

Bioverfügbarkeit von "food-drug" Interaktionen abhängig

Orale Onkologika und Ernährung

Der Anteil oraler Chemotherapeutika im breiteren Sinne, d.h. Zytostatika und molekular zielgerichtete Substanzen, nimmt einen immer grösseren Anteil am Gesamtmarkt der Onkologika ein. Tatsächlich sind rund 25% aller Onkologika in Entwicklung oral verabreichte Substanzen (1).



PD Dr. med. et phil.
Markus Joerger
St. Gallen

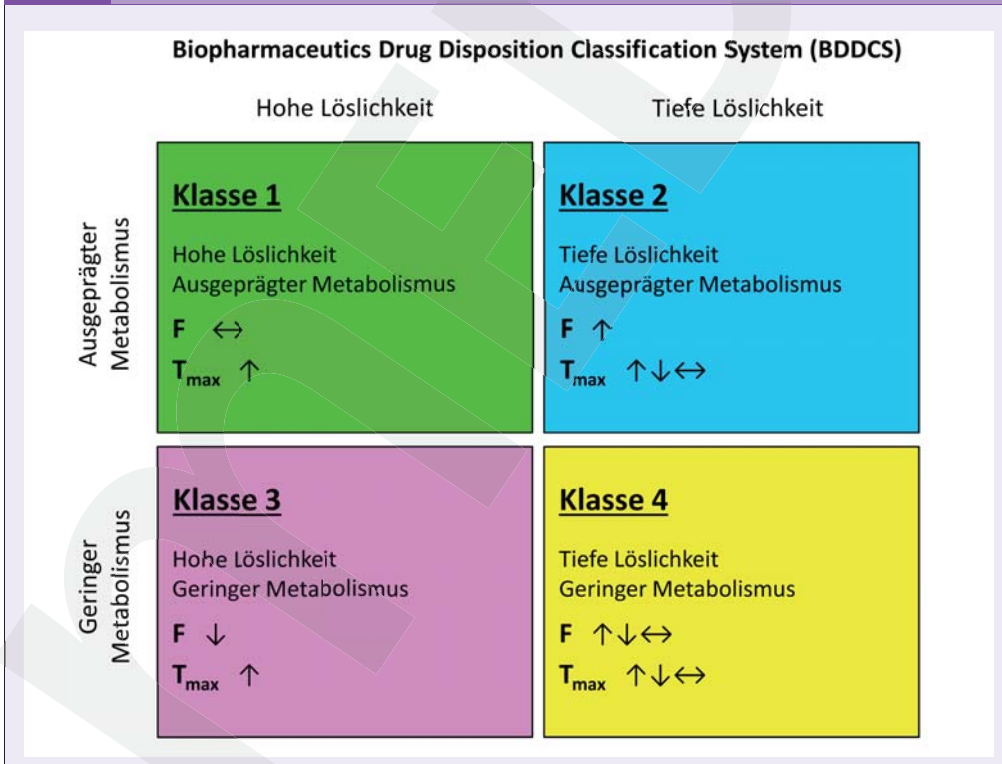
La proportion des chimiothérapeutiques orales dans un sens large, c'est à dire les cytotoxiques et les agents moléculaires ciblés, prend une part toujours plus grande de l'ensemble du marché des médicaments d'oncologie. En effet, environ 25% de tous les médicaments anticancéreux en développement sont des substances administrées par voie orale (1).

S o wurden in den U.S.A. in den Jahren 2005 bis 2010 insgesamt zehn orale Onkologika eingeführt, nämlich Lenalidomid und Sorafenib im Jahre 2005, Sunitinib, Dasatinib und Vorinostat in 2006, Lapatinib, Nilotinib und Topotecan in 2007, sowie Pazopanib und Everolimus in 2009. Der zunehmende Einsatz oraler Onkologika hat weite Teile der onkologischen Praxis grundlegend verändert, und wir realisieren uns zunehmend der besonderen Bedeutung von Patientensicherheit und Behandlungscompliance im Zusammenhang mit der oralen Verabreichung von Onkologika. Ein verbreiteter Irrglaube geht davon aus, dass orale Onkologi-

