

Adhärenz und Sicherheit bei oraler Tumorthherapie

Christian Rothermund^a, Irène Bachmann^b, Mark Häfner^c, Anita Margulies^d, Evelyn Rieder^e

Quintessenz

- Es werden vermehrt orale Tumorthapien entwickelt und in der Klinik eingesetzt.
- Auch bei neuen oral verfügbaren Medikamenten treten Nebenwirkungen auf, und es müssen komplexe Interaktionen bedacht werden.
- Adhärenz und Non-Adhärenz in der Onkologie ist ein relevantes Thema.
- Vor Beginn einer oralen Tumorthherapie sollte ein Assessment der Adhärenzfähigkeit des Patienten stattfinden.
- Die interdisziplinäre und interprofessionelle Zusammenarbeit ist für Adhärenz und Sicherheit bei oraler Tumorthherapie von grosser Bedeutung.
- Die Patienten sollten im Umgang mit den wichtigsten Nebenwirkungen geschult werden und einfach verständliche schriftliche Informationen erhalten.

Ein Fallbericht

Einem 68-jährigen Patienten mit metastasiertem hellzelligem Nierenzellkarzinom wurde vom behandelnden Onkologen neu der Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib, ein sogenanntes *small molecule*, zur palliativen Therapie verordnet. Bei Sunitinib handelt es sich um eine Tablette, welche jeweils über vier Wochen eingenommen wird, gefolgt von einer zweiwöchigen Pause. Nach vierwöchiger Einnahme von Sunitinib 50 mg wurde der Patient in reduziertem Allgemeinzustand mit Diarrhoe (CTCAE) Grad 3 und Mukositis (CTCAE) Grad 3 (siehe Kasten) und daraus resultierender Gewichtsabnahme von 13 kg zwei Wochen lang in einem Regionalspital hospitalisiert. Gemäss Angaben des Patienten waren nach dem Therapiebeginn keine ärztlichen Kontrollen vereinbart worden. Ein Informations- oder Beratungsgespräch mit speziell ausgebildeten Pflegenden hatte nicht stattgefunden. Der Patient gewichtete die korrekte Einnahme der Medikamente höher als seine Beschwerden und nahm erst nach Abschluss des Behandlungszylus mit dem Hausarzt Kontakt auf.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4, 2010.

Diarrhoe Grad 3: ≥ 7 Stuhlgänge mehr gegenüber Baseline, Inkontinenz, Hospitalisation notwendig.

Mukositis Grad 3: starke Schmerzen, normale orale Hydrierung und Nahrungsaufnahme unmöglich.

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Dieser Fall weist auf einige wesentliche Aspekte und mögliche Probleme bezüglich Adhärenz bei oralen Tumorthapien hin, die wir in diesem Artikel behandeln möchten.

Einleitung

Orale Zytostatika (z.B. Chlorambucil, Cyclophosphamid, Methotrexat) werden bereits seit den 50er Jahren in der Onkologie verwendet. In den vergangenen zehn Jahren ist es jedoch zu einer beschleunigten Entwicklung und Zulassung oral verfügbarer Medikamente mit Antitumorwirkung gekommen, insbesondere *small molecules* nehmen mittlerweile einen wichtigen Platz in der Tumorthherapie ein. Mehr als ein Viertel der 400 antineoplastischen Substanzen, die sich in den Pipelines der Pharmaindustrie befinden, werden als orale Medikamente geplant [1]. Ein Grossteil der neuen Medikamente wird dauerhaft, d.h. bis zur Krankheitsprogredienz oder Intoleranz durch den Patienten, verwendet. Aber auch in der adjuvanten Situation werden oral verfügbare Substanzen für einen prädefinierten Zeitraum eingesetzt, so z.B. die Hormontherapie beim Mammakarzinom oder der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib bei GIST.

Durch den Einsatz von tumorwirksamen Medikamenten in Tabletten- oder Kapselform kommt es einerseits wegen weniger Konsultationen und Infusionen zu Erleichterungen für den Patienten, andererseits wird ein Teil der Verantwortung von Onkologen und Pflegefachpersonen auf den Patienten verlagert, so z.B. die Sicherstellung der korrekten Einnahme der Medikamente und der Umgang mit den Nebenwirkungen und deren Symptome. Hieraus ergeben sich neue Herausforderungen für die Akteure zur Gewährleistung von Adhärenz und Sicherheit bei oraler Tumorthherapie.

