

- - - Rubrik Fortbildungsartikel - - -

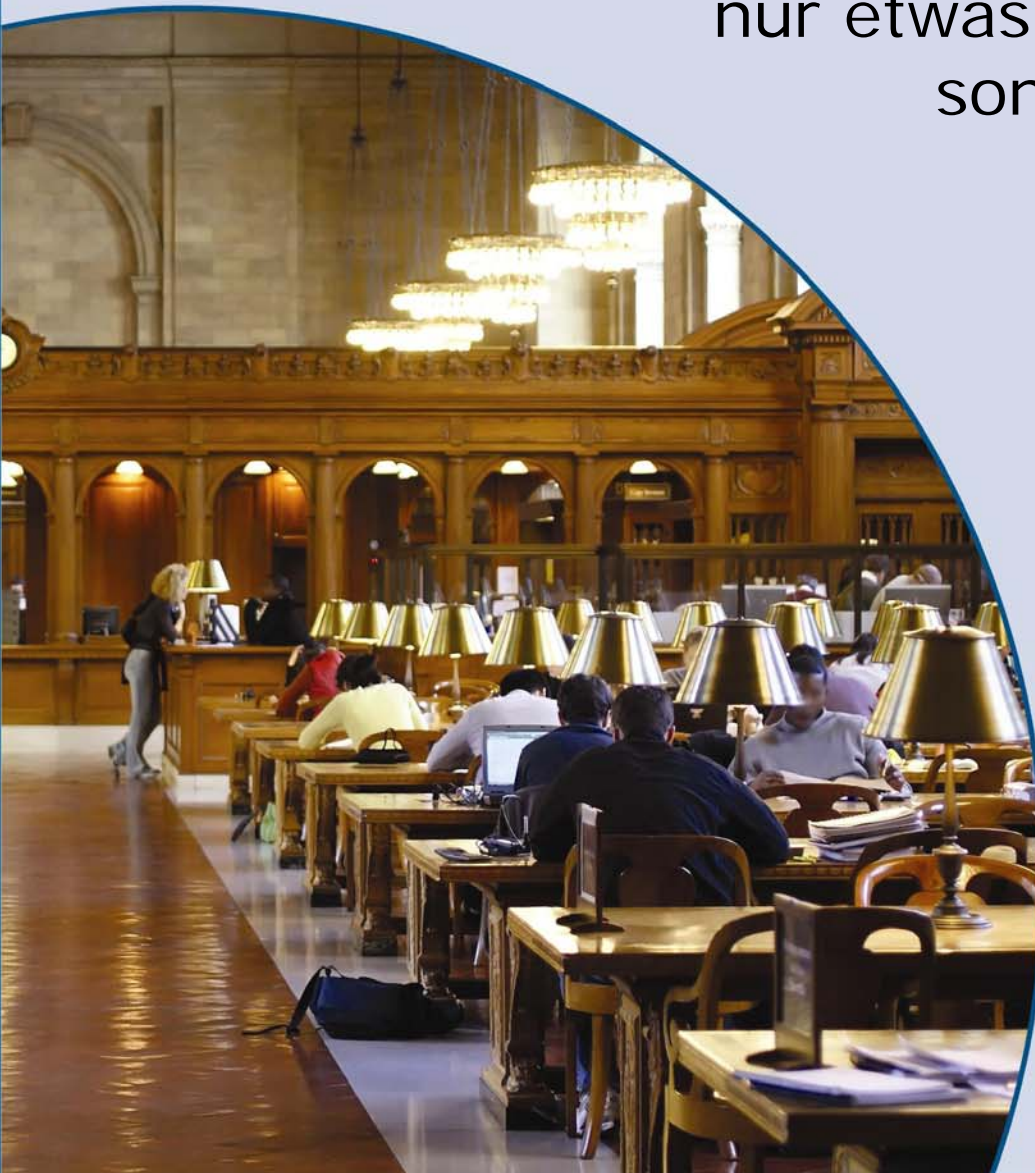
Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Orale Tumortheraeutika - nicht
nur etwas für den Mund
sondern auch für
den Verstand

Teil 1 von 2



Grundlegende Problematik
Bioverfügbarkeitsprobleme
Nahrungsmittelinteraktionen

Arzneimittelwechselwirkungen
Nebenwirkungen
Nebenwirkungs-Management

Orale Tumorthapeutika - nicht nur etwas für den Mund sondern auch für den Verstand

Teil 1 von 2

Jürgen Barth
Apotheker für Klinische Pharmazie
-ONKOLOGISCHE PHARMAZIE-

Korrespondenzadresse:
StiL-Studienzentrale
Justus-Liebig-Universität
Medizinische Klinik IV,
Universitätsklinik
Klinikstraße 36
35385 Giessen
Juergen.Barth@innere.med.uni-giessen.de

Lektorat:

Prof. Dr. Georg Kojda
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie
Universitätsklinik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum
Fortbildungstelegramm Pharmazie finden Sie hier:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Abstract

Albeit hardly realized, oral tumor therapeutics exist since the start of anti tumoral chemotherapy in the 1960 years. The first substance was the alkylator chlorambucil and the purine analogon mercaptopurine, an anti metabolite. Besides cyclophosphamide, melphalan, etoposide, procarbacin and others more, in the 1990 years a number of additional "classic" cytotoxics like idarubicine, capecitabine, UFT, Topotecan, vinorelbine and the IMiDs® thalidomide and lenalidomide joined the clinic. Since the beginning of this century, the numbers of oral cytotoxics rises continually. Functionally these substances mainly act as kinase inhibitors of low molecular weight (smKI = small molecular kinase Inhibitor), also designated as "INiBe". As well as the old species, the new substances require a highly dedicated expert knowledge and consultation from the pharmaceutical point of view. What kind of problems patients and professionals are faced with, shall be outlined with two articles.

