

Wechselwirkungen mit Nahrungs- oder Arzneimitteln

Interaktionen von Tyrosinkinase-Inhibitoren beachten

ANNETTE FREIDANK

Gerade ältere Tumorpatienten leiden oft unter Komorbiditäten, die medikamentös behandelt werden müssen. Damit wächst aber auch die Gefahr von Interaktionen mit der systemischen Tumorthherapie. Diese gilt es vorher abzuklären, insbesondere bei Tyrosinkinase-Inhibitoren.

Komplikationen aufgrund von Interaktionen der Tumorthherapie mit Arznei- oder Nahrungsmitteln lassen sich verhindern.



Die EMA (European Medicines Agency) definiert eine Interaktion wie folgt: „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.“

Mehr als die Hälfte (60 %) der onkologischen Patienten sind älter als 65 Jahre. 78 % dieser Patienten nehmen verschreibungspflichtige und 90 % rezeptfreie Arzneimittel ein, das sind fünf oder mehr Arzneimittel bei 39 % der Patienten [1].

Bei einem Interaktionen-Check aller Arzneimittel in der Apotheke wurde 2006 bei 13,1 % der Patienten mit einer Kundenkarte (alle Arzneimittel bekannt) eine Interaktion identifiziert, aber nur bei 1,3 % der Patienten ohne eine Kundenkarte [2]. Diese Daten werden durch eine schwedische Untersuchung bestätigt, in der alle Arzneimittel in der Apotheke erfasst worden waren. In der Untersuchung wurde bei 13,6 % der Apothekenkunden wenigstens eine mögliche Interaktion festgestellt. Die Häufigkeit möglicher In-

teraktionen nahm erwartungsgemäß mit dem Alter der Patienten und der Anzahl der Arzneimittel zu [3].

Zu der Bedeutung von Interaktionen in der Tumorthherapie gibt es bisher nur wenige Daten. Einer Untersuchung von 2007 zufolge sind 25 % aller Tumorpatienten durch Interaktionen potenziell gefährdet (Tab. 1). Bei 9 % sind schwerwiegende Komplikationen zu erwarten, wobei nur 13 % der Interaktionen auf Tumortheraeutika zurückzuführen sind. Allerdings berücksichtigte diese Untersuchung (Datenerhebung von 2005 bis 2006) noch nicht den Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI).

Mit der Einführung der oralen Zytostatika, insbesondere der TKI, in die Tumorthherapie spielen Interaktionen eine noch größere Rolle. Die Therapie mit TKI erfolgt in der Regel über einen längeren Zeitraum und meist sind es ältere Patienten, die mit TKI behandelt werden. Da die TKI vorwiegend in der Leber über das Cytochrom-P₄₅₀-System, das auch für die Verstoffwechslung vieler weiterer Arzneimittel verantwortlich ist, abgebaut werden, ist die Gefahr von Interaktionen

Risiken einer Interaktion in der Tumorthherapie

Tabelle 1

Patient	<ul style="list-style-type: none"> — Ältere Patienten — Begleiterkrankungen — Veränderte Organfunktion — Therapie durch verschiedene Ärzte — Selbstmedikation
Arzneimittel	<ul style="list-style-type: none"> — Enge therapeutische Breite — Abbau über Cytochrom-P₄₅₀ — Hemmung des CYP-Systems — Schwere Nebenwirkungen
Tumorthherapie	<ul style="list-style-type: none"> — Kombinationstherapien — Supportivtherapie — Messung der Wirkung nur eingeschränkt möglich — Wechselstationäre/ambulante Versorgung — Verschiedene Fachärzte

mit zunehmender Anzahl der eingenommenen Medikamente besonders hoch. Die Bedeutung arzneimittelbezogener Komplikationen lässt sich daher gerade am Beispiel der Tyrosinkinase-Inhibitoren gut aufzeigen.