Trend zu oraler Rezeptur

Aufgrund ihrer Pharmakokinetik und -dynamik werden aktuell die meisten zytotoxischen Substanzen parenteral verabreicht. Ziel ist es, die maximal tolerierte Dosis zur optimalen Zerstörung maligner Zellen zu verabreichen. Anschliessend bedarf es einer Chemotherapiepause zur Erholung, insbesondere zur Regenerierung des Knochenmarks.

^a Departement Innere Medizin, Onkologie / Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen

^b Projektleiterin Onkologische Rehabilitation, Institut für Hausarztmedizin, Universität Zürich

^c Onkologiepraxis, Bülach

^d Fachexpertin Onkologiepflege, Vorstand Onkologiepflege Schweiz, Zürich

^e Master of Nursing sciences, Vizepräsidentin Onkologiepflege Schweiz; Dozentin Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften (ZHAW)

Viele der neueren Tumortherapien sind zytostatisch und entfalten ihren Effekt bei dauerhafter Gabe und durch chronische Exposition der Tumorzellen und des Mikromilieus. Sie bedürfen also täglicher Dosierung, wofür sich die orale Applikationsform anbietet.

Pharmafirmen investieren in die Entwicklung oraler Tumortherapien aus unterschiedlichen Motiven: zur optimalen Umsetzung von Grundlagenforschungsergebnissen in den klinischen Alltag, zur Erweiterung des therapeutischen Spektrums und der daraus resultierenden Wahlmöglichkeiten für Ärzte und Patienten, aber auch aufgrund finanzieller Anreize, so z.B. durch Inkrafttreten von *Medicare Part D* in den USA, welche erstmalig orale Tumortherapien deckt [2].

Medicare Part D ist ein nationales Programm zur Subventionierung rezeptpflichtiger Medikamente bei Sozialhilfeempfängern in den USA, welches 2006 in Kraft trat.

Vor- und Nachteile oraler Tumortherapien

Vorteile der oralen tumorwirksamen Therapie sind für die Patienten die Reduktion der Konsultationen (Spital- und Praxisbesuche) und damit verbundener Transporte und Wartezeiten. Gemäss einer Umfrage in Kanada, wo die Distanzen zwischen Wohn- und Behandlungsort häufig sehr gross sind, ziehen Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung grundsätzlich orale gegenüber parenteralen Therapien vor, wenn hierdurch die Wirksamkeit nicht kompromittiert wird [3].

Die durch die intravenöse Applikationsform hervorgerufenen Komplikationen wie z.B. Schmerzen und Infektionen fallen weg [4]. Manche Patienten übernehmen gerne Eigenverantwortung und geniessen die Ermächtigung zur selbständigen Einnahme der Medikamente. Für andere Patienten stellt ebendiese Verlagerung der Verantwortung einen Nachteil dar. Das Für und Wider einer oralen Therapie sollte mit den Patienten offen und ausführlich besprochen werden.

Die Annahme, orale Tumortherapien seien weniger toxisch als intravenös verabreichte, stellt sich immer wieder als falsch heraus. Das Nebenwirkungsprofil, vor allem der *small molecules*, kann für Patienten sehr belastend sein, hinzu kommen komplexe Interaktionen mit Nahrungsmitteln und anderen Medikamenten [5].

Adhärenz


Bereits 2002 sahen Partridge und ihr Team voraus, dass durch die zunehmende Verfügbarkeit und Verwendung oraler Tumortherapien Adhärenz ein zentrales Thema in der Onkologie würde [6].

Definition

Adhärenz bezeichnet das Ausmass, in welchem Patienten einem medizinischen Aktionsplan Folge leisten, um ein gewünschtes therapeutisches Ziel zu erreichen [7, 8]. Der Begriff Adhärenz hat den der Compliance weitgehend abgelöst, da Compliance suggeriert, der Patient befolge passiv eine ärztliche Anweisung, und nicht der Tatsache Rechnung trägt, dass der Behandlungsplan eine therapeutische Allianz oder einen Vertrag zwischen Arzt und Patient darstellt. Beide Begriffe sind letztlich man-

gelhaft und uninformativ bezüglich des Umgangs mit der Medikamenteneinnahme. Abgegrenzt werden können Non-Adhärenz im Sinne der Nichtbefolgung des Vereinbarten und Über-Adhärenz, wenn trotz Auftretens von Komplikationen am ursprünglichen Prozedere festgehalten wird [9].