Abstrakt

Wenn auch scheinbar kaum realisiert, so gibt es orale Tumortheraeutika seit Beginn der antitumoralen Chemotherapie in den 1960er Jahren. Die ersten Substanzen waren das Alkylans Chlorambucil und das Purinanalogon Mercaptopurin, ein Antimetabolit. Neben Cyclophosphamid Melphalan, Etoposid, Procarbazin, u.a.m. folgten in den 1990er Jahren nochmal eine Reihe oral verfügbarer „klassischer“ Zytostatika wie Idarubicin, Capecitabin, UFT, Topotecan, Vinorelbin, und die IMiDs® Thalidomid und Lenalidomid. Seit Anfang dieses Jahrhunderts nimmt die Zahl oraler Tumortheraeutika ständig zu. Funktionell handelt es sich überwiegend um niedermolekulare Hemmstoffe von Kinasen (smKI = small molecular kinase Inhibitor), auch als „INiBe“ bezeichnet. Sowohl die alten als auch die neuen Substanzen fordern aus pharmazeutischer Sicht eine hohe Sachkunde und Beratungskompetenz. Wo die einzelnen Probleme liegen, sollen zwei Beiträge nach heutigem Kenntnisstand zusammenfassend darstellen.

Grundlegende Problematik oraler Tumortheraeutika

Orale Tumortheraeutika (**Tab. 1**) allgemein unterliegen offenbar diversen Vorurteilen. Chemotherapie (CTX), insbesondere deren parenterale Anwendung, gilt bei Patienten als „aggressiv“. Aus den Medien, auf Grund von Fallberichten oder Erlebnissen im Kreis von Bekannten und Angehörigen vor allem aus der „frühen Zeit“ ohne moderne Supportivtheraeutika wie 5-HT₃ Antagonisten, hat sich in der Laienbevölkerung die Auffassung festgesetzt, dass man unter einer (parenteralen) Chemotherapie zwangsläufig leiden muss. Eine orale CTX wird aber offenbar auch als „harmlos“ wahrgenommen. Eine „starke“ Wirksamkeit der „kleinen Tabletten“ wird teilweise angezweifelt. Derartige Zweifel an einer ausreichenden Wirksamkeit resultieren oftmals in Compliance- und Adhärenzproblemen. Insbesondere zu Beginn der smKI-Ära (small molecular kinase Inhibitor) glaubte man, dass die Patienten an die „lange Leine“ könnten. Dass sie trotz Tumor und antitumoraler Therapie ihren Arzt eher seltener sehen müssen als unter der alt hergebrachten parenteralen Therapie, die zu den Infusionsintervallen einen Arztbesuch notwendig machen. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die derzeit verfügbaren oralen Tumortheraeutika (ZytOralia), inklusive einiger im Ausland bereits zugelassener ZytOralia.

Bioverfügbarkeitsprobleme und Nahrungsmittelinteraktionen

Wie bei vielen Oralia so gibt es auch bei den oralen Tumortheraeutika Bioverfügbarkeitsprobleme und Interaktionen mit der Nahrung und Nahrungsergänzungsmitteln. Hier einige Beispiele:

Chlorambucil Chlorambucil weist eine Bioverfügbarkeit (BV) von 70-80% auf. Durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme kommt es zu einer verzögerten Resorption um 10-20%. Die resultierende AUC sinkt ebenfalls um 10-20%. Daher sollte Chlorambucil nüchtern eingenommen werden. Die Fachinformation (FI) Leukeran® (Stand April 2010) empfiehlt die Einnahme mindestens eine halbe Stunde

Substanzklasse	Wirkstoffe (INN)
Alkylanzien	Busulfan, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Estramustin, Lomustin, Melphalan, Procarbazin, Temozolomid, Treosulfan, Trofosfamid
Antimetabolite	Capecitabin, Fludarabinphosphat#, Methotrexat, Mercaptopurin, Tegafur + Gimeracil + Oteracil (vormals S 1), Tegafur + Uracil, Tioguanin
Podophyllotoxinderivate	Etoposid
Topoisomerase I Hemmer	Topotecan
Topoisomerase II Hemmer	Idarubicin
Vinca-Alkaloide	Vinorelbin
IMIDs®	Lenalidomid, Pomalidomid°, Thalidomid
sm-KIs	Axitinib, Bosutinib#, Crizotinib, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Ibrutinib°, Imatinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Ponatinib#, Regorafenib#, Sorafenib, Sunitinib, Vandetanib, Vemurafenib
mTOR-Inhibitoren	Everolimus, Temsirolimus
Sonstige	Hydroxycarbamid, Mitotane, Hormone/Antihormone

Tab 1: Orale Tumorthapeutika aus den vorhandenen Wirkstoffklassen (#=im Ausland, °=derzeit (04/2013) noch nicht zugelassen; smKIs=niedermolekulare Kinaseinhibitoren, Zulassungstendenz steigend; IMIDs® = Immune Modulatory Drugs, mTOR=mammalian target of rapamycin)

vor der Mahlzeit. Aus heutiger Sicht ist es nicht gesichert, ob eine Gastrointestinale Transitzeit (GIT) von ca. 30 Minuten selbst für schnell zerfallende Tabletten korrekt ist. So wird bei gesunden(!) Menschen für Getränke auf Wasserbasis eine GIT von 0 bis 1 Stunde angegeben (1). Mit Speisebrei ist die GIT höchst individuell und praktisch nicht vorhersagbar. Sie hängt sowohl von der Nahrungszusammensetzung als auch vom Gesundheitszustand des Patienten ab (reduzierte Motilität auf Grund von Krankheit oder Alter).

Soll ein Medikament nüchtern eingenommen werden, ist ein Abstand zur Nahrungsaufnahme von nur 30 min aus heutiger Sicht eher gering.

Capecitabin Ein kleines Kuriosum findet sich in der FI (April 2010) von Capecitabin. Während man zunächst den Hinweis auf eine Einnahme 30 min nach den Mahlzeiten findet, heißt es an späterer Stelle: „In sämtlichen klinischen Studien

wurden die Patienten angewiesen, Xeloda® innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit einzunehmen. Da die momentanen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten auf der Einnahme mit Nahrung basieren, wird die Einnahme von Xeloda® mit Nahrung empfohlen“. Eine Einnahme zusammen mit Nahrung verringert die Resorptionsgeschwindigkeit von Capecitabin, aber offenbar nicht relevant die AUCs der Folgemetabolite.“ Aber auch Nahrungsergänzungsmittel wie (hoch dosierte) Vitamine oder vitaminähnliche Substanzen können für unerwünschte Interaktionen sorgen. So kann allein die Nicht-Beachtung dieser Interaktionen die Toxizität des Medikaments bedrohlich erhöhen. Die Effektivität aber auch die Toxizität von parenteralem Fluorouracil wird durch die Gabe von Folaten erhöht (moduliert). Ob das auch bei dem oralen Fluorouracilderivat Capecitabin notwendig ist, wurde im Rahmen einer Phase I-Studie geprüft. Die mittlere Tagesdosis (MTD) lag bei 60 mg/d Calciumfolinat (CF) und 2000 mg/m² Capecitabin (zugelassene Dosis ohne CF=2500 mg/m²/d

