



Klinikapotheke
Klinik für Stammzelltransplantation



Fortbildungsveranstaltung AkdÄ und ADKA, Hamburg, 12.11.2018

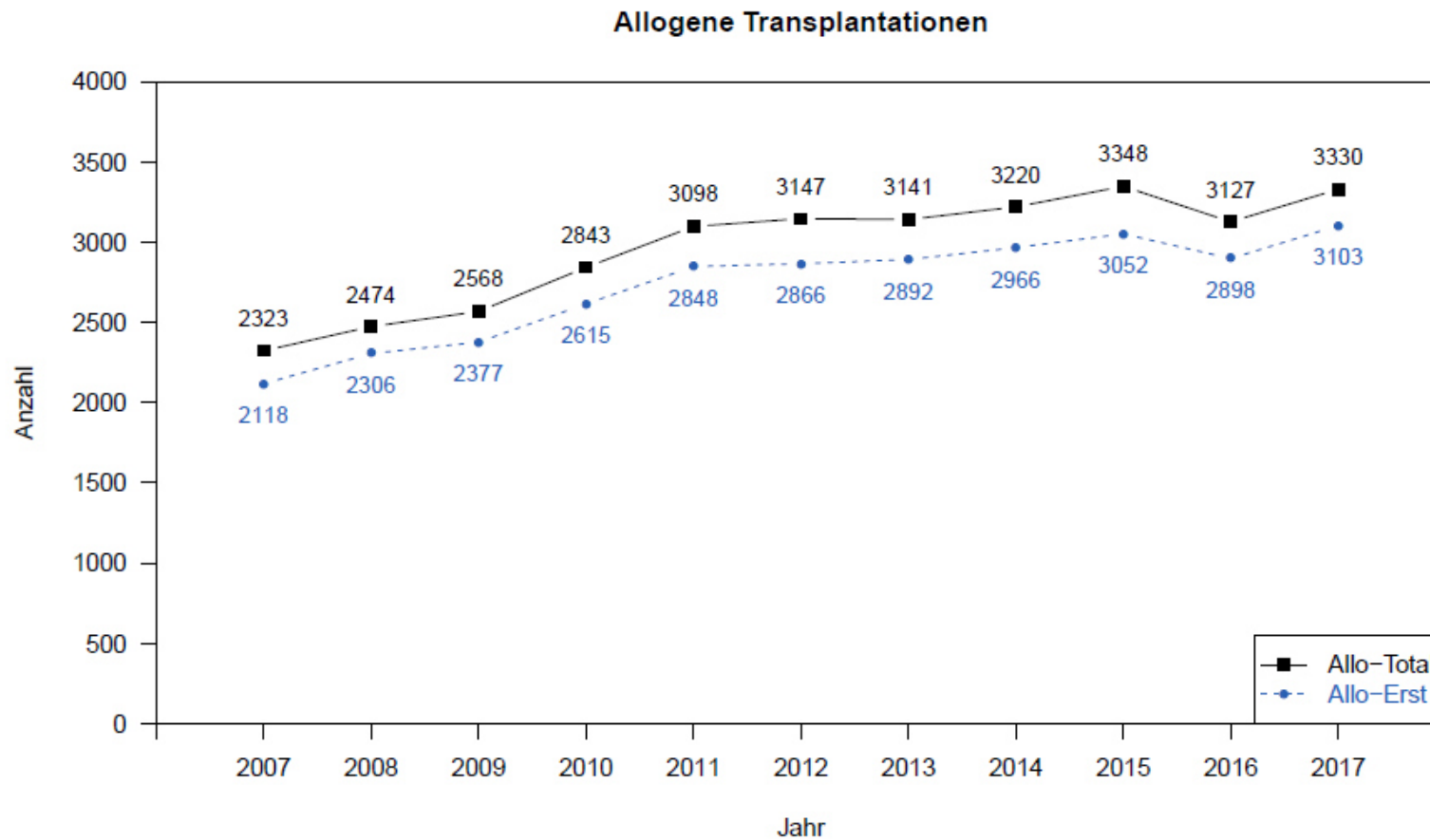
Interprofessionelle Zusammenarbeit in der Stammzelltransplantation