ka sicherer und besser verträglich wären als intravenös verabreichte Substanzen. Der überwiegende Anteil der Onkologika weist aber ein enges therapeutisches Fenster auf, und die Behandlungssicherheit der oralen Onkologika wird wesentlich eingeschränkt durch die hohe Variabilität der oralen Absorption, Medikamenteninteraktionen auf Ebene von Absorption und hepatischem First-pass Effekt, Zuverlässigkeit bei der Medikamenteneinnahme und Interaktionen durch Nahrungsaufnahme (sogenannte „food-drug Interaktion, FDI“) [2]. Trotzdem bevorzugen 89% aller Krebspatienten/innen die orale gegenüber einer intravenösen Verabreichung von Onkologika, vorausgesetzt eine ebenbürtige klinische Wirksamkeit [3]. Leider haben wir nur ungenügende Daten bezüglich der Bedeutung von Arzneimittelinteraktionen und von FDI in der Onkologie (und im gesamten Gesundheitswesen). Für die Schweiz wurde geschätzt, dass rund 50000 jährliche Hospitalisationen und rund 6000 jährliche Todesfälle auf Arzneimittelinteraktionen zurückzuführen sind [4]. Damit haben Arzneimittelinteraktionen eine ganz erhebliche klinische und volkswirtschaftliche Bedeutung.

Die orale Verabreichung kann prolongierte Blutspiegel der Substanz über lange Zeit aufrechterhalten, was bei Zellzyklus-spezifischen Substanzen wichtig ist. Nahrungsaufnahme kann das pharmakokinetische Profil und damit die Wirksamkeit und Toxizität oral verabreichter Onkologika entscheidend beeinflussen [5]. Deshalb werden Empfehlungen zur Einnahme oraler Onkologika im Verhältnis zu den Essenszeiten gemacht. Diese sollten eigentlich das Ziel haben einer hohen Bioverfügbarkeit (Resultante aus Absorption und hepatischem first-pass Effekt),

ABB. 1 Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS) und der Einfluss einer fettreichen Mahlzeit auf Bioverfügbarkeit (F) und Zeitpunkt der Spitzenspiegel (Tmax)



einer geringen inter- und intraindividuellen pharmakokinetischen Variabilität und einer möglichst hohen Patientensicherheit. Effektiv ist das Label etlicher oraler Onkologika wenig evidenzbasiert, und es können auch Konflikte entstehen bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer oraler Onkologika. Der aktuelle Artikel soll primär wichtige Prinzipien beleuchten. Bezüglich der einzelnen Onkologika wird kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben.

Pharmakologische Effekte der Nahrungsaufnahme auf die orale Arzneimittelabsorption

Die orale Absorption eines Arzneimittels ist grundsätzlich abhängig von dessen physikalisch-chemikalischer Löslichkeit und Metabolisierungsstatus, was in der Folge zu einer Kategorisierung oraler Arzneimittel in 4 Klassen führte („The Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System“ (BDDCS) Klasse 1 bis 4) (Fig. 1) [6]. Die biologischen Effekte von Nahrungsaufnahme umfassen vor allem eine verzögerte Magenentleerung, höheren pH im proximalen Dünndarm und gesteigerte hepatische Durchblutung, und diese Effekte wirken sich unterschiedlich auf die 4 Klassen oraler Arzneimittel aus. Zudem ist das Ausmass der biologischen Effekte von Nahrungsaufnahme abhängig von der Nahrungszusammensetzung und grundsätzlich bei hohem Fettanteil („high fat meal“) ausgeprägter. Ein solches „high fat meal“ (800–1000 cal, 50–65% Fett, 25–30% Kohlenhydrate, 15–20% Proteine) wird von der FDA und EMA für FDI-Studien empfohlen [7]. Insgesamt ist die Absorption als Folge der gleichzeitigen Nahrungsaufnahme entweder verzögert, verringert (Klasse 3), gesteigert (Klasse 2) oder unbeeinflusst (Klasse 1) [5]. Die meisten Kinaseinhibitoren sind Klasse 2 Arzneimittel mit tiefer Löslichkeit und guter Permeabilität (intrazelluläre Wirkung), welche extensiv hepatisch metabolisiert werden. Die oralen Kinaseinhibitoren unterliegen deswegen einem erheblichen FDI Effekt, indem die gleichzeitige Nahrungsaufnahme zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit durch verbesserte Löslichkeit und verminderten first-pass Effekt führt.

Physikalische Bindung des Arzneimittels an Nahrungskomponenten, verminderte Löslichkeit bei höherem Magen-pH oder Degradierung instabiler Arzneimittel bei verzögerter Magenentleerung können die Absorption wesentlich einschränken. Andererseits erhöht ein verbesserter splanchnischer Blutfluss die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, welche einem ausgeprägten hepatischen first-pass Effekt unterliegen. Der Nahrungseffekt ist neben anderen Effekten (variable Organfunktion, pflanzliche Supplemente, Patientencompliance) verantwortlich für die häufig erhebliche intraindividuelle, pharmakokinetische Variabilität. Je höher der Anteil der erratischen, intraindividuellen Variabilität ist, desto stärker ist die Sicherheit der Arzneimittelbehandlung gefährdet.