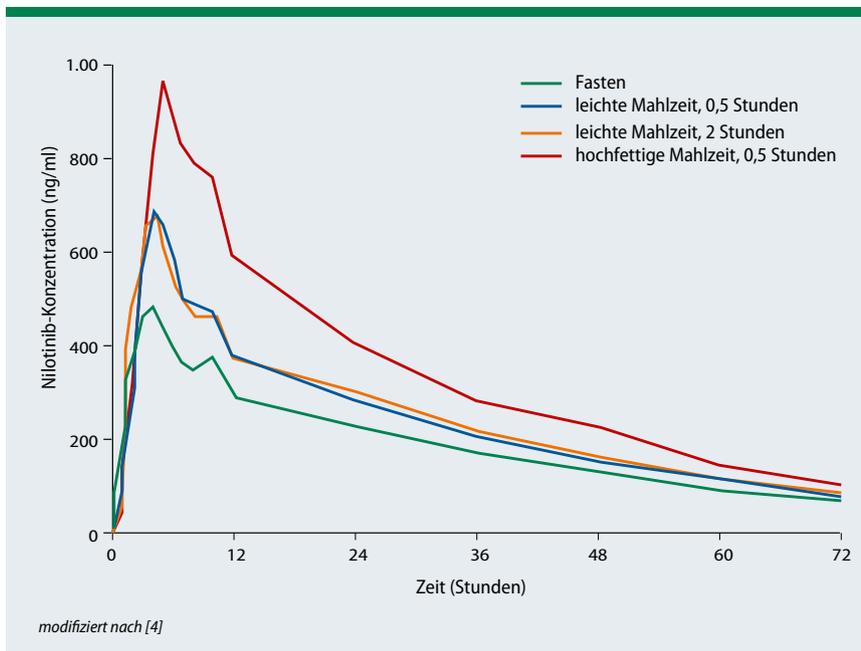


Abb. 1: Beispiel Nilotinib: Die Resorptionsrate erhöht sich durch fettreiche Nahrung.

Einfluss der Nahrung auf die Resorption

Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Wirksamkeit von TKI durch die Nahrung moduliert werden kann. So wird bei fettreicher Nahrung die Resorptionsrate einiger Tyrosinkinase-Inhibitoren deutlich erhöht. Abhängig vom Fettgehalt der Nahrung steigt die Bioverfügbarkeit von Nilotinib signifikant an: Wird das Medikament mit einer fettarmen Mahlzeit eingenommen, vergrößert sich die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) innerhalb von 30 Minuten um 29 %, nach einer fettreichen Mahlzeit um 82 % (Abb. 1) [4]. Ähnliche Daten wurden für Lapatinib erhoben. Auch hier zeigte sich eine hohe Schwankung der Bioverfügbarkeit, je nach Fettgehalt der Mahlzeit (mit einer Erhöhung der AUC auf 167 bzw. 425 % bei einer fettarmen bzw. fettreichen Mahlzeit [5]).

Hieraus resultieren Empfehlungen, TKI mit wenigen Ausnahmen nüchtern, das heißt eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit, immer zur gleichen Tageszeit einzunehmen (Tab. 2).

Einfluss der Magensäure

Die Löslichkeit einiger TKI ist pH-abhängig. Sie wird eingeschränkt, wenn der pH-Wert im Magen bei 5 liegt. Die gleichzeitige Einnahme von H2-Rezeptorantago-

nisten oder Protonenpumpenblockern ist daher problematisch. Untersuchungen mit Dasatinib und Erlotinib haben ergeben, dass bei Komedikation von TKI und H2-Rezeptorantagonisten die AUC um 61 bzw. 33 % und bei Protonenpumpenblockern um 43 bzw. 46 % reduziert wird. Eine zeitversetzte Einnahme verändert diese Interaktion nicht wesentlich. Dass dabei die Werte für einzelne Patienten stark variieren können, zeigt die Streubreite von Lapatinib. Für diesen TKI wurde eine Reduktion der AUC um 27 % angegeben, die Streuung lag jedoch zwischen 6 und 49 %. Die Bedeutung der Expositionsdauer wird unterschiedlich bewertet, so wird bei Nilotinib trotz einer

Einnahmezeitpunkt in Abhängigkeit von der Nahrung		Tabelle 2
Einnahme	TKI	
Mit der Nahrung	Imatinib mit Wasser	
Nüchtern (1 h vor bzw. 2 h nach einer Mahlzeit)	Erlotinib Lapatinib Nilotinib Pazopanib	
Vorzugsweise nüchtern	Sorafenib	
Unabhängig von der Mahlzeit	Dasatinib Gefitinib Sunitinib	

Verringerung der AUC um 31 % von der gleichzeitigen Gabe nicht abgeraten.

