



# Arzneimittelinteraktionen in der Onkologie: Sicher durch den Dschungel führen

2. Kongress für Arzneimittelinformation  
ADKA Köln 2011

Dr. Ulrike Friedrich

# Sicher durch den Dschungel führen...



- Einführung
  - Definition
  - Spezialfall: Interaktionen in der Onkologie
  - Arzneimittelinteraktionen: Was ist relevant, was ist bekannt, was wird häufig vergessen
  - Zusammenfassung „Checkliste für Dschungelführer“
- Einführung in die Gruppenarbeit
- Gruppenarbeit
- Vorstellung der Fallbeispiele

# Arzneimittelinteraktion: Definition



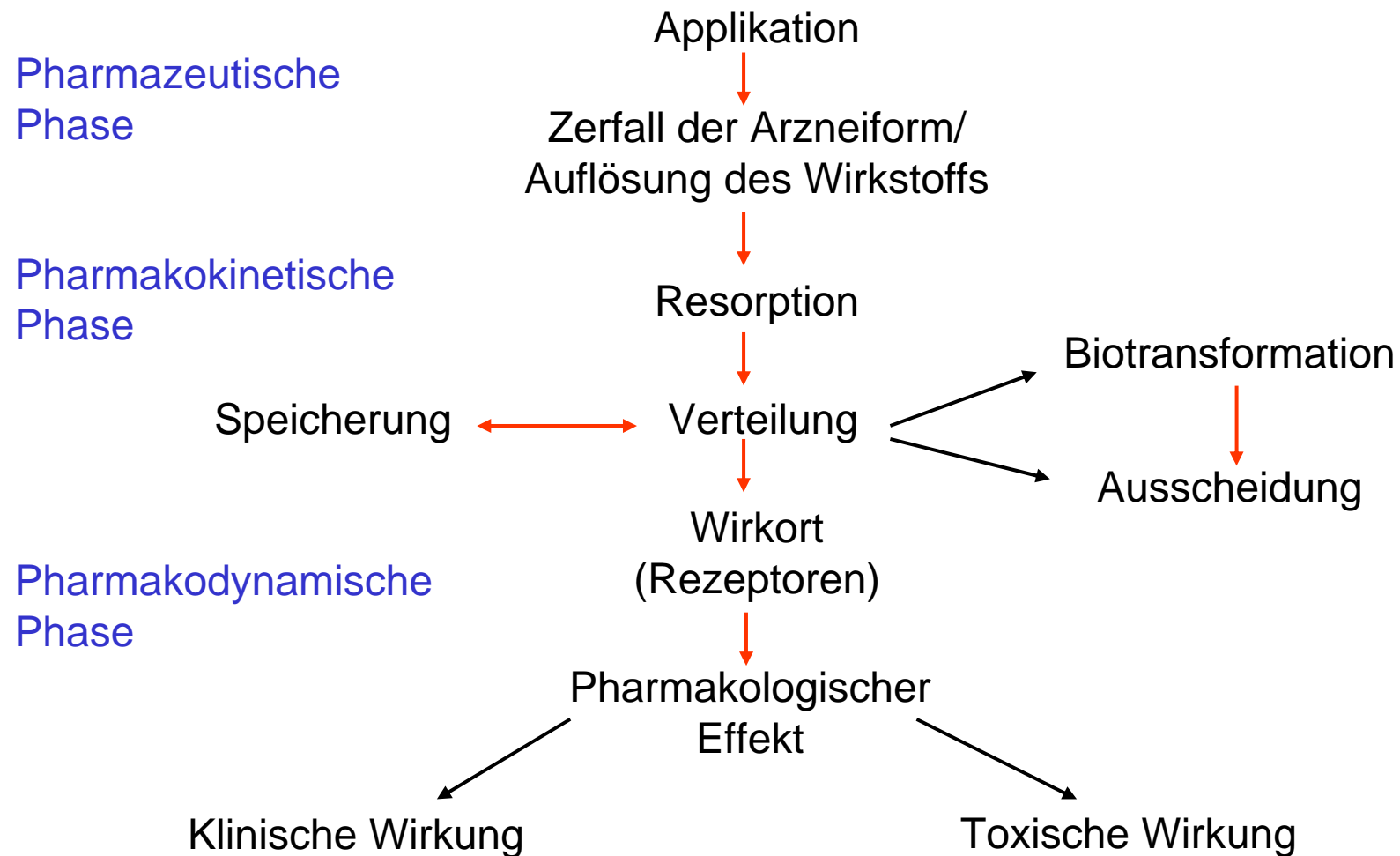
Definition (EMA):

⇒ Eine Änderung in der Pharmakodynamik und/oder Pharmakokinetik eines Arzneistoffes, hervorgerufen durch die gleichzeitige Gabe eines anderen Arzneistoffes, durch Lebensmittel oder durch Rauchen oder durch Alkoholgenuß.

Arzneimittel-Interaktion = Unerwünschte Wirkung ?