PD Dr. Claudia Langebrake und Dr. Christine Wolschke

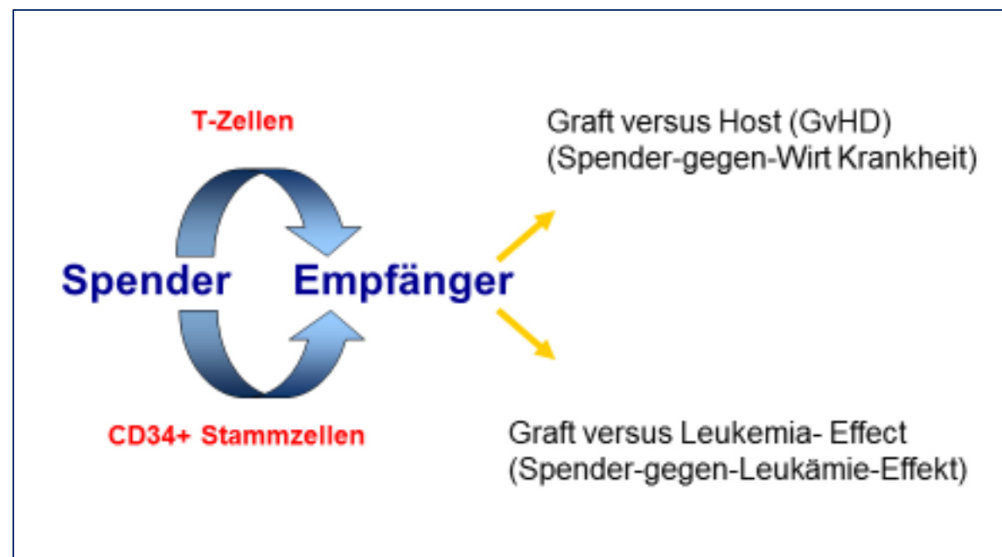
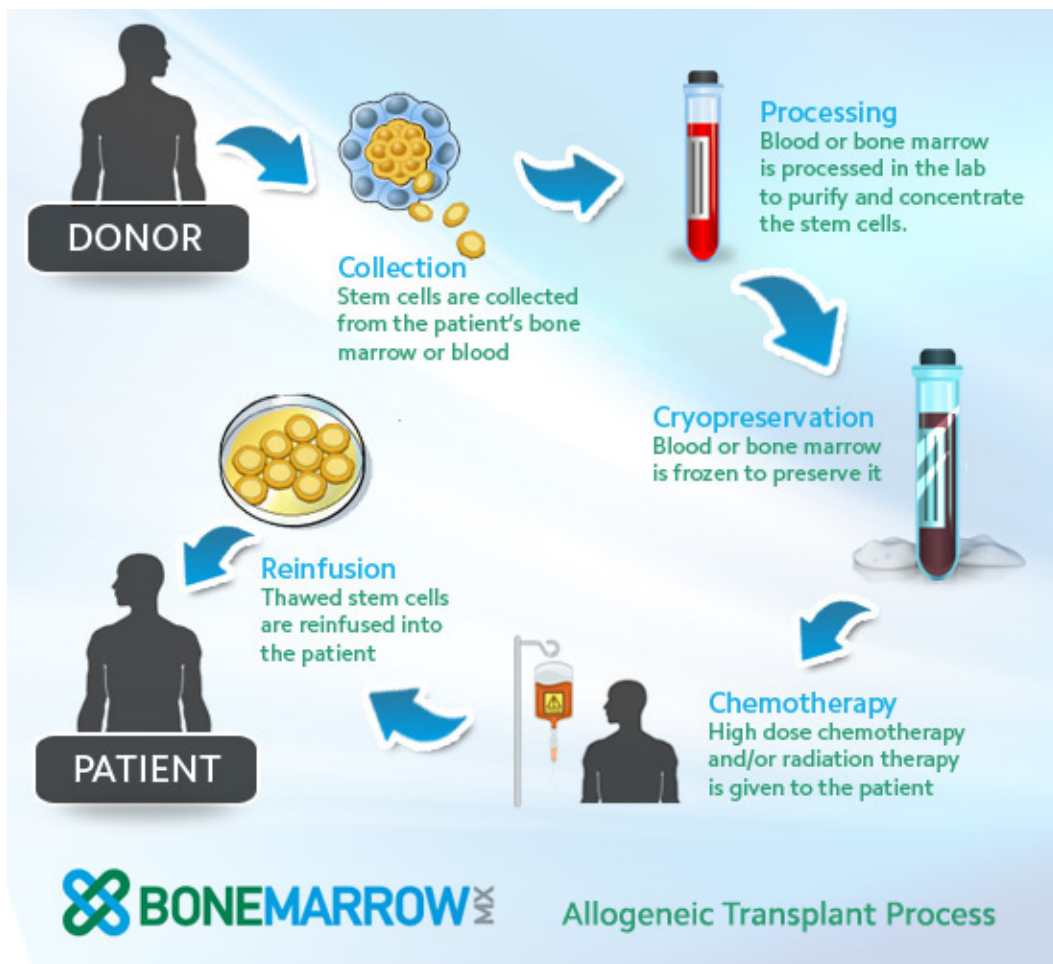


Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Allogene Stammzelltransplantation: Tendenz steigend

