

Orale antitumorale therapieën door het oog van de apotheker



Apr. Jana Bonte
AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV

Oncologisch Congres - 27/01/2018

- **Evoluties**

- Levensbedreigende → chronische aandoening
- Intraveneuze → orale behandeling
 - Voordelen
 - Minder invasief
 - Toediening niet in het ziekenhuis
 - Relatief minder nevenwerkingen
 - Nadelen
 - Minder contact met de zorgverlener
 - Complexe doseringsschema's
 - Therapietrouw vaak onvoldoende
 - Veel interacties met andere medicatie



- ***Soorten orale antitumorale therapie***
 - ***Cytostatica*** (vb: *Xeloda[®]*, *Temodal[®]*)
 - ***Doelgerichte therapie: Proteïnekinase inhibitoren***
(Vb: *Glivec[®]*, *Sprycel[®]*, *Afinitor[®]*, *Iressa[®]*, *Sutent[®]*, *Votrient[®]*,....)
 - ***Immuunmodulatoren*** (Vb: *Thalidomide[®]*, *Revlimid[®]*, *Imnovid[®]*)
 - ***Hormonale behandelingen*** (vb: *Nolvadex[®]*, *Zytiga[®]*, *Xtandi[®]*)

ACHTERGROND

- *Aandachtspunten*

1. **Inname**

2. Bijwerkingen
3. Geneesmiddelinteracties
4. Aflevering
5. Zorgverstrekking
6. Therapietrouw



1. Inname

- **Moeilijkheden**

- Meerdere pillen per dag
- Verschillende doseringen van een zelfde geneesmiddel
- Invloed van maaltijden
- Moeilijke toedieningsschema's
- Bijkomende medicatie
- Slikproblemen

- **Voorbeelden**

- **Combinatie Tyverb[®] en Xeloda[®] (gemetastaseerd borstCa)**
 - Tyverb[®] : 5 tabl 1x daags, 1u voor of 1u na de maaltijd, continu innameschema
 - Xeloda[®] : binnen 30 min na maaltijd innemen, schema: 2 weken inname-1 week rust
- **Tasigna[®] (CML):**
 - **Posologie:** 2 caps 's morgens en 2 caps 's avonds,
 - **Innametijdstip:** 12u tussen 2 innamemomenten
 - **Invloed maaltijd:** 2u na en 1u voor maaltijd (gevolg: patiënt mag 6u per dag niet eten!)
 - **Slikproblemen:** capsule openen en de inhoud dispergeren in één theelepel appelmoes en onmiddellijk doorslikken. Het dispergeren mag alléén in appelmoes gebeuren

- ***Aandachtspunten***

1. Inname
- 2. Bijwerkingen**
3. Geneesmiddelinteracties
4. Aflevering
5. Zorgverstrekking
6. Therapietrouw

2. Nevenwerkingen

- **Klassieke cytostatica**
 - Werken niet specifiek
 - Vernietiging normale cellen + kankercellen
- **Doelgerichte therapie**
 - Werkt op specifieke receptoren
 - Voornamelijk (maar niet uitsluitend) op kankercellen
- **Allen hebben een nauwe therapeutisch toxische marge**

2. Nevenwerkingen

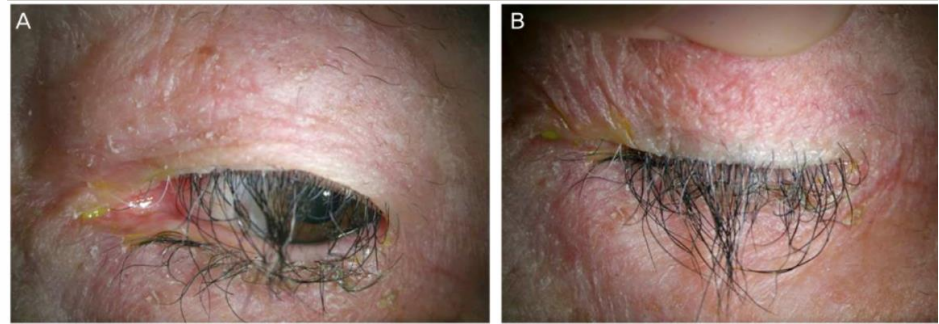
EGFR-inhibitoren (Vb: Tarceva®, Iressa®, Tyverb®)

- EGFR= **Epidermale** Groeifactor Receptor
- EGFR receptoren op de **celwand van kankercellen**
 - Receptor blokkeren --> kankercel kan niet meer vermenigvuldigen
- EGFR receptoren ook aanwezig op **basale cellen van de huid** (= gezonde cellen)
 - Gevolg: Tarceva heeft heel wat effecten op de huid --> acne rash
- **Te verwachten bijwerkingen**
 - Papulopustulaire rash = acné-achtige huiduitslag (1-2 weken na de start)
 - Meestal steriel, soms surinfectie met Staphylococcus aureus
 - Droge huid (1-2 maand na de start)
 - Paronychia = ontstoken nagels (na 1 of meerdere maanden)
 - Conjunctivitis, blefaritis = ingroeiende lange wimpers
 - Diarree
 - Vermoeidheid
 - ...