⇒ Erwünschte, bewusst genutzte oder unerwünschte Interaktionen

# Grundlagen Arzneimittelinteraktionen



Mod. nach Krankenhauspharmazie 24(4): April 2003

# Der onkologische Patient



- 60% der onkologischen Patienten:  $\geq 65$  Jahre
- Häufig (bis zu 80%) Komorbiditäten
- Medikamenteneinnahme Patienten  $>65$  Jahre:
- 78% rezeptpflichtige Medikamente
- 39%  $\geq 5$  Medikamente
- 90% zusätzlich nicht verschreibungspflichtige Medikamente

Blower P et al. Critical Reviews in Oncology/Hematology 55 (2005): 117-142



Oftmals schwierige Abgrenzung zu

- Beschwerden durch die Tumorerkrankung
- Unerwünschten Wirkungen der Tumorthherapie
- Komorbiditäten und deren Therapie
  
- Meist keine kurzfristige Beurteilung des Therapieerfolgs möglich (⇒ Problem bei verminderter Wirksamkeit)



JNCI 2007; 99: 592-600

Etwa ein Viertel aller Tumorpatienten ist  
durch Arzneimittel-Wechselwirkungen  
potenziell gefährdet !

Davon waren

9% schwerwiegende Interaktionen

77% mittelschwere Interaktionen

**Nur 13% betrafen Krebsmedikamente,**

**87% andere Medikamente**



Arzneimittelinteraktionen:  
Was ist relevant, was ist bekannt,  
was wird häufig vergessen ?



# Interaktionskritische Medikamente



Meist als „interaktionskritisch“ bekannt

- Antiepileptika
- Psychopharmaka
- Immunsuppressiva
- Orale Antikoagulantien
  
- Antiinfektiva (v.a. HIV-Medikamente, Antimykotika)
- Z.T. Analgetika
  
- Z.T. Antiarrhythmika
  
- Z.T. orale Zytostatika



Meist nicht beachtet oder unterschätzt:

- Protonenpumpenhemmer/ Antazida
- CSE-Hemmer
- Zwei- und dreiwertige Kationen ( $\text{Ca}^{2+}$  ,  $\text{Mg}^{2+}$  ,  $\text{Fe}^{3+}$  ,  $\text{Al}^{3+}$  )
- Vitaminpräparate (Cave: Folsäure und Capecitabin)
- Antibiotika (v.a. „Standardantibiotika“ und selten eingesetzte Substanzen wie Rifampicin)
- NSAIDs
- Antihypertonika (Calciumantagonisten)
- Z.T. Pflanzliche Präparate, rezeptfreie Substanzen

# Interaktionen bei der Resorption



- Veränderungen des pH-Wertes des Magens (Antazida/Protonenpumpenhemmer, (keine) Nahrung)
- Bindung von Arzneistoffen (z.B. durch  $\text{Ca}^{2+}$  ,  $\text{Mg}^{2+}$  ,  $\text{Fe}^{3+}$  )
- Veränderungen der Passagezeit im Magen (z.B. durch Metoclopramid)
- Veränderungen der Darmpassage (Obstipation, Diarrhoe und Medikamente mit entsprechenden Eigenschaften)
- Beeinflussung der Darmflora (z.B. durch Antibiotika)
  
- Zusätzlich bei Tumorpatienten: oft Übelkeit, Erbrechen, unsichere Verhältnisse bei der Resorption durch Stomatitis/Mukositis

# Azol-Antimykotika & Nahrung



INN (FAM)	WW mit Nahrung	Einnahmeempfehlung
Fluconazol (DIFLUCAN)		Vor oder mit einer Mahlzeit
Itraconazol Kapseln ! (SEMPERA Kapseln)	+ Nahrung: Bioverfügbarkeit ↑	unmittelbar nach einer Mahlzeit
Itraconazol Lösung ! (SEMPERA liquid)	+ Nahrung: Bioverfügbarkeit ↓	Nüchtern + mindestens 1 Stunde danach keine Nahrungsaufnahme
Voriconazol (VFEND)	+ Nahrung: orale Absorption und Bioverfügbarkeit ↓	mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit

# Klinisch relevante CYPs



CYP 1A2 (bei Rauchern induziert)

CYP 2B6

CYP 2C8

CYP 2C9 (genetischer Polymorphismus)

CYP 2C19 (genetischer Polymorphismus)

CYP 2D6 (genetischer Polymorphismus)

CYP 2E1 (z.B. WW Ethanol + Paracetamol)

**CYP 3A4 (metabolisiert 50% aller Arzneistoffe)**

# Aktivierung oder Inaktivierung ?



Metabolismus über CYP-Enzyme kann

- Zu inaktiven Metaboliten
    - Z.B. Docetaxel, Paclitaxel
  - Zu aktiven Metaboliten
    - Z.B. Tamoxifen, Irinotecan, Temsirolimus, Thiotepa
  - Zur Bioaktivierung von Prodrugs
    - Z.B. Cyclophosphamid, Ifosfamid
- führen.