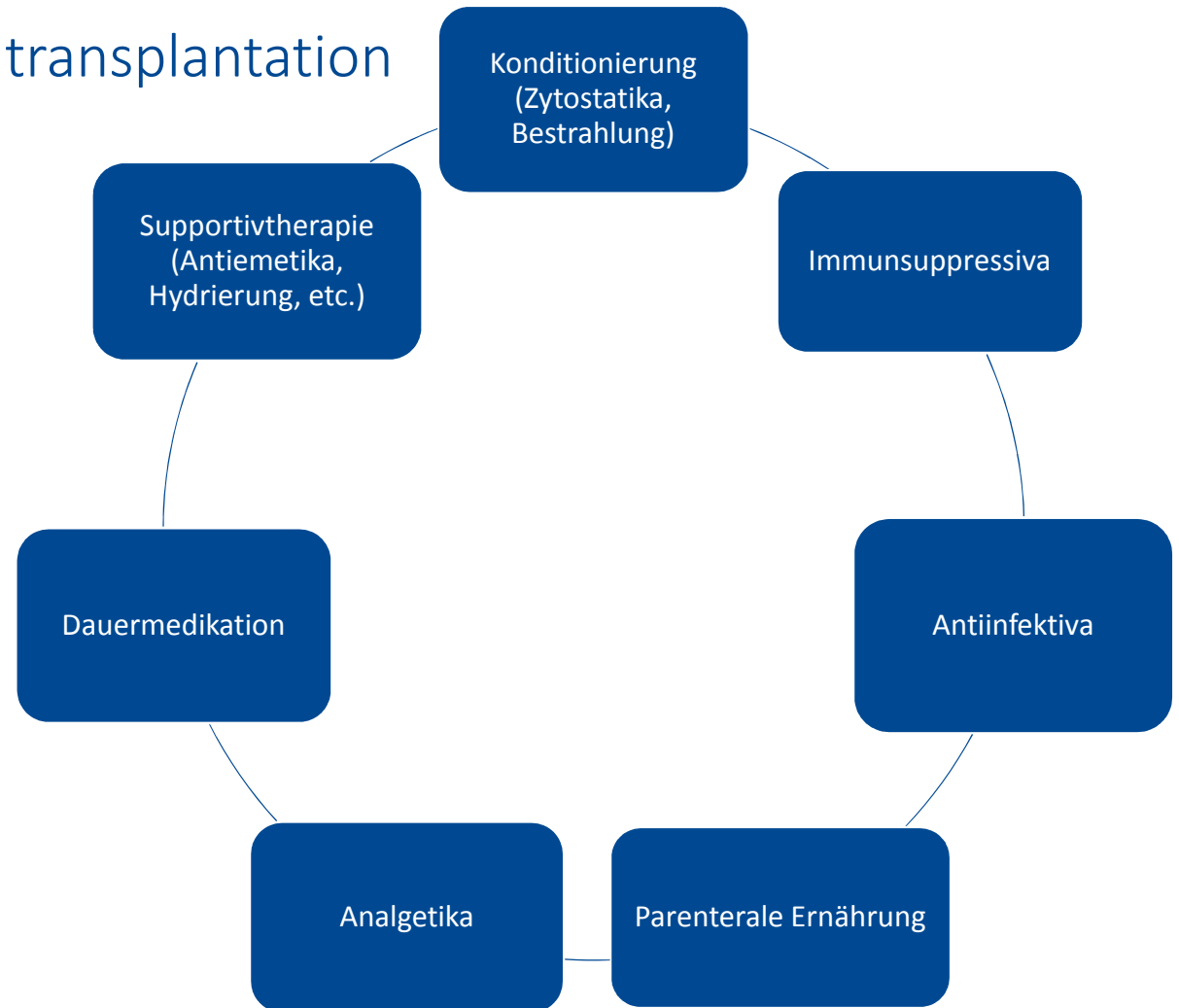


Ablauf und Prinzip einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT)



Pharmakotherapie bei Stammzelltransplantation

- Dosierungen, Dosisanpassung, TDM
- Interaktionen
- Nebenwirkungen, Toxizitäten
- Applikationsarten (parenteral, enteral, lokal)
- Kompatibilität
- Pharmakoökonomie

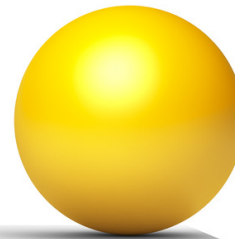


Stammzelltransplantation

Etablierte, lebensrettende
und kurative
Behandlungsoption



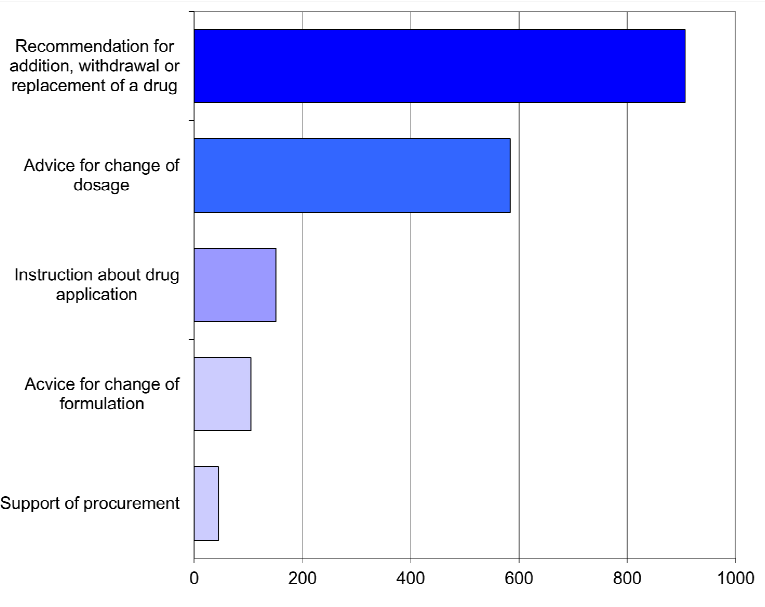
Schwerwiegende
Komplikationen
können auftreten



Zusammenarbeit zwischen Arzt
und Apotheker

- sichere und effektive Therapie gewährleisten
- Arzneimittel-bezogene Probleme vermeiden bzw. lösen

- Patienten mit sehr komplexer Pharmakotherapie
- Behandlung nur in spezialisierten Zentren mit erfahrenem multidisziplinärem Team



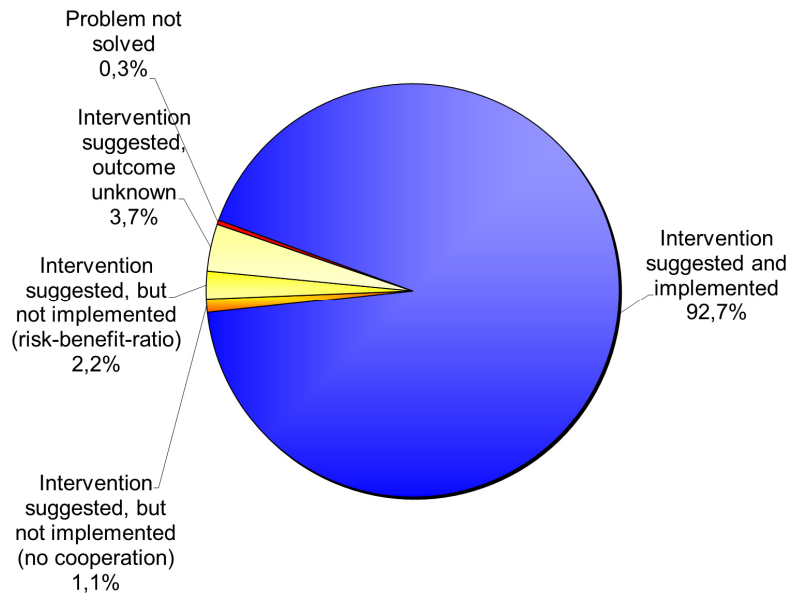
Clinical pharmacists' interventions in a German University Hospital