Bedeutung pflanzlicher Enzyminduktoren/-inhibitoren

Von grosser und zunehmender Bedeutung ist der Einfluss pflanzlicher Substanzen, insbesondere Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) Induktoren wie Johanniskraut, und CYP3A4 Inhibitoren wie Grapefruit [8]. Diese Substanzen werden häufig im Sinne einer Nahrungsergänzung eingenommen und werden deswegen hier erwähnt. Ein wesentlicher Anteil oraler Onkologika unterliegt der CYP3A4-medierten intestinalen (Absorption) und hepatischen (first-pass Effekt) Metabolisierung, insbesondere die oralen Kinaseinhibitoren. Komplizierend kommt hinzu, dass interagierende pflanzliche Sub-

TAB. 1 Empfohlene Einnahme gängiger oraler Onkologika*			
Onkologikum	postprandial	nüchtern	nüchtern oder postprandial
Abirateron		X	
Bicalutamid			X
Capezitabine	X		
Chlorambucil		X	
Dasatinib			X
Erlotinib		X	
Etoposid			X
Everolimus			X
Exemestan	X		
Gefitinib			X
Imatinib	X		
Lapatinib		X	
Letrozol/Anastrozol			X
Nilotinib		X	
Pazopanib		X	
Sorafenib		X	
Sunitinib			X
Tamoxifen/Toremifen			X
Temozolamid		X	
Thalidomid/Lenalidomid			X
Topotecan			X
Vinorelbin			X

* (postprandial: innerhalb von 30 Minuten; nüchtern: mindestens 1 Stunde vor und 2 Stunden nach Nahrungsaufnahme).

stanzen in vielen Präparaten vorkommen, was sowohl von Patienten wie deren Ärzten häufig nicht erkannt wird. Auch gibt es etliche weniger geläufige pflanzliche Substanzen mit wesentlichem Interaktionspotential, etwa die Echinazeaprodukte (CYP3A4-Inhibition), Sojaprodukte (pro-östrogene Wirkung), Ginseng (CYP2D6-Inhibition), Knoblauchextrakte (CYP2E1-Inhibition) u.a.m. Grapefruit im Speziellen führt zu einer Hemmung der intestinalen Absorption von Klasse 1 Arzneimitteln, teilweise auch von Klasse 4 Arzneimitteln. Entscheidend ist die sorgfältige Anamnese und Frage nach der Einnahme pflanzlicher Supplemente, die von sehr vielen Patienten verwendet werden.

„Food-Drug Interaktion“ in der onkologischen Klinik

Am häufigsten ist die Situation, in welcher die Bioverfügbarkeit eines oralen Onkologikums durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme verbessert wird. Dies tritt typischerweise bei BDDCS Klasse 2 Arzneimitteln mit tiefer Löslichkeit und Permeabilität auf [6]. Zustande kommt dies durch erhöhte Löslichkeit des Arzneimittels im veränderten intestinalen Milieu und Hemmung von Transporterproteinen wie P-Glykoprotein [6]. So wurde gezeigt, dass die Bio-

verfügbarkeit von Lapatinib bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme gegenüber dem Nüchternzustand um 325% ansteigt [9, 10]. Die Autoren um Mark Ratain nannten diesen Effekt treffend „the value meal“, da die verbesserte Bioverfügbarkeit zu einer theoretischen Kosteneinsparung von 1'700 \$ pro Monat führen könnte. Für die meisten oralen Tyrosinkinaseinhibitoren – wie etwa Lapatinib, Erlotinib, Sorafenib, Pazopanib [11] – wird die Nüchterneinnahme empfohlen. Dies kann zu Konflikten führen, etwa bei gleichzeitiger Behandlung von Brustkrebspatientinnen mit Lapatinib (Nüchterneinnahme) und Capecitabine (empfohlene Einnahme postprandial). Die Bioverfügbarkeit von Capecitabine sinkt um rund 35% bei postprandialer Einnahme gegenüber der Einnahme im Nüchternzustand. Auffälligerweise gilt für etliche orale Onkologika die empfohlene Nüchterneinnahme trotz tieferer Bioverfügbarkeit, ohne dass die interindividuelle Variabilität der Bioverfügbarkeit reduziert würde [12]. Auch der orale CYP17-Inhibitor Abirateron unterliegt einem FDI Effekt, mit bis zu 10-fach erhöhter Bioverfügbarkeit nach Einnahme einer fettreichen Mahlzeit [13]. Wiederum wird bei Abirateron die Nüchterneinnahme empfohlen, obschon die konkomittierende Prednisoninnahme für sich alleine in nicht-nüchternem Zustand gegeben werden sollte.