aufgeteilt in 2 Einzeldosen). Die Dosis limitierende Toxizität (DLT) waren Diarrhö und Hand-Fuß-Syndrom (HFS). Letztendlich hat man sich für eine CF-freie Zulassung und der bekannten Capecitabintherapie entschieden. Im Oktober 2001 ereignete sich Folgendes: bei einer 51jährigen Patientin mit rezidiviertem Mammakarzinom wurde eine ambulante Capecitabintherapie begonnen. Bereits Wochen vor der geplanten Therapie nahm die Patientin, ohne Wissen ihrer Onkologen, mindestens 15 mg CF pro Tag ein – also lediglich $\frac{1}{4}$ dessen, was in der o.g. Studie untersucht wurde. Aus Angst vor der CTX war ihr auf ihre Bitte hin, das Folat von einem Allgemeinmediziner zur „Prävention der Chemotherapie induzierbaren Schleimhautkolitis“ verschrieben worden. Am 8. Tag der Capecitabintherapie entwickelte die Patientin eine Grad IV-Diarrhö, ein Grad III Erbrechen und ein HFS, ebenfalls Grad III. Die Patientin verstarb am 5. Dezember 2001 an septischem Schock und vaskulärem Kollaps (2). Die Hinzunahme des Folats hat die Capecitabin bedingte Myelosuppression überadditiv verstärkt.

Anfang 2009 erschien ein Artikel mit dem Titel: „*Capecitabine: Have We Got the Dose Right?*“ (3) in dem es unter anderen Aspekten auch darum geht, dass es in US-amerikanischen Studien mit Capecitabin auffällig viel und erhöhte Capecitabintoxizität im Vergleich zu europäischen Studien gibt. Die Autoren spekulieren, ob der Grund dafür nicht in einer aggressiven Politik „of folic acid fortifying“ zu suchen ist. So werden in den USA Mehl, Maismehl, Reis, Teigwaren und andere Getreideprodukte mit 140 µg Folsäure pro 100 g angereichert. Was hat das für Konsequenzen? Die müssen Patienten dahingehend beraten werden dass sie sich, zu einer Capecitabintherapie nicht mit Folaten supplementieren dürfen. Das betrifft auch Folate haltige Multivitaminpräparate. Jedenfalls dann nicht, wenn sie Folate enthalten. In dem Zusammenhang sei auch auf Präparate zur Verschönerung von Haut, Haar und Nagel hingewiesen, die auch als Haut-, Haar- und Nagelvitamine im Handel sind. Viel günstiger als in einer Apotheke sind diese Produkte über das Internet zu beziehen. Das bedeutet aber auch, dass ein Pharmazeut solchen Pati-

enten derartige Produkte nicht nur nicht empfiehlt, sondern davon aktiv abrät.

Estramustin Die eher mäßige BV von ca. 50% des Estramustins wird durch calciumreiche Nahrung weiter vermindert. Auch hier lautet die Empfehlung: Nüchterneinnahme mit calciumarmer Flüssigkeit (Leitungswasser statt Mineralwasser oder Milch).

Die insbesondere hoch dosierte Gabe von Folaten zu Capecitabin verbietet sich auf Grund eines höheren Toxizitätsrisikos.

Den Patienten ist proaktiv vom Kauf und von der Einnahme folathaltiger Präparate abzuraten.

Außerhalb von Apotheken erhältliche, Haut-, Haar- und Nagelvitamine sind teilweise hochdosierte Folatepräparationen.

Melphalan Melphalan zeigt eine dem Chlorambucil ähnliche Bioverfügbarkeitsproblematik. Die nüchtern BV beträgt im Mittel (!) 85% und sinkt mit einer Mahlzeit auf 58%. Darüber hinaus wird die Resorption von Melphalan kompetitiv durch Aminosäuren, insbesondere L-Leucin vermindert (4). Patienten sollten Leucin-reiche Lebensmittel während der Melphalan-Therapie meiden. Die Substanz sollte aus oben dargelegten Gründen nüchtern eingenommen werden. L-Leucin reichhaltige Lebensmittel sind beispielsweise:

- Weizenkeime: 2170 mg
- Thunfisch: 2170 mg
- Erdnüsse: 2050 mg
- Lachs: 1770 mg
- Rindfleisch, Filet: 1700 mg
- Kichererbsen: 1460 mg
- Hüttenkäse: 1230 mg
- Reis unpoliert: 690 mg

Die Milligrammangaben sind der durchschnittliche L-Leucingehalt pro 100 g essbaren Lebensmittels, in absteigender Reihenfolge.

Procarbazin Procarbazin wurde ursprünglich als irreversibler Hemmstoff der Monoaminoxidase (MAO) synthetisiert (5). Es zeigten sich aber schnell die zytotoxischen Effekte durch Alkylierung. Durch gleichzeitig zugeführte tyraminreiche Nahrung kommt es bei Patienten zu klinisch relevanten hypertensiven Krisen. Tyraminreich sind beispielsweise Käse, eingelegter Hering, Hefeextrakte. Alkoholkonsum während der Therapiephase führt zu Antabus® (Disulfiram) ähnlichen Effekten des Acetaldehydsyndroms (Gesichtsrötung, warme Haut, Palpitationen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Parästhesien, Schläfrigkeit, Atemnot, Reifengefühl um den Thorax, Tachykardie, Blutdruckanstieg oder Blutdruckabfall, Schwindel und pochenden Kopfschmerz). Darauf ist der Patient hinzuweisen. Zu weiteren Wechselwirkungen kommt es u. a. mit Sympathomimetika wie Antiasthmatica und abschwellenden Nasentropfen/-sprays, trizyklischen Antidepressiva wie Amitriptylin und Imipramin und Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (Sertralin) mit der Gefahr eines Serotoninsyndroms.

Die Alkylanzien Melphalan und Procarbazin erfordern eine Diätberatung für die Zeit der Einnahme.