Claudia Langebrake · Heike Hilgarth

Received: 23 September 2009 / Accepted: 8 January 2010
© Springer Science+Business Media B.V. 2010

Impact of findings on practice

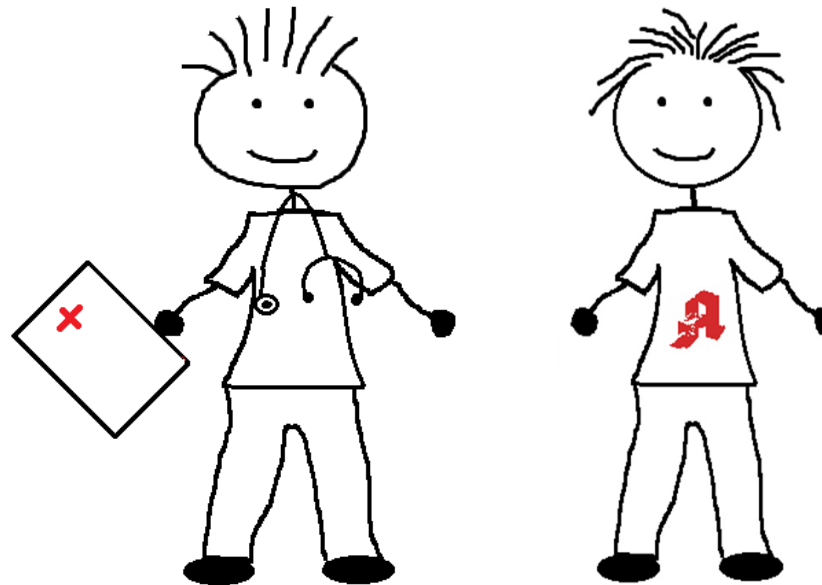
- Inclusion of a **clinical pharmacist** on ward rounds in a hospital in Germany **improves pharmacotherapy**.
- Expansion of the project "clinical pharmacists" results in a permanent employment and the establishment of ward-based pharmacists.
- The positive experience in this study might encourage German colleagues to **work ward-based and give pharmaceutical input to patient care**.
- The classification of pharmacist's interventions utilized here are the base for the establishment of a **nationwide documentation tool for pharmacists' interventions in hospitals (ADKADokuPIK[®])**.



Behandlungsablauf – ein ganz normaler Tag auf der KMT...

Arzt

- stellt Diagnose
- ordnet die Therapie an
- berücksichtigt Komorbiditäten, klinischen Zustand
- klärt den Patienten auf



Apotheker

- Medikationsanalyse
- Arzneimittelinformation
- erstellt Standard-Therapiepläne sowie Empfehlungen zur Pharmakotherapie

Gemeinsam

- Legen finale Therapie fest (Arzneistoffe und Dosierungen) unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren und Charakteristika der Arzneistoffe
- Monitoren die Therapie (Laborwerte, klinisch)

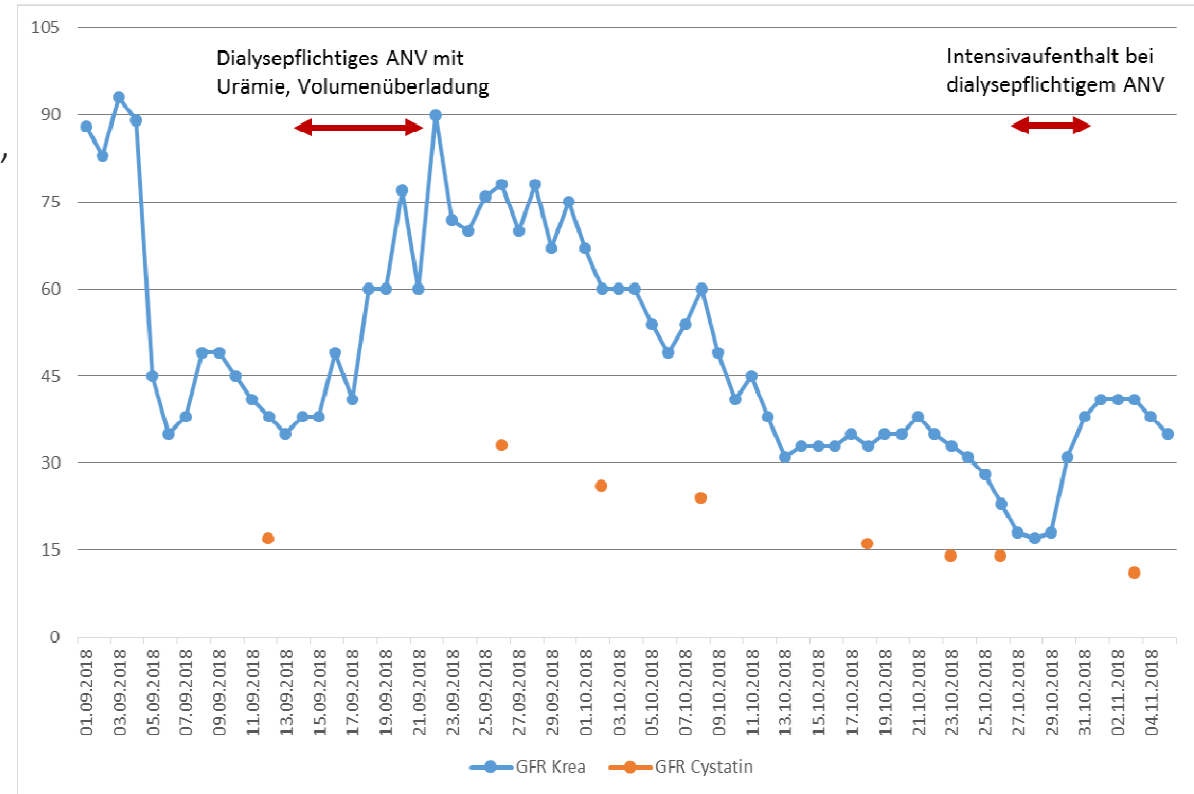
Medikationsmanagement: Beispiel Dosierung bei Niereninsuffizienz