Risikofaktoren für Non-Adhärenz

Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Ausbildungsstand, sozioökonomischer Status, Krankheitssituation oder Ernsthaftigkeit der Erkrankung ermöglicht keine verlässliche Voraussage bezüglich Adhärenz zu einem Therapieschema. Hingegen ist frühere Adhärenz ein wichtiger Parameter für zukünftige Adhärenz [10]. Im Review von Osterberg und Blaschke wurden Prädiktoren für Non-Adhärenz definiert [9], siehe Tabelle 1 .

Vor Beginn einer oralen Tumortherapie ist es somit wichtig, die Adhärenzfähigkeit des Patienten mittels eines gezielten Assessments zu ermitteln. Hierbei fliesst auch die Kommunikationsfähigkeit des Patienten in Sprache und Schrift ein. Die Adhärenz kann durch Informationen, Schulungen und persönliche Beratung in Bezug auf das Verhalten gefördert werden. Der Patient sollte die Therapie und ihre Ziele verstehen und mit ihnen einverstanden sein. Wichtig ist, dass der Patient um die potentiellen Nebenwirkungen der Medikamente weiss, diese bei den ersten Anzeichen erkennt und in der Lage ist, adäquat zu reagieren. Unter Umständen sind auch prophylaktische Massnahmen sinnvoll.

Die psychosoziale Situation des Patienten sollte bekannt sein und dem Behandlungsplan nicht entgegenstehen. Hilfreich ist ein soziales Netzwerk zu seiner Unterstützung. Regelmässige Konsultationen sollten im Voraus geplant werden, um die Therapie zu evaluieren und bei Nebenwirkungen entsprechend anzupassen, alternativ kann auch telefonischer Kontakt zwischen Patient und Onkologe/Fachpflegenden bestehen. Der Patient sollte ergänzende schriftliche Informationen über die Behandlung erhalten, damit er sich die vielen Fakten in Erinnerung rufen und bei Unklarheiten wieder nachlesen kann. Einfach verständliche Hinweise bezüglich Medikamenteneinnahme, zu vermeidende Nahrungsmittel und handlungsleitende Informationen über unerwünschte Wirkungen der Medikamente sind zentrale Inhalte schriftlicher Informationen [11]. Für Notfälle braucht der Patient Informationen zu Anlaufstellen und sollte wissen, mit welcher Telefonnummer er sich an wen wenden kann [10].

Tabelle 1. Prädiktoren für Non-Adhärenz.

| |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| Komplexität der Behandlung |
| Nebenwirkungen der Therapie |
| Behandlung einer asymptomatischen Erkrankung |
| Schlechte Arzt-Patienten-Beziehung |
| Inadäquate Planung der Kontrollen oder der Entlassung |
| Kognitive Beeinträchtigung und psychische Probleme, insbesondere Depression |
| Mangelnde Krankheitseinsicht |
| Zweifel des Patienten bezüglich Nützlichkeit der Behandlung |
| Barrieren bei der Versorgung oder medikamentösen Therapie |
| Versäumte Konsultationen |
| Kosten der Medikamente, Selbstbehalt |

Strukturelles

Wie das eingangs erwähnte Fallbeispiel zeigt, sind gezielte und individuelle Information, Schulung und Beratung der onkologischen Patienten essentiell. Für eine Verbesserung der Adhärenz und Sicherheit bei oralen Tumortherapien bedarf es eines Kulturwandels und struktureller Anpassungen der Handlungsabläufe in der Onkologie. Viele Prozesse in onkologischen Ambulatorien und Praxen sind auf die Verabreichung intravenöser Therapien ausgerichtet. Der Kontakt mit Onkologiepflegenden findet normalerweise vor, während und nach Applikation parenteraler Chemotherapien statt. Ein wichtiger Bestandteil der pflegerischen Tätigkeit ist neben der Verabreichung der Zytostatika die Überprüfung des Wissensstands des Patienten, die erneute Information über Nebenwirkungen und die Beratung und Befähigung im Management möglicher Probleme infolge der verabreichten Therapie.

