/Erbrechen B = Hautreaktion C = Schleimhautreaktion D = Durchfall E = Ermüdung

Abb. 3: Einnahmeplan zum Ausdrucken (Screenshot während des Vortrages)

erfolgt eine intensitätsmodulierte Radiatio der Regionen BWK 9-10 und LWK 1-3 in Kombination mit der Chemotherapie.

Nach schlechter Verträglichkeit und weiterhin stark erhöhten freien kappa-Leichtketten im Serum, ein Anzeichen für ausbleibende therapeutische Wirkung, erfolgt 02/2017 die Umstellung auf eine orale Therapie mit Lenalidomid (Revlimid®) und Dexamethason. Bei Verdacht auf Therapieresistenz wird Ixazomib (Ninlaro®) zur Therapieoptimierung ab 05/2017 hinzugenommen.

Das Nebenwirkungsmanagement umfasst zu diesem Zeitpunkt

- Herpes-Prophylaxe: Aciclovir 400mg 1-0-0
- Pneumocystis jirovecii-Prophylaxe: Cotrim forte 960mg 1-0-1 Mo & Do
- Thrombose-Prophylaxe: ASS 100mg 1-0-0

Die kappa-Leichtkettenwerte im Serum und im Urin sind 08/2017 unter der laufenden Therapie mit Ixazomib/Revlimid/Dexamethason weiter rückläufig: Freie kappa-Leichtketten im Serum 7.700mg/l am 20.12.2016, 673 mg/l am 15.04.2017 und 306 mg/l am 25.08.2107.

Die Therapie wird ohne höhergradige oder unerwartete Komplikationen vertragen. Die initial erniedrigten polyvalenten Immunglobulinwerte haben sich nach Zurückdrängung des Myeloms wieder langsam erholt, so dass die Immunschwäche ebenfalls rückläufig ist. Infekte sind in den letzten 3 Monaten nicht mehr aufgetreten.

► Einnahmeplan

Aufgrund der Komplexität der oralen Tumortherapie wurde für den Patienten im Rahmen der pharmazeutischen Betreuung durch unsere Apotheke mit Hilfe der DGOP-Oralia-Datenbank und einer

Anonymisierung im Rahmen des Vortrages live ein detaillierter Einnahmeplan erstellt (Abb. 1-3).

Ein Zyklus besteht aus 22 Tagen, gefolgt von 7 Tagen Pause und einer Fortführung an Tag 29.

Die Einnahme des Lenalidomids erfolgt an den Therapietagen 1-21, das Ixazomib wird an den Tagen 1, 8, 15 eingenommen, die Dexamethason-Gabe erfolgt an den Tagen 1, 8, 15 und 22.

Des Weiteren nahm der Patient eine Herpes-Prophylaxe mit Aciclovir 400, eine Thromboseprophylaxe mit Ass 100 sowie Cotrim 960 zur Pneumocystis jirovecii-Prophylaxe ein.

Mit Hilfe des Plans konnte der Patient seine Einnahme von Lenalidomid, Dexamethason und Ixazomib festhalten sowie auftretende Nebenwirkungen und sein Befinden dokumentieren.

Auf älteren Plänen sehen wir häufig, dass Patienten den Plan für weitere Notizen, wie z.B. Gewichtsangaben nutzen. Manche Patienten nutzen die Übersicht auch, um kurz ihr Tagesbefinden zu notieren.

Gerade diese Dokumentation sind für den behandelnden Arzt und beratenden Apotheker von eminenter Bedeutung, um die optimale Therapie und individuelle Betreuung gewährleisten zu können.

Inzwischen sind alle beteiligten Ärzte in unserem Versorgungsbereich von den Plänen nicht nur überzeugt sondern begeistert (O-Ton: unverzichtbares Instrument zur Therapiesteuerung), da sie dadurch an Informationen kommen, die der Patient in der Kürze des Gesprächs teilweise gar nicht geben kann. Im Arbeitsablauf der Praxis wird der ausgefüllte Plan des Patienten gescannt und in der elektronischen Patientenakte abgelegt.

Für uns als Apotheke bietet sich im Rahmen einer kontinuierlichen Betreuung die Chance bei der Durchsicht zu schauen, ob es im Rahmen der Begleit-/Supportivtherapie, z.B. bei Übelkeit und Erbrechen, noch Optimierungbedarf gibt.

Aufgrund des Nutzens im Rahmen der pharmazeutischen Betreuung, haben wir die Oralia-Datenbank als ein festes Element in unser QM-System aufgenommen.

Im Rahmen des Kurzvortrages wurde live ein solcher Oralia-Plan für diese Triple-Therapie erstellt.

LITERATUR

- (1) Trepel, M., Aktuelle Therapie des Multiplen Myeloms. Vortrag auf dem pharmazeutisch-onkologischen Kongress NZW. München, 9. Sept. 2016.
- (2) Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al.: International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23:3412-3420, 2005. DOI:10.1200/JCO.2005.04.242
- (3) Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M et al.: Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: An international myeloma working group collaborative project. *Leukemia* 27:711-717, 2013. DOI:10.1038/leu.2012.282
- (4) Snozek CL, Katzmann JA, Kyle RA et al.: Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: Proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia* 22:1933-1937, 2008. DOI:10.1038/leu.2008.171
- (5) Leitlinie Multiples Myelom Onkopedia, Stand September 2013