Fallbeispiel

- 47jährige Patientin
- Chronische myelomonozytäre Leukämie CMML-2, ED 09/2017
- Deutliche Blutungsneigung bei Eingriffen
- TIPS-Anlage bei Budd-Chiari-Syndrom 07/2018
- Gewicht: 77 kg, Körpergröße: 168 cm, massiver Aszites und capillary leak
- ECOG 2-3
- Akute auf chronische Niereninsuffizienz
- MUD-PBSCT am 03.09.2018

Fragestellung:

Dosierung der Konditionierungstherapie in Abhängigkeit der Erkrankungsaktivität, des Allgemeinzustandes und der bestehenden Niereninsuffizienz



Medikationsmanagement: Beispiel D

Biol Blood Marrow Transplant 20 (2014) 908–919

Review

Preparative Regimen Dosing for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Chronic Kidney Disease: Analysis of the Literature and Recommendations

Megan N. Bodge¹, Srividya Reddy^{2,3},
Michael Scott Thompson¹, Bipin N. Savani^{2,3,*}

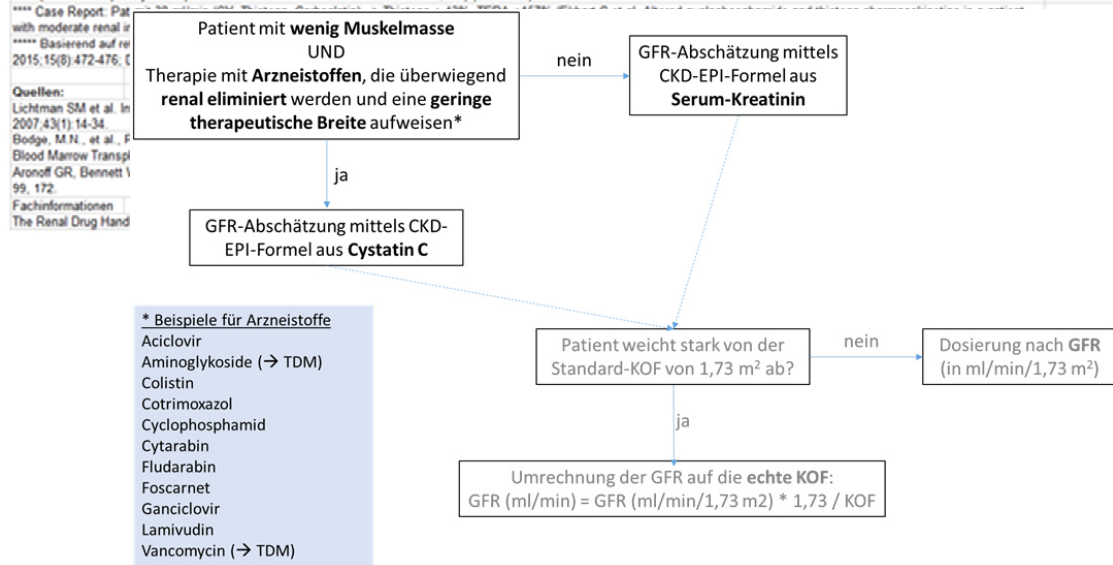


RESULTS

It was found that the available literature provides insufficient information to draw evidence-based conclusions (level I or II) upon how to optimally dose a HSCT preparative regimen in a patient with baseline renal impairment. This was due to the largely retrospective nature of the reports, limited information regarding creatinine clearance and dialysis schedules for patients who were hemodialysis dependent, and lack of pharmacokinetic reporting for the majority of cases. The available data are supportive of HSCT in patients with renal insufficiency, but the data are insufficient to provide optimal dosing regimens for patients with renal impairment. This is especially true in pediatric patients

Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz (Konditionierungen)													
	90 ml/min	80 ml/min	70 ml/min	60 ml/min	50 ml/min	40 ml/min	30 ml/min	20 ml/min	10 ml/min	HD	dialysierbar	Elimination	ASBMT (Bodge, 2014)
Amsacrin	100 - 200 mg/qm				75 - 100 mg/qm			20 - 100 mg/qm			unwahrscheinlich	überwiegend bilär	keine Angabe
Busulfan			100%			60 - 75%					ja	30% renal	100%
Cyclophosphamid			25-50: 75%*			10-24: 55%*		80-100% (HD 7h nach Ende CY-Infusion)*			ja	überwiegend renal (CY und Metabolite)	mild, 100%; moderate, 50%; severe, consider dose reduction, HD, after HD
Cytarabin (HD)	2 g/qm		1 - 2 g/qm			1 g/qm		1 g/qm			ja	überwiegend renal (als Ara-U)	keine Angabe
Cytarabin (Standard)			46-60: 60%			31-45: 50%		consider alternative					
Etoposid (HD)	45 - 50 mg/kg		30 - 45 mg/kg			20 - 30 mg/kg					nein	45% renal	keine Angabe
Etoposid (Standard)	50 - 150 mg/qm (100%)		37,5 - 112,5 mg/qm (75%)			25 - 75 mg/qm (50%)							
Fludarabin	25 mg/qm**		20 mg/qm**			15 mg/qm**					unbekannt	60% renal (Gesamtklearance des Hauptmetaboliten 2F-ara-A korreliert mit GFR)	mild-moderate: 20-25% dose reduction; severe: 50% reduction
Melphalan***	100 - 200 mg/qm		75 - 150 mg/qm			20 - 100 mg/qm		140 mg/qm****			nein (?)	11% unverändert renal	renal impairment or HD: 100-140 mg/qm
Thiotepa****			Krea > 2 mg/dl: 140 mg/qm								ja (?)	TEPA wird im Urin ausgeschieden	100%
Treosulfan			mit extremer Vorsicht verwenden, ggf. Dosisreduktion			reduzierte Dosis verwenden					ja	22-30% unverändert renal	keine Angabe
ATG-Fresenius			100%										100%
Thymoglobulin			100%										100%

* Basierend auf PK-Untersuchung (Haubitz M. et al. Cyclophosphamid pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. Kidney Int. 2002;61(4):1495-1501.)
 ** Basierend auf prospektiver PK-Untersuchung mit Initialdosis von 25 mg/qm (Lichtman SM et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of fludarabine phosphate in patients with renal impairment: a prospective dose adjustment study. Cancer Invest. 2002;20(7-8):904-913.)
 *** Autologous SCT: serum creatinine > 2 mg/dl -> reduce dose from 200 mg/qm over 2 days to 140 mg/qm given as a single-dose infusion (Badros A et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. Br J Haematol. 2001;114(4):822-829.)
 **** Case Report: Pat with moderate renal impairment (Lichtman SM et al. Blood Marrow Transplant. 2015;15(8):472-476.)



- * Beispiele für Arzneistoffe
- Aciclovir
 - Aminoglykoside (→ TDM)
 - Colistin
 - Cotrimoxazol
 - Cyclophosphamid
 - Cytarabin
 - Fludarabin
 - Foscarnet
 - Ganciclovir
 - Lamivudin
 - Vancomycin (→ TDM)

Gemeinsames Erstellen von Therapiestandards

Anlage 01 zu 2.04.35:

Supportivtherapie unter Konditionierung

1. Antiemetika

1.1. Prophylaxe

Granisetron (3mg als KI): an allen Tagen mit Chemotherapie

	2.04.35	0	Konditionierung	SOP	5	08.02.2017
	2.04.35	1	Supportivtherapie unter Konditionierung	VA	1	26.05.2017
	2.04.35	2	Dosisanpassung bei Übergewicht	VA	1	26.05.2017
	2.04.35	3	Medikamentenkompatibilität in Lösung	VA	1	26.05.2017
	2.04.36	2	Busulfan TDM	SOP	1	08.02.2017
	2.04.36.01	0	Busulfan TDM - Probenentnahme	SOP	1	08.02.2017
	2.04.36.02	0	Busulfan TDM: Berechnung AUC und Dosis	SOP	1	08.02.2017

Aprepitant (Tag 1: 125mg, Tag 2: 80mg, Tag 3: 80mg)

Indiziert bei Chemotherapie mit hohem emetogenem Risiko:

- Cisplatin ($\geq 50 \text{ mg/m}^2$)
- Carmustin ($>250 \text{ mg/m}^2$)
- Cyclophosphamid ($>1500 \text{ mg/m}^2$)
- TBI

Bei Substanzen mit moderatem emetogenem Risiko kann Aprepitant eingesetzt werden:

- Busulfan ($>4 \text{ mg/kg}$)
- Carmustin ($\leq 250 \text{ mg/m}^2$)
- Cyclophosphamid ($\leq 1500 \text{ mg/m}^2$)
- Cytarabin ($>1000 \text{ mg/m}^2$)
- Melphalan ($>50 \text{ mg/m}^2$)
- Etoposid ($\geq 30 \text{ mg/kg}$)

Bei Substanzen mit geringem oder minimalem emetischem Risiko ist Aprepitant **nicht** indiziert!