Ist ein Magenschutz notwendig, können Patienten ein Antazidum im Abstand von zwei Stunden einnehmen. Die Bioverfügbarkeit von Dasatinib wird der Fachinformation zufolge dadurch nicht beeinflusst.

Metabolisierung über das Cytochrom-P₄₅₀-System

Die TKI werden über das Cytochrom-P₄₅₀-System abgebaut. Wie die Hälfte aller Arzneimittel hauptsächlich über das Isoenzym CYP3A4. TKI sind also Substrat der Isoenzyme. Andererseits können sie aber auch hemmend auf das Cytochrom-P₄₅₀-System wirken. Eine Induktion wurde bisher jedoch nicht beschrieben (Tab. 3). Als Markersubstanzen für den Einfluss von Inhibition und Induktion des Isoenzym CYP3A4 auf die Bioverfügbarkeit der TKI werden Ketoconazol als Inhibitor und Rifampicin als Induktor genutzt (Tab. 4). Eine Kombination von TKI mit CYP3A4-Inhibitoren führt zu verstärkten Nebenwirkungen, während eine Kombination mit Induktoren eine Wirkverminderung oder einen Wirkverlust auslösen kann (Tab. 5). Die gleichzeitige Verordnung dieser Arzneimittel mit TKI sollte man deshalb vermeiden [6]. Gleiches gilt für Medikamente, die über CYP2C8/9 metabolisiert werden.

Die folgenden Arzneimittel sollten deshalb nur mit einer engmaschigen Kontrolle verordnet werden (Auswahl):

- Statine: Simvastatin, Atorvastatin
- Antikoagulantien: Phenprocoumon, Warfarin
- Kalziumantagonisten: Amlodipin, Nifedipin, Dilatiazem, Verapamil
- Betablocker: Bisoprolol, Metoprolol
- Immunsuppressiva: Ciclosporin

Während der Effekt der Inhibitoren sofort einsetzt und nach dem Absetzen abhängig von der Halbwertszeit noch einige Tage anhalten kann, ist der Effekt der Induktion in der Regel erst nach ein bis zwei Wochen messbar [7].

Cave: Stoffe der Selbstmedikation sowie Nahrungs- und Genussmittel

Viele Patienten nehmen zusätzlich zu ihrer ärztlich verordneten Medikation oft OTC-Medikamente zu sich, die die Wirkung der Zytostatika beeinflussen. Gera-

Tabelle 3

Metabolisierung verschiedener TKI über unterschiedliche Isoenzyme von Cytochrom P₄₅₀

	CYP1A1/2		CYP2C8/9		CYP2C19		CYP2D6		CYP3A4		CYP3A5	
	S	H	S	H	S	H	S	H	S	H	S	H
Dasatinib				+					++	+		
Erlotinib	+	++		+					++	+		
Gefitinib							++	+	++			
Imatinib				++				++	++	++		++
Lapatinib			+	+	+				++	++	++	++
Nilotinib			+	+				++	++	++		
Pazopanib	+		+						++			
Sorafenib				+		+		+	++	+		
Sunitinib									++			

S = Substrat; H = Hemmung; CYP = Cytochrom P₄₅₀

Tabelle 4

Einfluss von CYP3A4-Inhibition oder -Induktion auf die Bioverfügbarkeit der Tyrosinkinase-Inhibitoren

Arzneimittel	Inhibitor	Effekt auf die AUC	Induktor	Effekt auf die AUC
Dasatinib	Ketoconazol	5-fach ↑ AUC	Rifampicin	> 80 % ↓ AUC
Erlotinib	Ketoconazol	> 85 % ↑ AUC	Rifampicin	> 80 % ↓ AUC
Gefitinib	Itraconazol	60–8 % ↑ AUC	Rifampicin	> 80 % ↓ AUC
Imatinib	Ketoconazol	80 % ↑ AUC	Rifampicin	75 % ↓ AUC
Lapatinib	Ketoconazol	3–6-fach ↑ AUC	Carbamazepin	75 % ↓ AUC
Nilotinib	Ketoconazol	3-fach ↑ AUC	Rifampicin	> 80 % ↓ AUC
Pazopanib	Ketoconazol	2,2-fach ↑ AUC	–	–
Sorafenib	Ketoconazol	–	Rifampicin	37 % ↓ AUC
Sunitinib	Ketoconazol	50 % ↑ AUC	Rifampicin	45 % ↓ AUC