Im Fall von Melphalan für eine ausreichende BV und damit Wirksamkeit eine Nüchterneinnahme zwingend.

Im Fall von Procarbazin um den Patienten vor lebensbedrohlichen hypertensiven Krisen zu schützen. Während der Therapiephase mit Procarbazin muss strikte Alkoholabstinenz gewahrt werden.

Mitotane Die Indikation von Mitotane ist das Nebennierenrindenzonadenkarzinom. Die Dosierung beträgt, je nach Symptomatik, 2-6 g/d aufgeteilt in 3 Einzeldosen. Oftmals ist eine schnelle Aufsättigung zu einem Steady-State-Spiegel erwünscht. Die Spitzenspiegel der oralen Aufnahme sind abhängig vom Vehikel und kann durch Einnahme mit Milch oder Schokolade deutlich verbessert werden (6) (sonstige BV ~ 40%).

Vinorelbin Der Wirkstoff Vinorelbin ist in der oralen Darreichungsform in einer flüssigkeitsgefüllten Weichgelatine kapsel formuliert. Bei den Flüssigkeiten handelt es sich u. a. um Ethanol 99,5 %, Glycerol, Macrogol 400, Glycerol 85 %. Diese Mischung kann bei Haut- vor allem Schleimhautkontakt zu Irritationen bis hin zu Schleimhautnekrosen führen. Die Patienten sind, auch gemäß einem Warnhinweis in der Fachinformation, angewiesen, nicht auf die Kapsel zu beißen bzw. die Kapseln dürfen vor der Einnahme keine Beschädigungen aufweisen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränktem Visus könnte sich die abgebende Apotheke –im Sinne des Service- von der Unversehrtheit der Kapseln überzeugen.

Treosulfan Ähnlich auch Treosulfan oral. Das zur palliativen Monotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach Versagen platinhaltiger Standardtherapien zugelassene Medikament darf im Fall von Schluckbeschwerden (ältere Frauen?) nicht auf ein mit Wasser gefülltes Glas aufgestreut werden. Es kommt zur sofortigen Abspaltung kleiner Mengen Methansulfonsäure, die der gesamten Flüssigkeit sofort einen pH Wert von 1 verleiht. Patientinnen mit Schluckbeschwerden sind für eine derartige Therapie nicht geeignet.

smKI Bioverfügbarkeitsprobleme gibt es auch bei den smKI. So ist beispielsweise darauf zu achten, ob die Einnahme vor, während oder nach dem Essen erfolgt. Die Einnahmeempfehlungen der derzeit in der BRD verfügbaren smKI stellt sich wie folgt dar (**Tab. 2**)

Erlotinib, Nilotinib und Lapatinib müssen nüchtern eingenommen werden, weil deren BV bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme steigt. In diesen Fällen steigt auch das Risiko einer erhöhten Toxizität.

Sorafenib muss ebenfalls nüchtern eingenommen werden, aber aus einem anderen Grund. Die BV liegt bei 38% bis 49%. Die Substanz ist allgemein in verschiedensten Lösungsmitteln (polar, apolar) schlecht löslich. Bei Einnahme mit Nahrung –insbesondere fettreicher Nahrung- sinkt die BV auf 29%. Es resultiert also eine Unterdosierung und damit eine Gefährdung der Therapie (7).

Einnahme mit der Nahrung	Nüchterneinnahme	Egal
Bosutinib	Erlotinib	Axitinib
Imatinib	Everolimus	Crizotinib
Regorafenib (mit fettarmem Frühstück)	Lapatinib	Dasatinib
	Nilotinib	Gefitinib
	Pazopanib	Ponatinib #
	Sorafenib	Sunitinib
		Vandetanib
		Vemurafenib

Tab. 2: Übersicht der Einnahmeempfehlung aller derzeit zugelassenen smKI. Es lassen sich leider keine Wirkstoffklassen zu Einnahmezeitpunkten erstellen. Für die ZytOralia müssen diese Einnahmezeitpunkte einzeln recherchiert werden.

Imatinib soll ausdrücklich mit der Nahrung eingenommen werden, weil dadurch die gastrointestinale Verträglichkeit besser ist.

Bioverfügbarkeitsprobleme durch Interaktionen mit Säureblockern Neben einem falschen Einnahmezeitpunkt kann auch eine Komedikation die Bioverfügbarkeit unter die therapeutisch wirksame Dosis bringen. Die Rede ist von Magen pH anhebenden Mitteln wie Protonenpumpenhemmern (PPI), H₂-Blockern (H₂B) und Antacida. Nicht nur, dass diese mittlerweile frei verkäuflich sind, sie werden vielfach mitverordnet, wenn Patienten Glukokortikoide einnehmen müssen. Gemäß den Fachinformationen (8) ([Weblink 1](#)) gehören Erlotinib, Dasatinib, Gefitinib, Lapatinib und Sorafenib zu den Magen pH empfindlichen smKI. sinkt die Löslichkeit von Erlotinib, wenn der Magen pH ≥ 5 wird. Eine gleichzeitige Gabe von Omeprazol bewirkt eine Verminderung der AUC um 50%, die C_{max} sinkt um 61%. Eine Komedikation mit Ranitidin bewirkt eine AUC Verminderung um 30% bis 50%. Im Fall von Dasatinib zeigte eine Einzeldosisstudie mit gesunden Probanden, dass Famotidin 10 h vor einer Einzeldosis Dasatinib zu einer Verringerung der Dasatinib-Exposition um 61% führt. Eine Studie mit 14 gesunden Probanden ergab, dass die Anwendung einer einzelnen 100 mg-Dosis Dasatinib