- Cytarabin ($\leq 100\text{-}200 \text{ mg/m}^2$)
- Fludarabin
- Rituximab
- Etoposid ($<30 \text{ mg/kg}$)

Dosisindividualisierung durch TDM: Beispiel Busulfan



Festlegung des Konditionierungsregimes und der Ziel-AUC

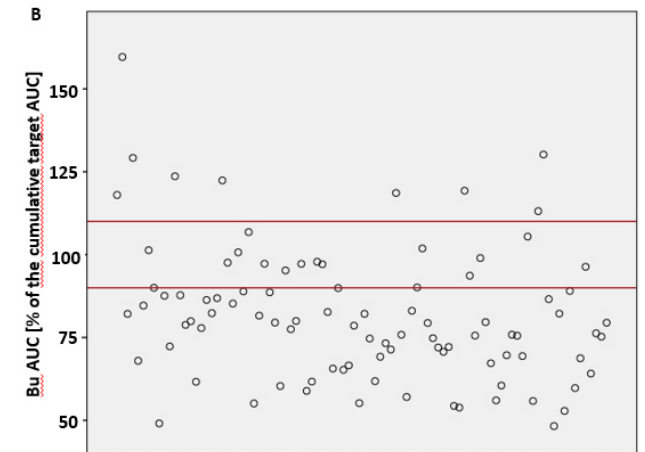
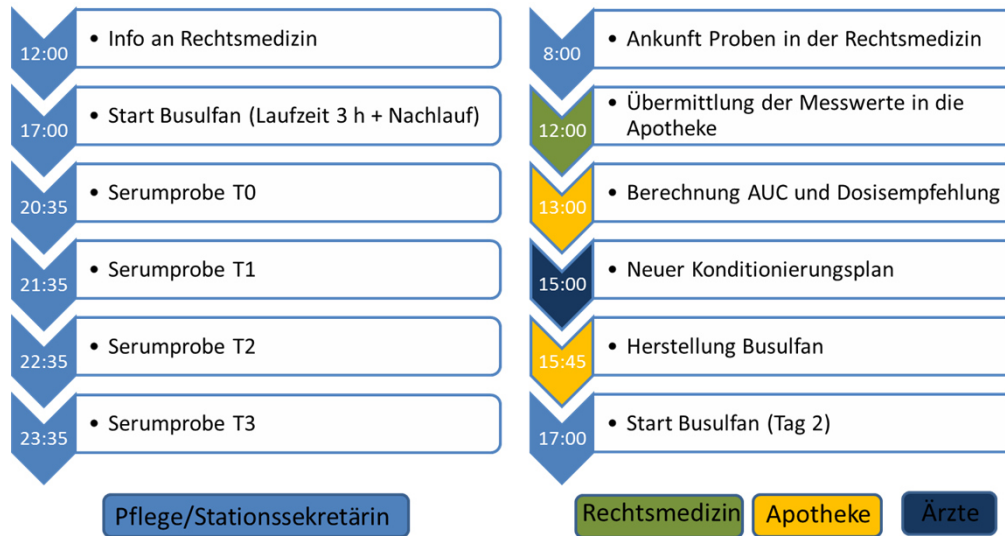
Berechnung der AUC und Dosisempfehlung



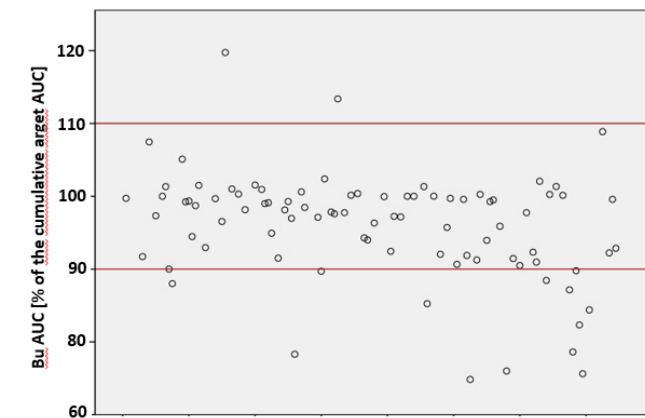
Festlegen der neuen Dosis

Tag 1: 1. Busulfan

Tag 2: 2. Busulfan



↓ Änderung der Dosis gemäß TDM



Dosisfindung und Management von Interaktionen

Fallbeispiel:

- 35 jährige Patientin
- ED einer **Akuten myeloischen Leukämie**, Monosomie 7 01/2015
 - Induktionschemotherapie mit Cytarabin/ Daunorubicin (7+3), Fazit: Blastenpersistenz
 - Salvagetherapie Flag-Ida
 - 1. HLA-kompatible Fremdspenderstammzelltransplantation (MUD-PBSCT) 03/2015 nach einer Konditionierung mit Fludarabin/ Melphalan/ATG
- **Extramedulläres Rezidiv der AML** in der li Mamma, bds. ovarial, parailiacale Lymphknoten
 - Reinduktionschemotherapie mit GO-HAM 09/2017
 - 2. HLA-kompatible Fremdspenderstammzelltransplantation 11/2017 nach einer Konditionierung mit TBI, Fludarabin, ATG; Komplikation: VOD
- **Erneutes Frührezidiv der AML** 01/2018
 - Überlegung einer Therapie mit Venetoclax → gleichzeitige Prophylaxe mit Posaconazol notwendig

Venetoclax + Ketoconazole and other CYP3A4 inhibitors or P-glycoprotein inhibitors

(Latest modification: 02-Oct-2017)

Ketoconazole markedly increases the exposure to venetoclax. Other drugs that are both potent CYP3A4 inhibitors and P-glycoprotein inhibitors might interact similarly. Moderate CYP3A4 inhibitors or drugs that are solely P-glycoprotein inhibitors will be expected to also increase the exposure to venetoclax, but to a lesser extent.