* Bioverfügbarkeit gemessen als AUC (area under the curve)

de die Stoffe in der Selbstmedikation müssen im Hinblick auf Interaktionen hinterfragt werden. So ist Johanneskraut ein nachgewiesener CYP3A4-Induktor. Auch für Knoblauch gibt es Hinweise auf eine Hemmung verschiedener Isoenzyme, in sehr hohen Dosen kann es aber auch zur CYP3A4-Induktion kommen. Echinacin-Präparate sowie Ginseng führen dagegen zu einer CYP3A4-Inhibition. Zum Einfluss von Gingko gibt es widersprüchliche Daten, eine Interaktion kann jedoch nicht ausgeschlossen werden [8].

Bei der Nahrung ist es vor allem die Grapefruit, auf deren Verzehr Patienten, die einen TKI einnehmen, grundsätzlich verzichten sollen, denn die Inhaltsstoffe der Frucht inhibieren CYP3A4.

Nikotin dagegen führt zu einer CYP1A2-Induktion. Dies sollte beim Einsatz von

Erlotinib bei Patienten mit Lungenkarzinom beachtet werden. Die AUC wird um 50–60 % erniedrigt, sodass der Therapieerfolg infrage steht. Nicht zuletzt aus diesem Grund sollte in diesen Fällen das Rauchen eingestellt werden.

Strategien zur Vermeidung von Interaktionen

Die Folgen einer Interaktion können vermehrte Toxizitäten sein, die in der Regel zeitnah auftreten, oder eine Wirkverminderung, die oft zu spät oder überhaupt nicht erkannt wird. Zur Vermeidung von klinisch relevanten Interaktionen ist es nötig, diese zu identifizieren, die Relevanz zu bewerten und Lösungsmöglichkeiten zu entwickeln.

Je mehr Arzneimittel verschrieben werden, umso geringer wird die Wahrrschein-

lichkeit, dass alle Interaktionen erkannt werden. Einer amerikanischen Untersuchung zufolge sank der Anteil erkannter Interaktionen durch Apotheker von 66 % bei zwei Arzneimitteln auf nur 17 % bei 16 Arzneimitteln [9].

Für die Identifizierung von Interaktionen gibt es inzwischen verschiedene Datenbanken, mit deren Hilfe Probleme erkannt werden können. Jedoch nicht alle Datenbanken sind geeignet, da Zytostatika nicht immer aufgeführt werden, wobei die Datenlage für TKI besser ist als für parenterale Zytostatika. Es gibt Datenbanken, die nur CYP-Interaktionen berücksichtigen (www.kardiolab.ch/CYP450_2JSI.html) und Datenbanken, die aus dem englischsprachigen Raum stammen und deshalb nicht alle in Deutschland verfügbaren Arzneimittel

Tabelle 5

Häufig verordnete CYP3A4-Inhibitoren und CYP3A4-Induktoren	
Häufig verordnete CYP3A4-Inhibitoren	
— Antibiotika	Clarithromycin, Erythromycin, Metronidazol
— Antimykotika	Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol
— HIV-Arzneimittel	Ritonavir
— Kardiologika	Diltiazem, Nifedipin, Verapamil, Amiodaron
Häufig verordnete CYP3A4-Induktoren	
— Kortikosteroide	Dexamethason
— Antiepileptika	Phenytoin, Carbamazepin
— Tuberkulostika	Rifampicin, Isoniazid
— HIV-Arzneimittel	Etavirin, Neviparin, Efavirenz

aufführen. Die Referenzen für die Angaben der Datenbanken sind manchmal nicht ersichtlich. Für eine umfassende Recherche ist deshalb die Suche in verschiedenen Datenbanken sinnvoll.

Eine Untersuchung hat gezeigt, dass bei der automatischen Anzeige aller möglichen Interaktionen durch die Fülle der Warnmeldungen ein Abstumpfungseffekt auftritt, so dass bis zu 90 % der Warnungen übergangen und dadurch wichtige Interaktionen übersehen werden [10].