Paronychia:
nagelwalonsteking



Blefaritis/lange wimpers



Papulopustulaire rash

2. Nevenwerkingen

VEGFR-inhibitoren (Vb: Sutent[®], Nexavar[®], Inlyta[®])

- VEGFR = **V**asculaire Endotheliale Groeifactor Receptor
- VEGFR receptoren op bloedvaten --> angiogenese (zijkbloedvaten) naar tumor --> doorbloeding van de tumor
 - Receptor blokkeren : inhibitie angiogenese = minder doorbloeding tumor
- **Te verwachten bijwerkingen**
 - Hand/voet huidreactie
 - Zones waar wrijving of druk optreed
 - Jeuk, tintelingen, verstramming, branderigheid, pijn, hogere gevoeligheid warme voorwerpen, roodheid
 - Hyperkeratosis = eelt
 - Op wrijfplaatsen van handpalmen en voetzoelen
 - Hypertensie
 - Stomatitis, mucositis
 - Haarkleurveranderingen
 - pigmentverlies
 - Diarree
 - Verstoorde wondheling
 - Bloedingen
 - Vermoeidheid





Hand-voet huidreactie



Stomatitis

Haarkleur veranderingen:
pigmentverlies



- **Aandachtspunten**

1. Inname
2. Bijwerkingen en preventie
3. **Geneesmiddelinteracties**
4. Aflevering
5. Zorgverstrekking
6. Therapietrouw



*"Gee hun... I do hope
that we are compatible!"*

3. Geneesmiddeleninteracties

2 soorten geneesmiddelinteracties:

1. *De interactie zorgt voor **veranderde plasmaspiegel***
 - ***Plasmaconc** ↑: gevaar voor ernstige of fatale bijwerkingen*
 - ***Plasmaconc** ↓: gevaar voor verminderd therapeutisch effect*
2. *De interactie beïnvloedt de **werking/bijwerking** van het geneesmiddel*
 - ***Additief** effect*
 - ***Tegengesteld** effect*

3. Geneesmiddeleninteracties

Interacties mogelijk met:

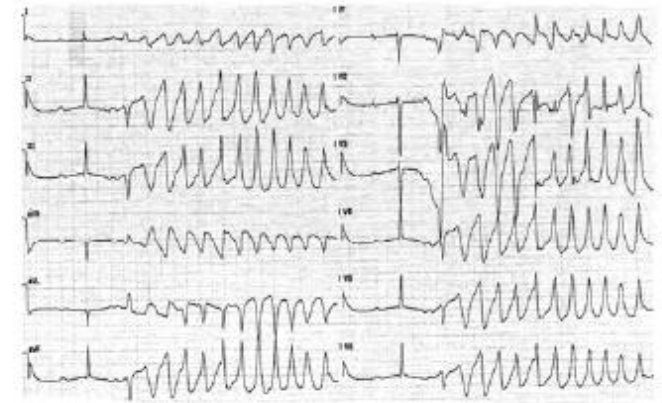
- *Andere geneesmiddelen*
- *Geneeskrachtige kruiden*
- *Voeding*
- *Levensstijl (vb: roken)*

3. Geneesmiddeleninteracties

Risico op QT verlenging

Vb: Sprycel[®], Tasigna[®], Bosulif[®], Tyverb[®], Votrient[®], Nexavar[®], Sutent[®]

- Risicofactoren
 - Onderliggende hartziekten
 - Bradycardie
 - Electrolytenstoornissen
- Combinatie met specifieke geneesmiddelen
 - Amiodarone
 - Sotalol
 - Clarithromycine
 - Haloperidol
 - Domperidone



Advies:

Neem ECG VOOR start van de behandeling en NA

3. Geneesmiddeleninteracties

Interactie met pompelmoes

- Pompelmoes = CYP 3A4 inhibitor
 - CYP3A4 = enzym in lever voor oa metabolisatie geneesmiddelen
 - Pompelmoes beïnvloedt de plasmaconcentratie van vele geneesmiddelen
 - Heel vaak: verhoogde plasmaconcentratie → meer bijwerkingen/toxiciteit
 - **ADVIES:** pompelmoes vermijden gedurende de totale periode van behandeling