## Kompetitiv (mehrere Substrate):

- Mehrere Substanzen, die über gleiche Enzyme metabolisiert werden
- Dosisabhängig
- Klinisch relevant bei Überschreiten der Metabolisierungskapazität

## Nicht-kompetitiv (CYP-Inhibitoren):

- Irreversible Bindung oder Zerstörung von CYP-Enzymen
- Inhibitor muss nicht gleichzeitig Substrat sein

# Wichtige CYP-Inhibitoren



CYP3A4	CYP2C9	CYP2C19
Azol-Antimykotika Amiodaron Diltiazem, Verapamil Makrolide (ohne Azithromycin) HIV-Protease- Inhibitoren Cimetidin Grapefruitsaft (Darm)	Amiodaron Fluconazol Voriconazol Valproinsäure 5-FU(derivate)	Fluoxetin Omeprazol/Esomeprazol Lansoprazol Fluconazol Ketoconazol Voriconazol Felbamat Topiramamat

nach Lipp HP, Der Onkologe 2007; 13: 801-812; Kämmerer W, Arzneimitteltherapie 2008; 26(2): 51-61



# CYP-Inhibitoren: Zeiteffekte beachten

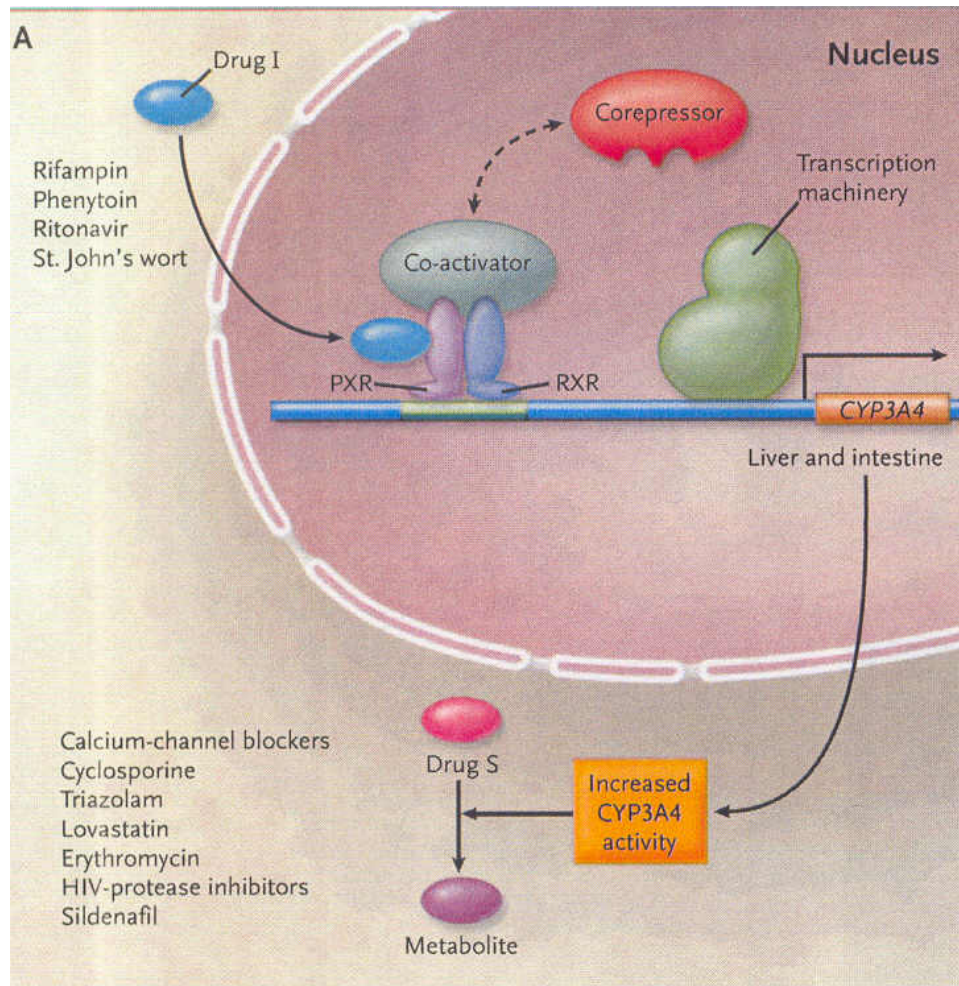


- Sofortige Wirkung
- Maximale Wirkung: im Steady-State
- Auswirkung: abhängig von Stärke des Inhibitors

Nach Absetzen des Inhibitors: Anhalten des Effekts

- kompetitive, reversible Hemmung: in Abhängigkeit von der Halbwertszeit der Substanz
  - *Bsp.:  $t_{1/2}$ : Fluconazol: 30h, Posaconazol: 35h,*
  - *Fluoxetin: 4-6 Tage; aktiver Metabolit (Norfluoxetin): 4-16 Tage)*
- Irreversible Hemmung: bis zur CYP-Regeneration

# CYP-Induktion: Zeiteffekte beachten



Maximale Effekte erst nach 1-2 Wochen erreicht

Nach Absetzen: langsame Abnahme des Induktionseffekte

*PXR: Pregnane X receptor*

*RXR: Retinoid X receptor*

Quelle: Wilkinson GR, NEJM 2005; 352:2211-2221

# Wichtige CYP-Induktoren



CYP3A4	CYP2C9	CYP2C19
Rifampicin	Phenytoin	Phenobarbital
Phenytoin	Phenobarbital	Carbamazepin
Carbamazepin	Primidon	Phenytoin
Oxcarbazepin	Rifampicin	Rifampicin
Phenobarbital		
Primidon		
Bosentan		
Johanniskraut		

nach Lipp HP, Der Onkologe 2007; 13: 801-812; Kämmerer W, Arzneimitteltherapie 2008; 26(2): 51-61