22 h nach einer 4-tägigen 40mg-Dosis von Omeprazol im Steady-State zu einer Verringerung der AUC von Dasatinib um 43% und der C_{max} um 42% bewirkt. Daten aus Probanden-Studien zeigen, dass die Löslichkeit von Dasatinib pH-abhängig ist. Bei gesunden Probanden waren nach der gleichzeitigen Anwendung Al-Mg-hydroxid-Antazida die AUC einer Einzeldosis Dasatinib um 55% und die C_{max} um 58% reduziert. Wenn aber Antazida 2 h vor einer Einzeldosis Dasatinib gegeben wurden, ergaben sich keine relevanten Veränderungen der Dasatinib-Konzentration oder -Exposition. Antazida können also bis 2 h vor oder ab 2 h nach Dasatinib angewendet werden. Patienten, die mit Dasatinib behandelt werden, sollten statt H₂B oder PPI die Verwendung von Antazida in Betracht gezogen werden. Bei gleichzeitiger Gabe von hoch dosiertem(!) Ranitidin mit Gefitinib kommt es zu pH Anstieg auf ≥ 5 . Dieser pH Anstieg reduziert die AUC um bis zu 47%. Gleiches gilt für die zeitnahe Einnahme von Antacida. Auch die Löslichkeit von Lapatinib sinkt mit steigendem pH (9). Darüber hinaus ist die gastrointestinale Toxizität proportional zum nicht resorbierten Arzneimittel. So steigt diese Toxizität (Diarrhö) mit der Dosis aber nicht mit der Plasmakonzentration (10). Die Bioverfügbarkeit von Sorafenib liegt bei 38% bis 49%. Die

Substanz ist allgemein in verschiedensten Lösungsmitteln (polar, apolar) schlecht löslich. Bei Einnahme mit Nahrung –insbesondere fettreicher Nahrung– sinkt die BV auf 29% (7). Die Löslichkeit von Sorafenib sinkt auch bei hohem pH Wert und eine Komedikation von Magen pH anhebenden Medikamenten erscheint problematisch (11). Umso überraschender ist die Aussage der amerikanischen Full Prescribing Information in diesem Zusammenhang: „*The aqueous solubility of sorafenib is pH dependent, with higher pH resulting in lower solubility. However, omeprazole, a proton pump inhibitor, administered at a dose of 40 mg once daily for 5 days, did not result in a clinically meaningful change in sorafenib single dose exposure. No dose adjustment for NEXAVAR is necessary.*“

Dosierung und Dosierungsintervalle Dass es einer Patientenunterweisung sowohl hinsichtlich der Dosis als auch der Einnahmeintervalle bedarf, soll folgender Fall aus dem Jahre 1995 verdeutlichen. Eine 28 jährige Frau mit einem anaplastischem Astrozytom nahm über 7 Tage 200 mg Lomustin ein. Lomustin wird jedoch in einem 6 Wochenintervall appliziert (Basisdosierung 70 – 100 mg/m²). Grund für dieses Unglück ist mit hoher Wahrscheinlichkeit die nicht-Unterweisung des verordnenden Arztes und das nicht-Hinterfragen des abgebenden Pharmazeuten, ob die Patientin weiß, wie sie das Medikament einzunehmen hat. Diese junge Frau verstarb, weil zwei Leute geschwiegen haben. Der verordnende Arzt und der abgebende Apotheker, der offenbar nicht gefragt hat ob die Patientin hinsichtlich der Einnahme eingewiesen ist (12).

Das Mindeste was Sie fragen sollten ist: „Wissen Sie wie Sie dieses Medikament einzunehmen haben?“

Kombinatorische Effekte können ebenfalls einen Einfluss auf die Dosierung haben. Beispielsweise wird Capecitabin in der Monotherapie von Kolon-, Kolorektal- und Mammakarzinomen mit 2 x 1250 mg/m²/d (also 2500 mg/m²/d) über 14 Tage gefolgt von einer 7 tägigen Pause dosiert (14 + 7 Schema).

Die Kenntnis des jeweiligen Schemas zur behandelten Tumorentität ist essenziell.

Merkwürdig klingende Dosierungen oder deren Intervalle sollten immer kritisch hinterfragt beziehungsweise begründet werden.

In Kombination mit Lapatinib reduziert sich die Dosis auf 2 x 1000 mg/m²/d über 14 Tage gefolgt von einer 7 tägigen Pause. Im Fall einer Kombinationstherapie bei Kolon-, Kolorektal- und Magenkarzinomen rangiert die empfohlene Basisdosierung zwischen 625 mg/m² bis 1000 mg/m² und hängt auch davon ab ob der Einnahmezyklus 14 + 7 eingehalten wird oder ob das Fluorouracilanalogen durchgehend eingenommen wird. So der Fall beim EOX-Schema, der Kombination aus dem parenteralen Epirubicin, Oxaliplatin mit dem oralen Capecitabin (X für Xeloda®) gegen ösophagastrale Tumore. Die jeweiligen Dosierungen sind nach (13,14):

- Epirubicin 50 mg/m² Einmaldosis (Tag 1)
- Oxaliplatin 130 mg/m² Einmaldosis (Tag 1)
- Capecitabin 2 x(500-) 625 mg/m²/d, kontinuierlich

Diese Informationen werden für eine sachkundige Beratung benötigt.

Klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen - Interaktionen

Wie wir weiter oben gesehen haben treten Interaktionen (Nahrungsmittel, nicht Arzneimittel) bereits mit Nahrungsbestandteilen oder der Nahrung an sich auf. Auch bei der Einnahme zweier Medikamente kann es grundsätzlich immer zu Arzneimittelinteraktionen (AI) kommen. Einige AI sind verstanden und voraussehbar, so dass sie für Synergismen genutzt werden (Antibiotika, Blutdrucksenker, Schmerztherapie). Relevante, negative Wechselwirkungen führen zu unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) lassen sich weder gut voraussagen noch systematisieren. Gründe dafür sind Ein-

zelfallberichte als Informationsbasis und es können keine Studien an gesunden Probanden mit Krankheitsmodellen durchgeführt werden.

Ein „Hauptverdächtiger“ bei AIs ist die Enzymfamilie der Cytochrome (CYP) mit ihren Subspezies (Ssp.). Allein 50% aller Arzneimittel werden über CYP 3A4 metabolisiert. Neben genetischen Aktivitätsunterschieden von CYP2C19 und CYP2D6 können die Ssp. CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4 genetisch unabhängig induziert werden. Die immer währende Frage lautet: welche der potenziellen Interaktionen sind nun klinisch relevant? Bei einfachen Konkurrenzreaktionen um das gleiche Enzym weiß man nie, wer der „Gewinner“ sein wird und der Effekt von Enzyminduktoren ist sehr schwer vorhersehbar. Eine Ausnahme bilden hierbei die „Rauchercytochrome“ (siehe hierzu (15-18) ([Weblink 2](#))), die nach Induktion eine verminderte Fläche unter der Blutspiegel-Zeit-Kurve (AUC) im Fall des smKI Erlotinib oder dem (nur parenteral verfügbaren) Irinotecan verursachen (19,20). Diese Induktion ist klinisch relevant und findet bei einem Zigarettenkonsum von $\geq 5/d$ statt. So empfehlen Ng und Chan bei rauchenden Erlotinibpatienten eine Dosiserhöhung über die Standarddosis hinaus (21). Es gibt präliminäre Hinweise, dass die Dosis auf 300 mg/d verdoppelt werden müsste (22).