Vb: Tarceva[®], Tyverb[®], Votrient[®], Sutent[®], Inlyta[®], Afinitor[®]
Glivec[®], Sprycel[®], Bosulif[®], Jakavi[®]



3. Geneesmiddeleninteracties

Sint-Janskruid

- Sint-Janskruid = CYP 3A4 inductor
 - CYP3A4 = enzym in lever voor oa metabolisatie geneesmiddelen
 - Sint-Janskruid beïnvloedt de plasmaconcentratie van vele geneesmiddelen
 - Heel vaak: verlaagde plasmaconcentratie → geneesmiddel minder effectief
 - **ADVIES:** navragen of patiënt voedingssupplementen (zonder voorschrift) gebruikt op basis van Sint-Janskruid





az sint-jan
brugge - oostende av

3. Geneesmiddeleninteracties

Protonpompinhibitoren (omeprazole, pantoprazole)

Vb: Sprycel[®], Bosulif[®], Tassigna[®], Tarceva[®], Votrient[®], Tafenlar[®]

- Sommige geneesmiddelen worden beter opgenomen in zure omgeving (maag)
- PPI's verhogen de pH van de maag → minder goede opname

Advies:

- Geen indicatie voor PPI → stoppen
- H₂-receptorantagonist (vb ranitidine): toedienen 10 uur vóór of 2 uur na inname oraal antitumoraal geneesmiddel
- Antacida: circa 2 uur vóór of 2 uur na inname oraal antitumoraal geneesmiddel
- Protonpompinhibitoren: eventueel PPI 's avonds en oraal antitumoraal geneesmiddel 's morgens innemen

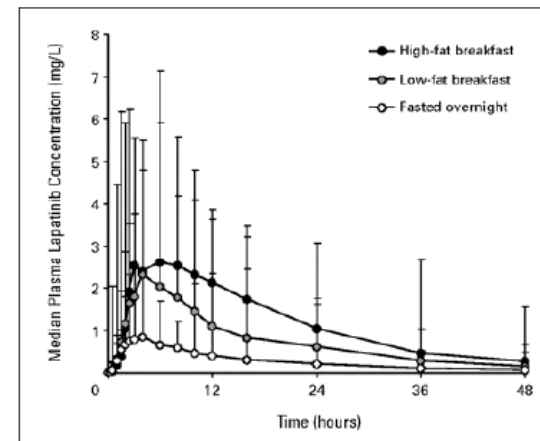
3. Geneesmiddeleninteracties

Interactie met voeding

Bv. Tyverb[®] (borstcarcinoom)

De biologische beschikbaarheid van lapatinib wordt door voedsel (afhankelijk van het vetgehalte) tot ongeveer viervoudig verhoogd → meer kans op bijwerkingen!

Advies: altijd 1u voor de maaltijd innemen
(= invloed van de (vetrijke) maaltijd vermijden)



The low-fat breakfast produced mean increases in lapatinib area under the concentration-time curve (AUC) of 167% (2.67-fold) and maximum concentration (C_{max}) of 142% (2.42-fold). The high-fat breakfast produced mean increases in lapatinib AUC of 325% (4.25-fold) and C_{max} of 203% (3.03-fold) compared with the fasted state.

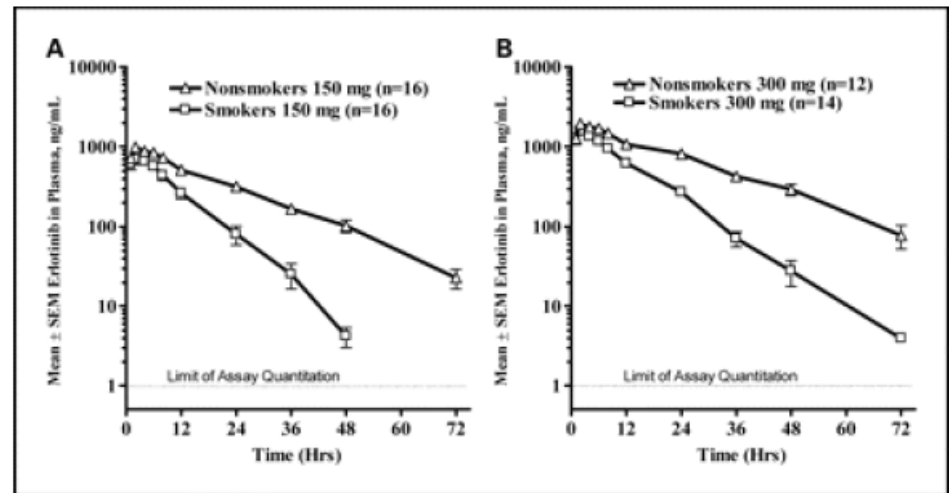
* Koch KM, *J Clin Oncol* 27:1191-1196

3. Geneesmiddeleninteracties

Interactie met levensstijl

Vb: Tarceva®:

- Longkanker
- Roken versnelt de afbraak van Tarceva in het lichaam, waardoor hogere dosis nodig
- Rokers hebben dubbele dosis nodig voor effect (MAAR: niet terugbetaald!)
- Rookstop!