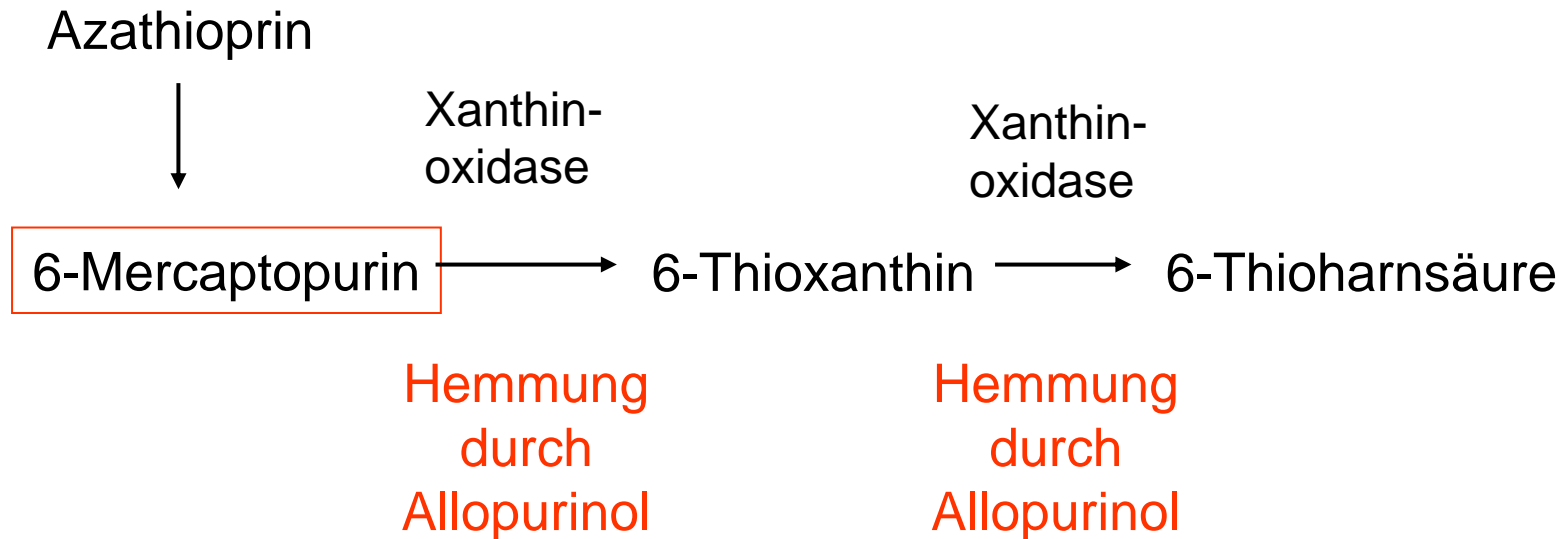
# CYP-unabhängige Abbauwege



Schlüsselenzym	Substrate (Zytostatika)	Potenzielle Interaktionen
Xanthinoxidase	6-Mercaptopurin Azathioprin	Allopurinol
DPD ( <i>Dihydropyrimidin- dehydrogenase</i> )	5-FU, Capecitabin, Tegafur	Brivudin, Sorivudin (Brivudin-Prodrug)
S-TPMT ( <i>Thiopurin-S- Methyltransferase</i> )	6-Mercaptopurin, Azathioprin, Thioguanin	5-Aminosalicylsäure- Derivate (z.B. Olsalazin, Sulfasalazin)
UGT1A1	Irinotecan (CPT11)	Inhaltsstoffe des Zigarettenrauchs

nach Lipp HP, Der Onkologe 2007; 13: 801-812

# Azathioprin/6-Mercaptopurin + Allopurinol



Allopurinol + orales Azathioprin/ 6-Mercaptopurin:

⇒ Azathioprin/6-Mercaptopurin: Dosisreduktion um ca. 75% (auf 25%)

Modifiziert nach Lipp HP, Der Onkologe 2007, 13: 801-812

# Sorivudin + 5-FU: Eine tödlich Kombination



Innerhalb der ersten 40 Tage nach der Zulassung von Sorivudin in Japan wurden 15 Todesfälle gemeldet, die im Zusammenhang mit der Einnahme des neuen Medikaments standen.