Verschiedene Inhibitoren sind vom Division of Pharmacology im Department of Medicine der Indiana University (23) ([Weblink 3](#)) wie folgt klassifiziert worden:

- Ein starker Inhibitor verursacht einen > 5 -fachen Anstieg der Plasma-AUC Werte oder eine mehr als 80% verminderte Clearance.
- Ein moderater Inhibitor verursacht einen > 2 -fachen Anstieg der Plasma-AUC Werte oder eine 50-80% verminderte Clearance.
- Ein schwacher Inhibitor verursacht einen > 1.25 -fachen jedoch < 2 -fachen Anstieg der Plasma-AUC Werte oder eine 20-50% verminderte Clearance.
- Alle anderen Inhibitoren.

1) und 2) sind definitiv als klinisch relevant zu betrachten.

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz von AI im Sinne potenzieller UAWs eignet sich die Klassifizierung der Division of Pharmacology im Department of Medicine der Indiana University (23) ([Weblink 3](#)).

Von klinischer Relevanz sind starke und moderate Inhibitoren.

In [Tab. 3](#) ist das Rechercheergebnis der verstoffwechselnden Cytochrom Ssp. für die smKI wiedergegeben. Sie zeigt ebenfalls, welche Cytochrome durch den jeweiligen Wirkstoff inhibiert werden. Allerdings sind die smKI bezüglich ihrer inhibitorischen Potenz noch nicht beurteilt.

Nicht zu vergessen sind die Phytopharmaka, die ebenfalls Arzneimittel sind. Als „Problemkind“ oder „der böse Bube“ ist Johanniskraut zu nennen, ein Induktor verschiedener Cytochrom-P450-Enzyme (z.B.: CYP1A2, 2D6, 2C9 und 3A4). Während im Jahr 2003 in der Datenbank DrugDex® 189 relevante Interaktionen durch Johanniskraut aufgelistet waren, sind es im Jahr 2011 bereits 354 „*relevant occurrences*“. Aber weitere, „beliebte“, „gesunde“ oder gesund erhaltende Pflanzen bergen Interaktionspotenziale (25).

Echinacea ssp. (Sonnenhut) wirken in vitro CYP3A4 inhibitorisch. Allium Sativa (Knoblauch) ist bei Tagesdosen von 4 g Frischdroge pro Tag ein CYP3A4 Induktor. Bei Diabetikern werden hypoglykämische Effekte gesehen, die eine Modifikation der Insulindosis notwendig machen. Weiterhin kommt es zu einer verlängerten Blutungszeit mit Warfarin und Analoga. Kontroverse Daten liegen zu Ginko Biloba vor (betroffen: CYP1A2, -2D6, und -3A4). Allerdings wird durch Ginko die Wirkung von MAO-Hemmern potenziert und der Blutungsrisiko durch Inhibition des Plättchen aktivierenden Faktors (verantwortlich: Ginkgolide) erhöht.

INN	Handelsname	Metabolisierung durch	Hemmt seinerseits
Axitinib	INLYTA	CYP3A4/5; (1A2, 2C19)	CYP1A2, 2C8 (gering)
Bosutinib	BOSULIF	CYP3A4	
Crizotinib	XALKORI	CYP3A4/5	CYP3A4
Dasatinib	SPRYCEL	CYP3A4	CYP3A4, 2C8
Erlotinib	TARCEVA	CYP3A4, 1A1, 1A2	CYP(1A1), 3A4, 2C8
Everolimus	AFINITOR	CYP3A4	CYP3A4, 2D6
Gefitinib	IRESSA	CYP3A4, 2D6	
Imatinib	GLIVEC	CYP3A4	CYP3A4, 2C9, 2C19, 2D6
Lapatinib	TYVERB	CYP3A4/5, 2C8, 2C19	CYP3A4, 2C8/9
Nilotinib	TASIGNA	CYP3A4	CYP3A4, 2C8/9, 2D6
Pazopanib	VOTRIENT	CYP3A4, (1A2, 2C8)	CYP2C8, 2D6, 3A4
Ponatinib	ICLUSIG	CYP3A4/5, (2C8, 2D6)	P-gp, BCRP, BSEP
Regorafenib	STVARGA	CYP3A4, UGT1A9	CYP2C8, 2C9, 2B6, 3A4, 2C19, 2D6, UGT1A9, UGT1A1
Sorafenib	NEXAVAR	CYP3A4	CYP2C9, 2B6, 2C8, 2C19, 2D6, 3A4
Sunitinib	SUTENT	CYP3A4	
Temsirolimus	TORISEL	CYP3A4	
Vandetanib	CAPRELSO	CYP3A4	
Vemurafenib	ZELBORAF	CYP3A4	CYP1A2, 2A6, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4/5

Tab. 3: CYP-Substratfunktion der derzeitigen smKIs und deren mögliche CYP-Inhibitorfunktion auf bestimmte Cytochrom -Ssp. Wie 50% aller Arzneistoffe wird diese Substanzklasse ausnahmslos über CYP3A4 verstoffwechselt. Die Reihenfolge ergibt sich aus der Dominanz der verstoffwechselnden Enzyme, analog einer Prioritätenreihenfolge. Bei den in Klammern stehenden CYP-Ssp im Fall von Pazopanib ist die Relevanz derzeit unbekannt. Auch die Hemmwirkung von Erlotinib auf eine extrahepatische Variante von 1A1 ist der zeit unklar. Gleiche CYP-Ssp sind der Übersicht wegen in der gleichen Farbe dargestellt (nach diversen FIs sowie (24), UGT = UDP-Glucuronosyltransferase, mit UDP = Uridindiphosphat).