Clinical evidence

In a crossover study in 11 patients with non-Hodgkin lymphoma, ketoconazole 400 mg daily for 7 days increased the maximum concentration and AUC of a single 50-mg dose of venetoclax 2.3- and 6.4-fold, respectively.¹

Bei Patienten, welche die Aufdosierungsphase abgeschlossen haben und eine stabile Tagesdosis von Venetoclax erhalten, sollte die Dosis von Venetoclax bei gleichzeitiger Anwendung von mittelstarken CYP3A-Inhibitoren um 50% und bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren um 75% gesenkt werden. Die Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen von Toxizitäten hin überwacht werden, und es kann notwendig sein, die Dosis weiter anzupassen. 2 bis 3 Tage nach Absetzen des Inhibitors sollte wieder dieselbe Dosis von Venetoclax wie vor Beginn der Behandlung mit dem CYP3A-Inhibitor verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Clinical Therapeutics/Volume 39, Number 2, 2017

Management of Venetoclax-Posaconazole Interaction in Acute Myeloid Leukemia Patients: Evaluation of Dose Adjustments



Suresh K. Agarwal, PhD¹; Courtney D. DiNardo, MD²; Jalaja Potluri, MD¹; Martin Dunbar, DrPH¹; Hagop M. Kantarjian, MD²; Rod A. Humerickhouse, MD, PhD¹; Shekman L. Wong, PhD¹; Rajeev M. Menon, PhD¹; Marina Y. Konopleva, MD, PhD²; and Ahmed Hamed Salem, PhD^{1,3}

¹AbbVie Inc, North Chicago, Illinois; ²Department of Leukemia, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas; and ³Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Ain Shams University, Cairo, Egypt

Lexicomp® Drug Interactions

Title Venetoclax / CYP3A4 Inhibitors (Strong)

Print

Risk Rating D: Consider therapy modification

Summary CYP3A4 Inhibitors (Strong) may increase the serum concentration of Venetoclax. **Severity** Major **Reliability Rating** Fair

Patient Management Strong CYP3A4 inhibitor use is contraindicated during venetoclax initiation and ramp-up. In patients receiving steady venetoclax doses after completion of the ramp-up phase, reduce the venetoclax dose by at least 75% if concomitant use of a strong CYP3A4 inhibitor is required. Monitor patients receiving these combinations closely for evidence of excessive venetoclax effects (eg, hematologic toxicity, tumor lysis syndrome). Resume the previous venetoclax dose 2 to 3 days after strong CYP3A4 inhibitor discontinuation.

CYP3A4 Inhibitors (Strong) Interacting Members Atazanavir, Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Darunavir, Idelalisib, Indinavir, Itraconazole, Ketoconazole (Systemic)*, Lopinavir, Mifepristone, Nefazodone, Nelfinavir, Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, and Dasabuvir, Posaconazole, Ritonavir*, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazole

* Denotes agent(s) specifically implicated in clinical data. Unmarked agents are listed because they have properties similar to marked agents, and may respond so within the context of the stated interaction.

Discussion In a clinical study summarized in venetoclax US prescribing information, coadministration of the strong CYP3A4 inhibitors ketoconazole (400 mg daily) or ritonavir (50 mg once daily) increased the maximum concentration and AUC of venetoclax by 2.3- to 2.4-fold and 6.4- to 7.9-fold, respectively.¹ The suspected primary mechanisms of this interaction are inhibition of CYP3A4-mediated metabolism and P-glycoprotein-mediated efflux of venetoclax.

Implications: The results are consistent with inhibition of CYP3A-mediated metabolism of venetoclax. Posaconazole can be used for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia receiving venetoclax after reducing the venetoclax dose by at least 75%. ClinicalTrials.gov identifier: NCT02203773. (*Clin Ther.* 2017;39:359–367) © 2017 Elsevier HS Journals, Inc. All rights reserved.

Key words: ABT-199/GDC-0199, BCL-2, CYP3A, pharmacokinetic interaction, posaconazole, venetoclax.

EBMT Pharmacist committee



Consensus recommendations for the role and competencies of the European pharmacist and clinical pharmacologist involved in hematopoietic stem cell transplantation

Definition von verbindlichen („mandatory“) und optionalen Aktivitäten im Rahmen von

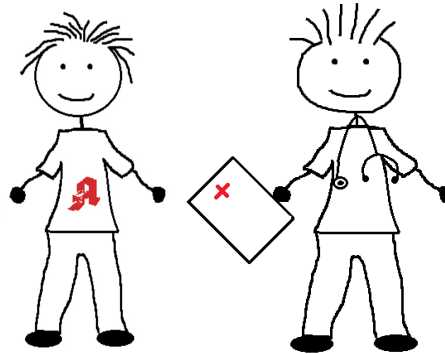
- Patientenversorgung
- Services der Krankenhausapotheke
- Behandlungsablauf
- Forschung
- Aus- und Fortbildung
- Qualitätssicherung
- Pharmakoökonomie

Zusammenfassung

- Enge Kooperation von Arzt und Apotheker in sehr spezialisiertem Bereich mit komplexer Pharmakotherapie
 - Apotheker und Arzt schauen aus unterschiedlichen Perspektiven auf Arzneimittel(-Therapie)
 - für speziellen Situationen (Organinsuffizienz, Über- oder Untergewicht) wenig evidenz-basierte Informationen zur Arzneimitteltherapie in der Stammzelltransplantation verfügbar
- Mehrwert für den Patienten durch engen und regelmäßigen interprofessionellen Austausch



Klinikapotheke
Klinik für Stammzelltransplantation



Martinistraße 52 | D-20246 Hamburg

PD Dr. Claudia Langebrake

Fachapothekerin für klinische Pharmazie

Telefon +49 (0) 40 7410-56583

Telefax +49 (0) 40 7410-54593

c.langebrake@uke.de | www.uke.de

Dr. Christine Wolschke

Oberärztin

Fachärztin für Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie
und Internistische Onkologie

Telefon +49 (0) 40 7410-55250

Telefax +49 (0) 40 7410-53795

wolschke@uke.de | www.uke.de