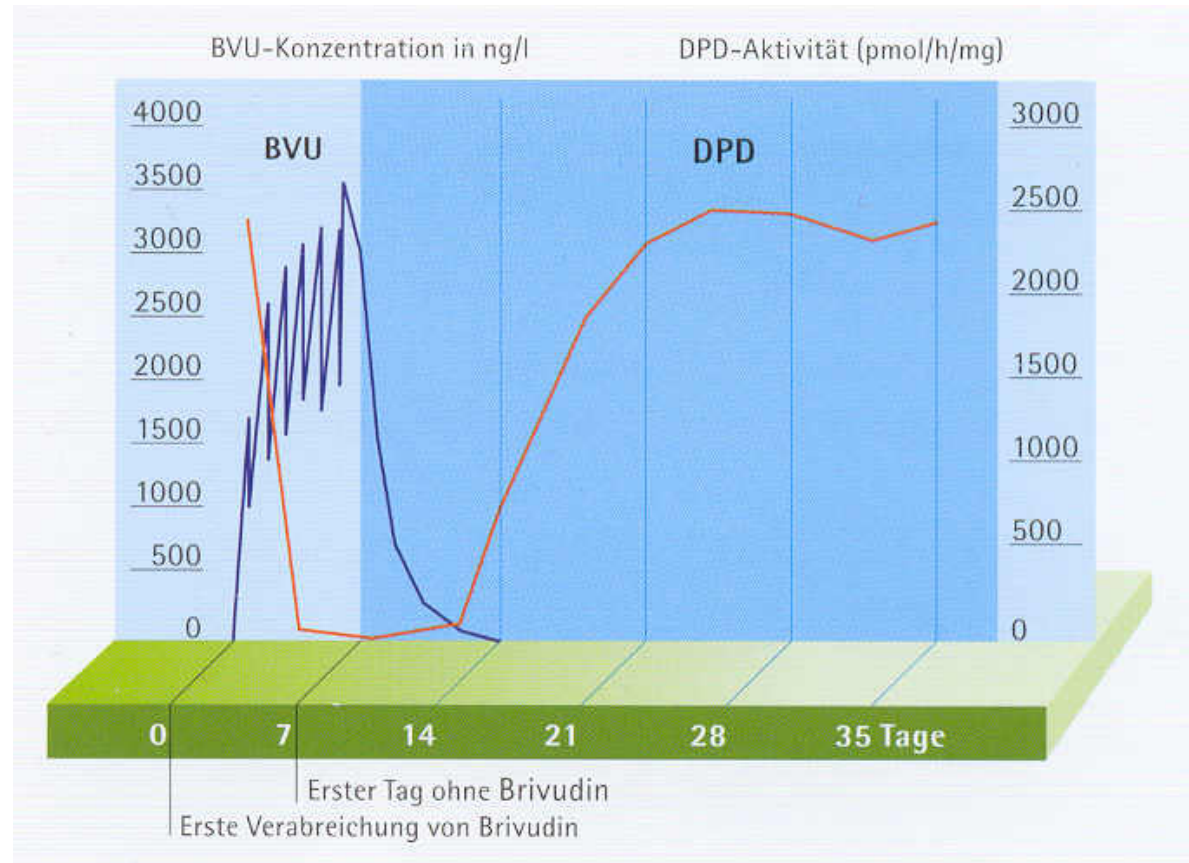
Drei Patienten waren bereits während einer Phase II-Studie mit Sorivudin verstorben.

Alle 18 verstorbenen Patienten und 8 weitere Patienten zeigten schwerste gastrointestinale Nebenwirkungen und eine stark ausgeprägte Myelotoxizität.

Alle betroffenen Patienten wurden gleichzeitig mit einem oralen 5-FU-Prodrug (überwiegend Tegafur) behandelt.

Okuda H et al. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1998, 287:791-799

# Brivudin + 5-FU: Eine tödliche Kombination



5-FU (und 5-FU Prodrugs sowie Flucytosin) dürfen erst 4 Wochen nach der letzten Brivudin-Gabe verabreicht werden !

Wichtige 5-FU Prodrugs:

Capecitabin

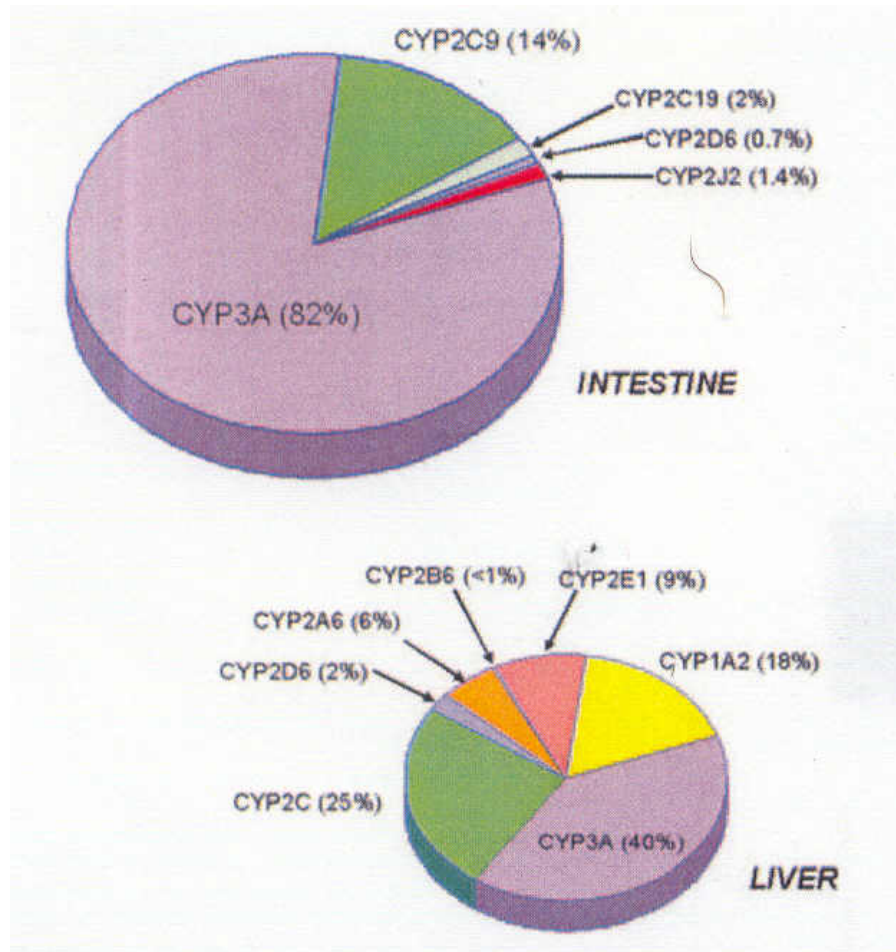
Floxuridin

Tegafur

Quelle: Berlin-Chemie AG



# Applikationswege beachten



Orale Medikamente sind meist stärker von CYP-Wechselwirkungen betroffen

Kritisch v.a. Medikamente mit geringer Bioverfügbarkeit

Quelle: Wilkinson GR, NEJM 2005; 352:2211-2221



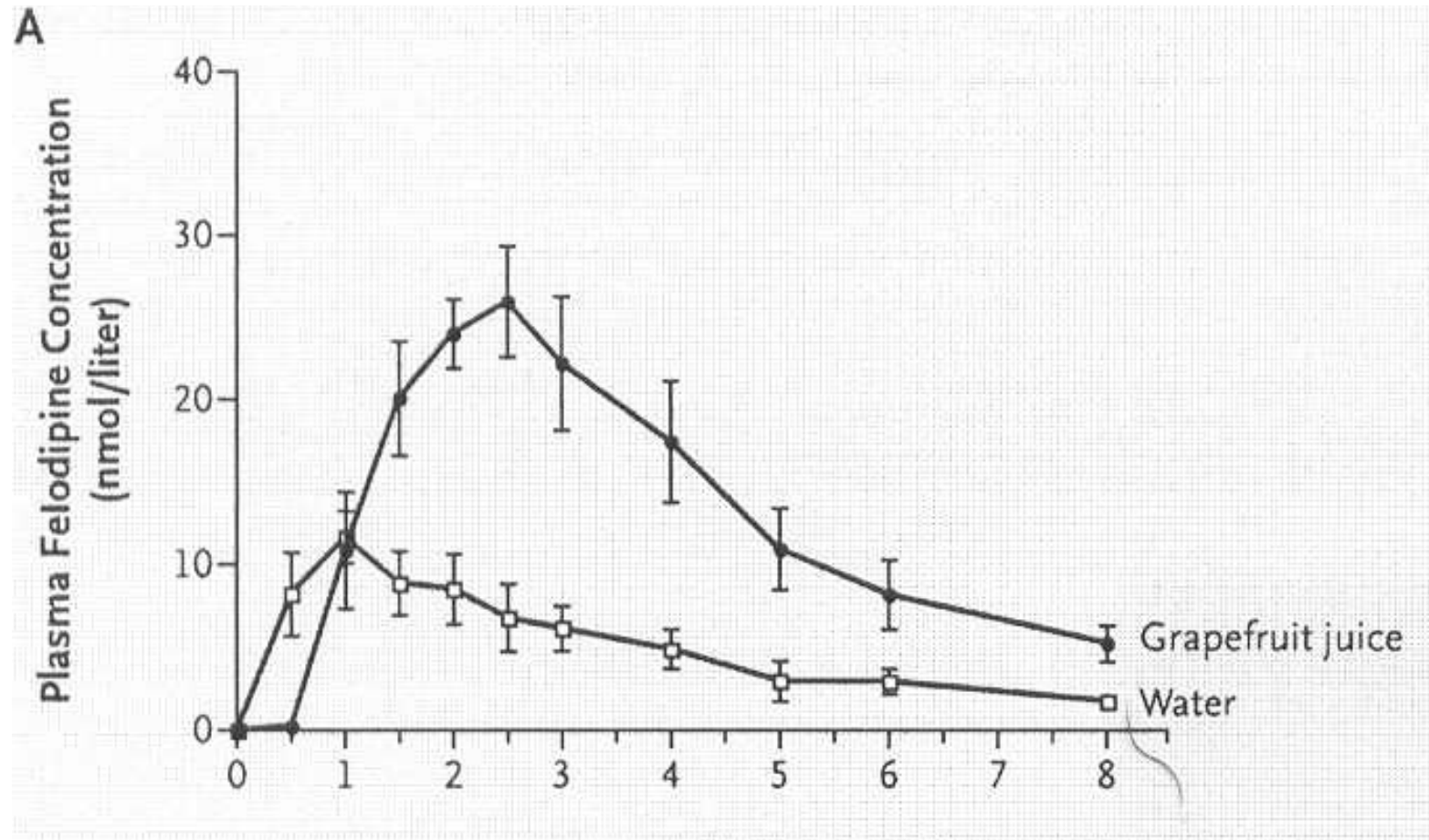
# Der „Grapefruitsaft-Effekt“



- Betrifft nur orale Medikamente
- Effekte am größten bei geringer Bioverfügbarkeit (kaum relevant bei Bioverfügbarkeit >50%)
- 1 Glas Grapefruitsaft (250ml): ⇒ Inhibition für 24-48 Stunden
- frühestens nach 3 Tagen wieder ursprüngliche Enzymaktivität
- Spitzenspiegel können um das Dreifache ↑, mit großen individuellen Unterschieden
- Halbwertszeit der Substanzen bleibt unverändert