Hydrastis Canadensis (Kanadische Gelbwurz) ist im Ursprungsland volksmedizinisch sehr beliebt und findet Anwendung bei Anorexie, Krebs, Zirrhosen, Kolitiden, Erkältungskrankheiten, Konjunktividen, bei Diabetes, Ödemen Fieber, Infektionen und Menorrhagien. Allerdings liegt auch hier ein CYP3A4 Inhibitor vor und die Vitamin B Absorption wird vermindert. Weiterhin werden Antikoagulanzeffekte Inhibiert (aus (25)). Die Interaktions- und UAW-Probleme werden allerdings noch größer, wenn man pharmakogenetische Besonderheiten berücksichtigt. Ein Patient, der beispielsweise Gefitinib und einen CYP3A4 Inhibitor bekommt, gleichzeitig aber ein CYP2D6

„slow metabolizer“ ist –was routinemäßig derzeit nicht bestimmt wird- trägt ein höheres Risiko für Gefitinib induzierbare Toxizität.

Phytopharmaka sind ebenfalls Arzneimittel mit Einflüssen auf das Cytochromsystem.

Menschen mit einem Mangel des Enzyms S-Methypurinmethyltransferase (S-TMPT) müssen bei einer Therapie mit Mercaptopurin und Tioguanin dosisadaptiert werden. Pharmakogenetische Probleme sollen aber im Folgenden nicht weiter betrachtet werden.

Das bereits erwähnte Capecitabin wird zum aktiven Metaboliten Fluorouracil verstoffwechselt und genau wie dieses metabolisiert. Abbauendes Enzym ist die Dehydropyrimidindehydrogenase (DPD). Durch pharmakodynamische DPD-Hemmung ist es mehrfach zu letalen AIs gekommen. DPD-Hemmstoffe sind Virostatika mit Bromvinylseitenkette. Derzeit ist in der BRD nur Brivudin als Zostex® gegen Herpes simplex Typ 1 und Herpes Zoster zugelassen. Brivudin erfreut sich einer gewissen Beliebtheit, weil es wegen langer intrazellulärer Verweildauer von 10 Stunden nur einmal täglich eingenommen werden muss. Im Vergleich zu anderen Nukleosidanaloga (Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir) weist es eine wesentlich höhere antivirale Potenz (200- bis 1000-fach) auf. Streng genommen, darf Brivudin Krebspatienten aber gar nicht verordnet werden. Die Anwendungsgebiete sind die frühzeitige Behandlung des akuten Herpes zoster bei immunkompetenten Erwachsenen. Bereits nach einer einmaligen Einnahme von Brivudin bedarf es einer 3wöchigen Auswaschphase, bevor dem Patienten Fluorouracil oder dessen Oralanaloga (Capecitabin, Tegafur : Uracil) gegeben werden darf. Da Brivudin ein Thymidin-Antimetabolit ist und das aktivierte Triphosphat nur die Virusreplikation, nicht das Virus selbst hemmt, kann es keine Erregereradikation bewirken und die für Herpesviren typischen Rezidive nicht verhindern. Im Gegensatz dazu wird Aciclovir als Guanosinanalogen nur in infizierten Zellen aktiviert. Die virale Thymidinkinase erkennt Aciclovir als Thymidin und aktiviert es, obwohl die aktivierte Form von Aciclovir für die DNA-Synthese unbrauchbar ist. So kommt es zum Kettenabbruch, und die Virusvermehrung wird gestoppt. Aciclovir wirkt damit viruzid und ist auch für immunkompromittierte Patienten zugelassen, muss aber aus kinetischen Gründen fünf Mal täglich in vierstündigem Abstand eingenommen werden.

Nebenwirkungen und deren Management

Alle ZytOralia, insbesondere aber die als „klassische“ Zytostatika bezeichneten Wirkstoffe, zeigen, substanzabhängig,

die üblichen auch von den parenteralen Substanzen bekannten Nebenwirkungen wie Myelosuppression und daraus resultierende Infekte, Hautausschläge, Hautreaktionen wie HFS/Palmar-plantare-Erythroderma, Haarausfall sowie Übelkeit/Erbrechen (CINE = Chemotherapie induzierte Nausea + Emesis). Erstaunlicherweise wurde das in der Vergangenheit kaum berücksichtigt. Procarbazin ist eine der am stärksten emetogenen (oralen) Substanzen. Dennoch gibt es keinen Hinweis auf die Verwendung von Antiemetika in der FI (März 2005, (8), [Weblink 1](#)). Müller et. al. haben das emetogene Potenzial vieler oraler Tumorthapeutika (für die Monotherapie) zusammengetragen (26). Diese Aufstellung ist in der folgenden **Tab. 4** wiedergegeben.

Die Kombination von oralen Fluorouracilderivaten (Capecitabin, Tegafur : Uracil, S1) und Brivudin birgt eine letale Interaktion.

Die einmalige Einnahme von Brivudin bedarf einer 3wöchigen Auswaschphase vor einer Therapie mit Fluorouracil oder dessen Oralanalogon.

Nach den aktuellen Empfehlungen (Zusammenfassung bei (26,27)) wird zur Prophylaxe der CINE bei hoch und moderat emetogenen Zytostatika ein oraler 5-HT₃-Antagonist in Kombination mit Dexamethason empfohlen. Diese müssen Ihre Wirkung entfaltet haben, bevor der emetogene Reiz einsetzt. Das wiederum bedeutet, dass der Patient beide Substanzen mit hinreichendem Abstand vor dem oralen Tumorthapeutikum einnehmen muss. Eine weitere Compliance-Herausforderung.

Auch orale Tumorthapeutika weisen ein emetogenes Potenzial auf, dem mit einer suffizienten Prophylaxe –nicht per interventionem– begegnet werden muss.

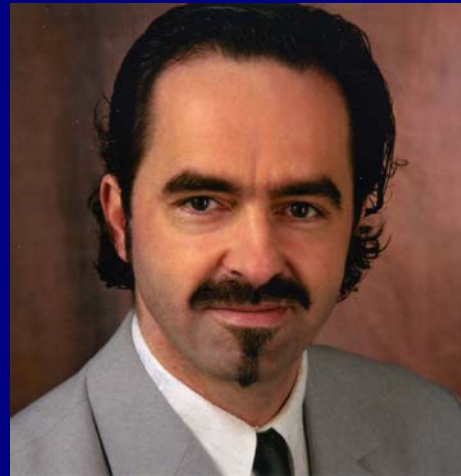
Andauernde CINE ist derart lebensqualitätsmindernd, dass daraus eine Therapieablehnung resultieren kann.