Voraussetzung für die Identifizierung aller Interaktionen ist die vollständige Erfassung der eingenommenen (Arznei-) Stoffe. Für die Bewertung der identifizierten Interaktionen sind folgende Fragen von Relevanz:

- Handelt es sich um eine theoretisch mögliche Interaktion oder gibt es dazu pharmakokinetische Untersuchungen mit Messung der AUC?
- Wie stark wird die AUC beeinflusst?
- Ist die Änderung klinisch relevant?
- Kommt es zu einer erhöhten Toxizität oder wird die Wirkung vermindert?
- Ist eine Messung der Plasmaspiegel möglich?
- Ist ein Monitoring der Wirkung (INR, Blutdruck) möglich?

Sind alle diese Daten bekannt, so kann ein Lösungsansatz entwickelt werden. Grundsätzlich sollte bei einer geplanten Therapie mit TKIs der Arzneimittelplan des Patienten kritisch hinterfragt werden. Hier sind auch alle Stoffe aus der Selbstmedikation einzubeziehen:

- Sind alle verordneten Arzneimittel wirklich notwendig?

- Kann die Therapie mit einem Arzneimittel für die Dauer der Chemotherapie unterbrochen werden?

- Gibt es Alternativen mit weniger Interaktionen?

Würden die Arzneimittel von verschiedenen Fachärzten verordnet, ist es wünschenswert dass der Onkologe mit dem jeweiligen Facharzt kommuniziert. Hilfreich ist es, wenn der Patient einen Medikamentenpass führt und für mögliche Symptome einer Interaktion sensibilisiert wird.

Ist eine Gabe der beiden kritischen Arzneimittel nicht zu vermeiden, muss der Patient engmaschig kontrolliert werden. In einigen Fällen, z. B. bei der Verordnung von Antazida, kann die Interaktion durch eine zeitversetzte Gabe vermieden werden.

Vom Hersteller zum Teil empfohlen wird das Monitoring über das Auftreten von Nebenwirkungen der TKI: Beispielsweise könnten gastrointestinale Probleme zur Abschätzung der Wirksamkeit herangezogen werden. Abhängig von der Verträglichkeit kann die Dosis erhöht oder erniedrigt werden. Kritisch wird es, wenn aufgrund der Interaktionen die Wirksamkeit so reduziert ist, dass der Therapieerfolg infrage steht. Hier ist möglicherweise ein aufgetretenes Rezidiv, das oft schwierig zu behandeln ist, das erste Zeichen einer Unterdosierung.

Kommt es während der Therapie zu verstärkten Nebenwirkungen oder gibt es Hinweise auf einen Wirkverlust, so sollte ein erneuter Interaktions-Check durchgeführt werden. Jedes zusätzliche Arznei-

mittel, das dem Patienten verordnet wird, muss überprüft werden. Der Medikamentenpass erleichtert dies.

Fazit

Der Umgang mit Interaktionen kann nur zufriedenstellend durch die Zusammenarbeit des Onkologen mit dem Patienten, dem Apotheker und gegebenenfalls dem Facharzt gelöst werden. Wesentlich ist, dass alle Beteiligten für diese Problematik sensibilisiert sind.

Literatur:

1. Blower P et al. Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;55(2):117–42.
2. Griesse N et al. Der Interaktionscheck in der Apotheke. *Pharm Ztg.* 2006;151:1498–502.
3. Merlo J et al. Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study. *BMJ.* 2001;323(7310):427–8.
4. Tanaka C et al. Clinical pharmacokinetics of the BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor nilotinib. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(2):197–203.
5. Koch KM et al. Effects of food on the relative bioavailability of lapatinib in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1191–6.
6. Haouala A et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood.* 2011;117(8):e75–87.
7. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med.* 2005;352(21):2211–21.
8. Sparreboom A et al. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol.* 2004; 22(12):2489–503.
9. Weidemann R et al. Pharmacist recognition of potential drug interactions. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56:1524–9.
10. Zagermann-Muncke P. Interaktionsalarm – na und? *Pharm Ztg.* 2009;154(35):3268–9.

Wenn nicht anders angegeben, wurden die Daten den Fachinformationen oder dem EPAR (European public assessment report) der EMA (www.ema.europa.eu) entnommen.

Korrespondenzadresse:

Dr. Annette Freidank
 Apothekerin für Klinische Pharmazie,
 Apotheke und Patienten-Beratungs-
 Zentrum am Klinikum Fulda gAG
 Pacelliallee 4, 36043 Fulda
 E-Mail: annette.freidank@klinikum-fulda.de

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) ASORS im Internet: www.asors.de