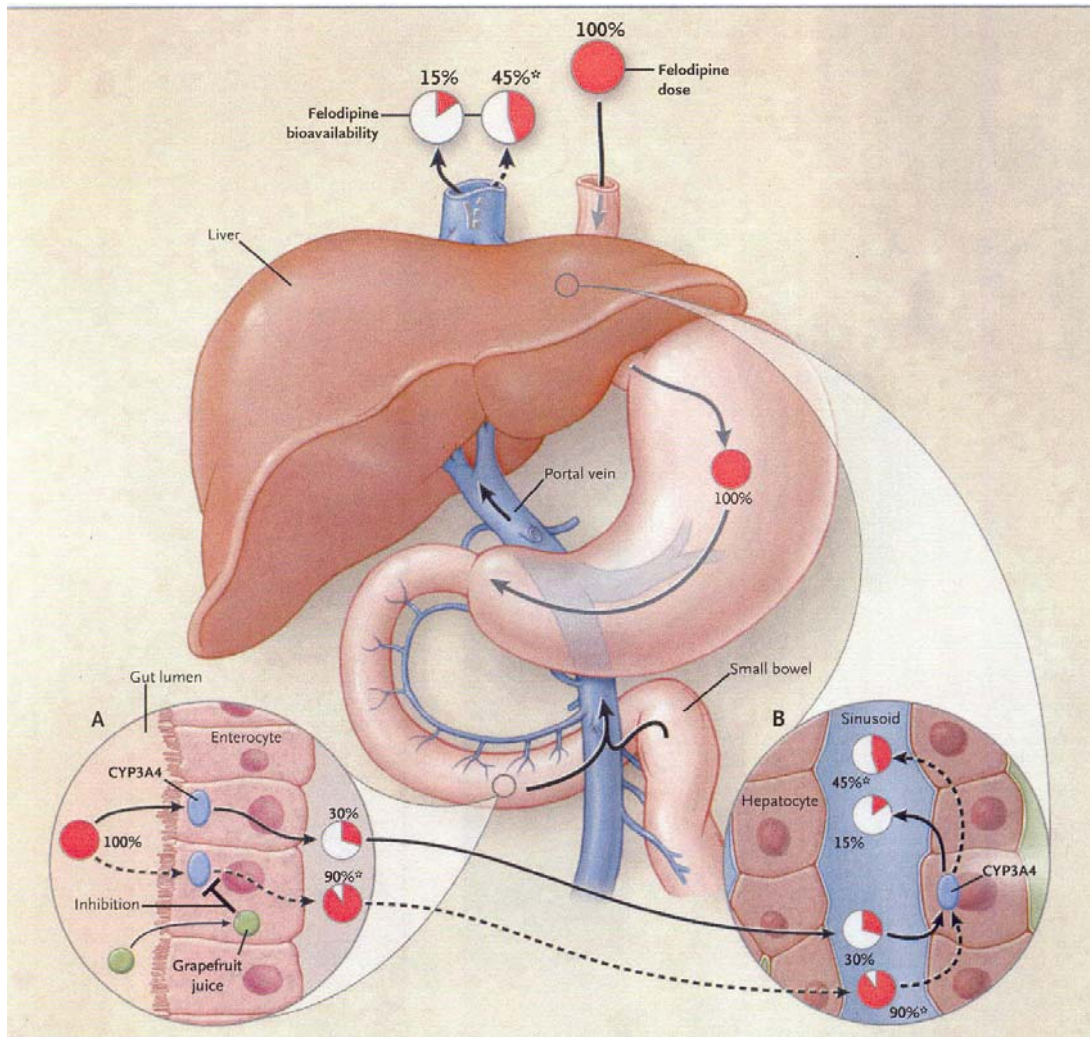
Wilkinson GR, NEJM 2005; 352:2211-2221 & Ritter C, DAZ 2008, 50:42-52