EMETOGENES POTENZIAL ORALER ANTITUMORTHERAPEUTIKA	
HOCH (EMESIS RISIKO OHNE ANTIEMETISCHE PROPHYLAXE > 90%)	
Hexamethylmelamin	Procarbazin
MODERAT (EMESIS RISIKO OHNE ANTIEMETISCHE PROPHYLAXE 30-90%)	
Cyclophosphamid	Temozolomid
Imatinib	Vinorelbin
GERING (EMESIS RISIKO OHNE ANTIEMETISCHE PROPHYLAXE 10-30%)	
Capecitabin	Lapatinib
Etoposid	Lenalidomid
Everolimus	Sunitinib
Fludarabin	Thalidomid
MINIMAL (EMESIS RISIKO OHNE ANTIEMETISCHE PROPHYLAXE < 10%)	
Chlorambucil	Melphalan
Erlotinib	Methotrexat
Gefitinib	Sorafenib
Hydroxyurea	Tioguanin

Tab. 4: Emetogenes Potenzial vieler oraler Tumortheraeutika (26) in der Monotherapie. Der CINE sollte mit der antiemetischen Prophylaxe entsprechend den Leitlinien begegnet werden.

Der Autor

Jürgen Barth studierte von 1986 bis 1990 Pharmazie an der Heinrich Heine Universität, Düsseldorf und absolvierte 1991 das Staatsexamen. Er leitete von 1991 bis 2008 die Zentrale Zytostatikzubereitung in der Apotheke des Universitätsklinikums Essen (Westdeutsches Tumorzentrum). Während dieser Zeit erfolgte die Weiterbildung zum Apotheker für klinische Pharmazie und onkologische Pharmazie. 2008 wechselte er an die Justus-Liebig-Universität nach Gießen in die Medizin und leitet dort die Studienzentrale der Studiengruppe indolente Lymphome (StiL). Die Aufgaben hier sind nicht nur die formelle Studienbegleitung (regulatorische Anforderungen) sondern auch die Mithilfe beim Lösen „pharmakologischer“ Problemfragen, deren Antwort nicht in den Fachinformationen zu finden sind.



Weblinks

1. FachinfoService.
<http://www.fachinfo.de/>
2. Arbeitsgemeinschaft Tabakprävention, Schweiz
<http://www.apotheken-raucherberatung.ch/de/startseite/rauchstopp/effekte-des-rauchstopps/wechselwirkungen.html>
3. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table.: Indiana University School of Medicine;
<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/DDIs/table.aspx>

Literatur:

1. Renz-Polster H, Krautzig, S. Basislehrbuch Innere Medizin 4. ed. München: Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, 2008.
2. Clippe C, Freyer G, Milano G, Trillet-Lenoir V. Lethal toxicity of capecitabine due to abusive folic acid prescription? Clin Oncol (R Coll Radiol) 2003;15:299-300.
3. Midgley R, Kerr DJ. Capecitabine: have we got the dose right? Nat Clin Pract Oncol 2009;6:17-24.
4. Adair CG, McElnay JC. The effect of dietary amino acids on the gastrointestinal absorption of melphalan and chlorambucil. Cancer Chemother Pharmacol 1987;19:343-6.
5. Massoud M, Armand JP, Ribrag V. Procarbazine in haematology: an old drug with a new life? Eur J Cancer 2004;40:1924-7.

6. Moolenaar AJ, van Slooten H, van Seters AP, Smeenk D. Blood levels of o,p'-DDD following administration in various vehicles after a single dose and during long-term treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* 1981;7:51-4.
7. Kane RC, Farrell AT, Saber H, et al. Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:7271-8.
8. FachinfoService. <http://www.fachinfo.de/>. 2012.
9. Bence AK, Anderson EB, Halepota MA, et al. Phase I pharmacokinetic studies evaluating single and multiple doses of oral GW572016, a dual EGFR-ErbB2 inhibitor, in healthy subjects. *Invest New Drugs* 2005;23:39-49.
10. Burris HA, 3rd. Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/ErbB-2 inhibitor lapatinib. *Oncologist* 2004;9 Suppl 3:10-5.
11. Pajares B, Torres E, Trigo JM, et al. Tyrosine kinase inhibitors and drug interactions: a review with practical recommendations. *Clin Transl Oncol* 2012;14:94-101.
12. Trent KC, Myers L, Moreb J. Multiorgan failure associated with lomustine overdose. *Ann Pharmacother* 1995;29:384-6.
13. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
14. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005;92:1976-83.
15. Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, Gervasini G, Vizcaino S, Benitez J. Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:119-27.
16. Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1917-21.
17. Tabakprävention A. <http://www.apotheken-raucherberatung.ch/de/startseite/rauchstopp/effekte-des-rauchstopps/wechselwirkungen.html>.
18. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:425-38.
19. Hamilton M, Wolf JL, Rusk J, et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006;12:2166-71.
20. van der Bol JM, Mathijssen RH, Loos WJ, et al. Cigarette smoking and irinotecan treatment: pharmacokinetic interaction and effects on neutropenia. *J Clin Oncol* 2007;25:2719-26.
21. Ng T, Chan A. Dosing modifications of targeted cancer therapies in patients with special needs: evidence and controversies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;81:58-74.
22. Hughes AN, O'Brien ME, Petty WJ, et al. Overcoming CYP1A1/1A2 mediated induction of metabolism by escalating erlotinib dose in current smokers. *J Clin Oncol* 2009;27:1220-6.
23. Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table.: Indiana University School of Medicine; <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/DDIs/table.aspx>, 2007.
24. Kämmerer W. Interaktionen: Achtung bei Tyrosinkinase-Inhibitoren. *Pharm. Ztg.* 2009;154:1780-1787.

25. Lucarelli C, Cassileth, B. Herb-drug Interactions in Oncology: B.C. Decker Inc, 2003.
26. Müller F, Jahn, P., Jordan, K. Antiemese – Aktualisierte leitliniengerechte Therapie 2009. Onkologie Heute 2009.
27. Müller F, Jahn, P., Jordan, K. Antiemese – Aktualisierte leitliniengerechte Therapie 2009. Onkologie Heute 2009.

Impressum:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>