Bei der Verwendung oraler Medikamente in der Onkologie fallen die Berührungspunkte mit den Pflegenden unter Umständen weg, da der behandelnde Arzt die Substanzen rezeptiert und somit der Behandlungspfad an den Pflegenden vorbeiführt. Hier bedarf es einer neuen Form der Beratungsmöglichkeit, z.B. im Rahmen einer Pflegesprechstunde. Voraussetzung dafür sind jedoch eine entsprechende Aus- und Weiterbildung aller Beteiligten, Wissenstransfer, interdisziplinäres Zusammenarbeiten und Erfahrungsaustausch zwischen Ärzten und Pflegenden bezüglich der neuen Medikamente. Zudem sollte die Möglichkeit bestehen, die pflegerische Beratung und Leistung adäquat über TARMED abzurechnen. In einer Stellungnahme der spanischen Onkologengesellschaft zu oralen tumorwirksamen Medikamenten wird betont, dass die Verantwortung für eine sichere und effiziente Behandlung mit oralen Therapien nur innerhalb eines multidisziplinären Teams garantiert werden könne, dessen Mitglieder in allen Aspekten der Krebsbehandlung ausgebildet sind, weitreichende Erfahrung vorweisen können und von einem medizinischen Onkologen geführt oder angeleitet werden [12].

Wichtig ist jedoch in jedem Fall die Involvierung der Grundversorger, die häufig erste Ansprechpartner für die Patienten sind. Die Kommunikation zwischen Spezialist und Hausarzt sollte bilateral erfolgen. Die Grundversorger sollten über die onkologischen Therapien und potentielle Nebenwirkungen orientiert werden. Wenn Medikamenteninteraktionen bedacht werden müssen, so zum Beispiel wegen Metabolisierung über CYP3A4, ist es unerlässlich, dass dies auch dem Grundversorger mitgeteilt wird. Übersichtliche und gute Informationen bietet zudem die Internetplattform Cancerdrugs [5].

Gemäss einer Arbeitsgruppe des amerikanischen *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) resultieren viele der Sicherheitsprobleme bei der Verwendung oraler Tumortherapien aus Mangel an wechselseitiger Kontrolle bei der Verschreibung und Abgabe, wegen hohen Bedarfs an Patientenschulung, Non-Adhärenz des Patien-

ten, Mangel an Monitorisierungstechniken und einer Verschiebung der Verantwortlichkeiten. Trotz zunehmenden Bedarfs gibt es kaum standardisierte Programme zur Personal- und Patientenschulung [13].

Ausblick

Eine gemeinsame Arbeitsgruppe der Onkologiepflege Schweiz (OPS) und der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO) hat sich des Themas angenommen und erarbeitet derzeit Empfehlungen für die Verschreibung und Abgabe oraler Tumortherapien und zur Förderung der Adhärenz und des Selbstmanagements der Patienten. Zudem werden Merkblätter für Patienten zu sämtlichen in der Schweiz zugelassenen oral verfügbaren Tumortherapien erarbeitet. In Fortbildungsveranstaltungen und Pilotprojekten sollen die neuen Ansätze zur Beratung der Patienten gefördert und geprüft werden.

Korrespondenz:

Dr. med. Christian Rothermundt
Oberarzt mbF Onkologie
Departement Innere Medizin
Onkologie / Hämatologie
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen
christian.rothermundt@kssg.ch

Literatur

- 1 www.phrma.org/research/selected-medicines-development-cancer.
- 2 Weingart SN, Brown E, Bach PB, Eng K, Johnson SA, Kuzel TM, et al. NCCN Task Force Report: Oral chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(Suppl 3):S1–14.
- 3 Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997; 15(1):110–5.
- 4 Górnaś M, Szczylik C. Oral treatment of metastatic breast cancer with capecitabine: what influences the decision-making process? *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010;19(1):131–6.
- 5 www.cancerdrugs.ch.
- 6 Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(9):652–61.
- 7 Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA*. 2002;288(22):2880–3.
- 8 Hill, J. Adherence with drug therapy in the rheumatic diseases. Part one: A review of adherence rates. *Musculoskeletal Care*. 2005;3(2): 61–73.
- 9 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487–97.
- 10 Miaskowski C, Shockey L, Chlebowski RT. Adherence to oral endocrine therapy for breast cancer: a nursing perspective. *Clin J Oncol Nurs*. 2008;12(2):213–21.
- 11 Lorig K. and Associates. Patient education: A practical approach, third edition. London: Sage Publications, 2001.
- 12 Colomer R, Alba E, González-Martín A, Paz-Ares L, Martín M, Llombart A, et al.; Spanish Society of Medical Oncology. Treatment of cancer with oral drugs: a position statement by the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Ann Oncol*. 2010;21(2):195–8.
- 13 Jacobson JO, Polovich M, McNiff KK, Lefebvre KB, Cummings C, Galatioto M, et al.; American Society of Clinical Oncology; Oncology Nursing Society. American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5469–75. Epub 2009 Sep 28.