# Der „Grapefruitsaft-Effekt“



Nach Wilkinson GR, NEJM 2005; 352:2211-2221

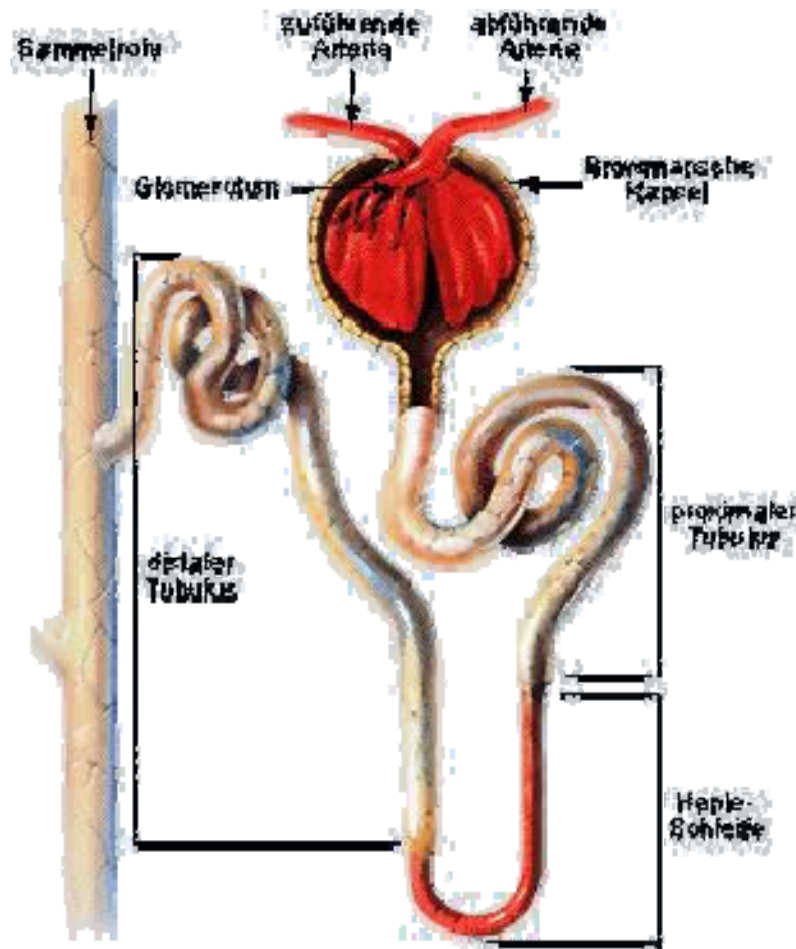
# Der „Grapefruitsaft-Effekt“



Felodipin:  
Bioverfügbarkeit  
ca. 20%

Quelle: Wilkinson GR, NEJM 2005; 352:2211-2221

# Interaktionen bei der Elimination



- Einfluss des Urin-pH-Werts
- Konkurrenz um gleiche Transportsysteme
- Beeinflussung des renalen Blutflusses

# Interaktionen bei der renalen Elimination



Überwiegend renal ausgeschiedene Zytostatika (inkl. Metabolite) (Bsp.)

Bendamustin

Fludarabin

Bleomycin

Hydroxyurea

Carboplatin

Methotrexat

Cisplatin

Oxaliplatin

Cladribin

Pemetrexed

Cytarabin

Topotecan

Cyclophosphamid, Ifosfamid

Dacarbazin

Nach Schmoll, Höffken, Possinger: Kompendium Internistische Onkologie, 4. Auflage (2006)

# ABC-Transporter



- ABC = **A**T**C**-**b**inding **c**assette Transporter
- Effluxtransporter für Fremdstoffe und körpereigene Stoffe
- Vorkommen:  
Darm, Gallenepithel, proximale Nierentubuluszellen, Blut-Hirn-Schranke (*Passage von Opioiden z.T. über ABC-Transporter reguliert*)
  
- ABCB1 = P-Glykoprotein bzw. MDR1 (Multidrug-Resistance Protein 1)

# ABCB1/P-Glykoprotein



Substrate (Beispiele)	Inhibitoren (Beispiele)	Induktoren
Amiodaron Ciclosporin Digoxin Doxorubicin Etoposid Paclitaxel Vinblastin, Vincristin Sirolimus Tacrolimus Itraconazol z.T. Proteaseinhibitoren	Amiodaron Ciclosporin Clarithromycin Itraconazol Ketoconazol Spironolacton Tacrolimus Verapamil z.T. Protease- inhibitoren	Carbamazepin Johanniskraut Rifampicin

*Nach Hafner et al. Arzneimittelinteraktionen. Internist 2010; 51:359-370*



# OATP1B1-Transporter



- OATP1B1 = Organic Anionic Transporting Polypeptide
- Influxtransporter
- Vorkommen: v.a. Hepatozyten
- Substrate: Gallensäuren, Schilddrüsenhormone, z.T. Statine, ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Antagonisten
- Inhibitoren: z.B. Ciclosporin, Gemfibrozil





# Zusammenfassung: Checkliste für „Dschungelführer“

Fragen zur Arzneimittelliste  
Bewerten von Interaktionen

# Fragen zur Medikamentenliste



- ✓ Vorab: Bei „Einzelanfragen“: Bitte um gesamte Medikationsliste.
- ✓ Selbstmedikation, inklusive pflanzlicher Präparate, bekannt ?
- ✓ Werden alle Medikamente (noch) benötigt ?
- ✓ Gibt es „interaktionskritische Substanzen“ in der Medikationsliste ?
- ✓ Ist eine Umstellung solcher kritischen Medikamente möglich/sinnvoll ?
- ✓ Bei kritischen Therapien: nicht nur aktuelle Medikation berücksichtigen, cave: Zeiteffekte !
- ✓ Beim Ansetzen „interaktionskritischer Substanzen“: Gibt es evtl. Probleme mit geplanten Therapien ?
- ✓ Ist die Sicherstellung des Monitorings beim Absetzen kritischer Substanzen gewährleistet ?

# Bewertung von Interaktionen



- ✓ Klinische Relevanz ?
- ✓ Schweregrad ?
- ✓ Alle Darreichungsformen betroffen (oder z.B. nur orale Form) ?
- ✓ Ist die Interaktion dosisabhängig ?
- ✓ Erhöhte Toxizität oder vermindertes Ansprechen ?
- ✓ Möglichkeit des Monitorings/ Dosisanpassung ?
- ✓ Therapeutische Alternativen ?
- ✓ Alle oder nur spezielle Patientengruppen betroffen ?