Hamilton, Clin. Cancer Res. 2006

Smokers treated with 300 mg/day exhibited steady-state erlotinib levels comparable to former- and never-smokers receiving 150 mg/day (Hughes, JCO 2009).

- ***Aandachtspunten***

1. Inname
2. Bijwerkingen en preventie
3. Geneesmiddelinteracties
- 4. Aflevering**
5. Zorgverstrekking
6. Therapietrouw

4. Afgifte

- **Kostprijs**

- Sutent® 50mg (RCC): 1 doos van 30 capsules → € 5518
- Revlimid® 25mg (MM): 1 doos van 21 capsules → € 5460
- Imnovid® 4mg (MM): 1 doos van 21 capsules → € 10 377



- **Sticker kleven op de medicatie:**

- “neem deze medicatie mee bij elk bezoek aan het ziekenhuis”

- **Beperkte afgifte**

- Rekening houden met volgende afspraak
 - Maandelijks consultatie = voor 1 maand meegeven
- Kostprijs

- **Laagst mogelijk dosis indien mogelijk**

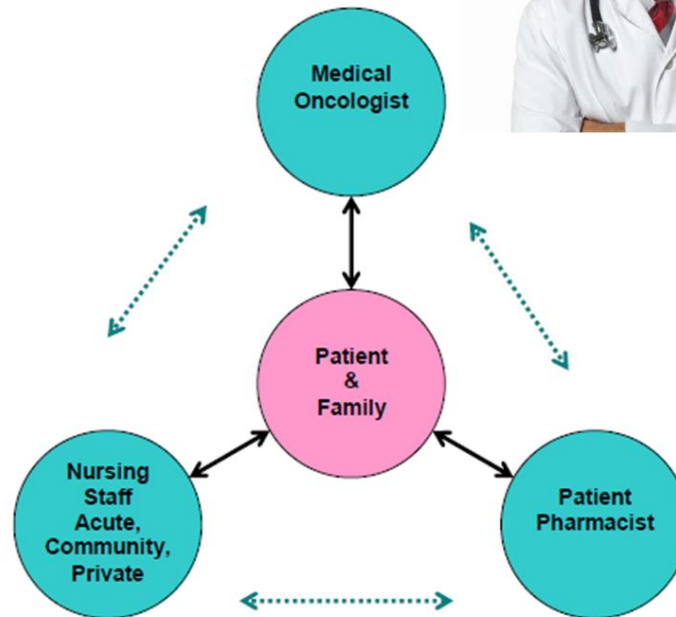
- Bij dosisaanpassing kan nog steeds zelfde verpakking gebruikt worden

- ***Aandachtspunten***

1. Inname
2. Bijwerkingen en preventie
3. Geneesmiddelinteracties
4. Aflevering
- 5. Zorgverstrekking**
6. Therapietrouw

5. Zorgverstreking

Multidisciplinair!



- ***Aandachtspunten***

1. Inname
2. Bijwerkingen en preventie
3. Geneesmiddelinteracties
4. Aflevering
5. Zorgverstrekking
- 6. Therapietrouw**

6. Therapietrouw

- *Therapie ontrouw is geassocieerd met:*
 - *hogere mortaliteit*
 - *hogere medische kosten*
- *Verskillende factoren kunnen de therapietrouw beïnvloeden*
 - *Niet-intentioneel: vergeetachtigheid (vb: door complexe doseerschema's, polyfarmacie)*
 - *Intentioneel: patiënt ervaart behandeling als niet noodzakelijk (vb: asymptomatische aandoening), angst voor de behandeling*
- *Begeleiding van de patiënt (multidisciplinair) is noodzakelijk*

6. Therapietrouw

Belang van individuele farmaceutische zorg

- *leg de werking van het geneesmiddel uit*
- *bespreek de bijwerkingen en wat er tegen te doen*
- *benadruk het belang van de inname*
- *link de inname met de dagelijkse routine*

*“no adherence is a problem
but it is not the patient’s problem.*

*It is really an indication
that something has gone wrong in the process of delivering care.
We need a ‘no blame’ approach”*



az sint-jan
brugge - oostende av



THANK YOU
for your
ATTENTION!

JUST ASK!
YOUR PHARMACIST