Bei BDDCS Klasse 3 und 4 Arzneimitteln wird die gleichzeitige Nahrungsaufnahme zu einer verringerten Bioverfügbarkeit führen, etwa durch Instabilität des entsprechenden Arzneimittels im Magensaft (z.B. Chlorambuzil), physikalische oder chemische Bindung des Arzneimittels mit Nahrungskomponenten, gesteigerten first-pass Effekt oder schnellere Arzneimittel elimination, z.B. infolge von Enzyminduktion. Beispiele von Onkologika, welche einer verringerten Absorption durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme unterliegen sind etwa Capecitabine, Chlorambucil oder Melphalan. Für Klasse 3 Arzneimittel erwarten wir entsprechend einen verzögerten Spitzenspiegel (Tmax) und eine tiefere Bioverfügbarkeit. Bei Klasse 4 Arzneimitteln ist sowohl eine verstärkte wie auch eine verringerte Bioverfügbarkeit möglich, und mechanistische Voraussetzungen sind von beschränktem Nutzen.

Substanzen welche kaum Nahrungseffekten unterliegen sind Klasse 1 Arzneimittel mit hoher Löslichkeit und Metabolisierung, welche schnell und vollständig absorbiert werden, etwa Finasterid, Bicalutamid, Etoposid und Vinorelbin. Bei diesen oralen Onkologika muss der Patient keine Rücksicht nehmen bezüglich den Essenszeiten, und die Arzneimittel-compliance kann mit dieser Information möglicherweise verbessert werden.

PD Dr. med. et phil. Markus Joerger

Fachbereich Onkologie & Hämatologie
 Departement Innere Medizin
 Kantonsspital, Rorschacherstrasse 95, 9007 St.Gallen
 markus.joerger@kssg.ch

Literatur:

1. S.N. Weingart, E. Brown, P.B. Bach, K. Eng, S.A. Johnson, T.M. Kuzel, T.S. Langbaum, R.D. Leedy, R.J. Muller, L.N. Newcomer, S. O'Brien, D. Reinke, M. Rubino, L. Saltz, R.S. Walters, NCCN Task Force Report: Oral chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw* 6 Suppl 3 (2008) S1–14
2. S.B. Bartel, Safe practices and financial considerations in using oral chemotherapeutic agents. *Am J Health Syst Pharm* 64 (2007) S8–S14
3. G. Liu, E. Franssen, M.I. Fitch, E. Warner, Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 15 (1997) 110–115
4. E. Jaquenoud-Sirôt, Medikamenteninteraktionen – erkennen, vermeiden, reagieren. Vortrag, Nottwil, 30. Mai 2008 (2008)

5. B.N. Singh, B.K. Malhotra, Effects of food on the clinical pharmacokinetics of anticancer agents: underlying mechanisms and implications for oral chemotherapy. *Clin Pharmacokinet* 43 (2004) 1127–1156
6. J.M. Custodio, C.Y. Wu, L.Z. Benet, Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. *Adv Drug Deliv Rev* 60 (2008) 717–733
7. F.a.D. Administration, Food and Drug Administration, Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. Rockville, MD, U.S. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> (2002)
8. B.J. Gurley, S.F. Gardner, M.A. Hubbard, D.K. Williams, W.B. Gentry, Y. Cui, C.Y. Ang, Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. *Drugs Aging* 22 (2005) 525–539
9. M.J. Ratain, E.E. Cohen, The value meal: how to save \$1,700 per month or more on lapatinib. *J Clin Oncol* 25 (2007) 3397–3398
10. K.M. Koch, N.J. Reddy, R.B. Cohen, N.L. Lewis, B. Whitehead, K. Mackay, A. Stead, A.P. Beelen, L.D. Lewis, Effects of food on the relative bioavailability of lapatinib in cancer patients. *J Clin Oncol* 27 (2009) 1191–1196
11. E.I. Heath, E.G. Chiorean, C.J. Sweeney, J.P. Hodge, J.J. Lager, K. Forman, L. Malburg, T. Arumugham, M.M. Dar, A.B. Suttle, S.D. Gainer, P. LoRusso, A phase I study of the pharmacokinetic and safety profiles of oral pazopanib with a high-fat or low-fat meal in patients with advanced solid tumors. *Clin Pharmacol Ther* 88 (2010) 818–823
12. S.P. Kang, M.J. Ratain, Inconsistent labeling of food effect for oral agents across therapeutic areas: differences between oncology and non-oncology products. *Clin Cancer Res* 16 (2010) 4446–4451
13. G. Attard, A.H. Reid, T.A. Yap, F. Raynaud, M. Dowsett, S. Settatree, M. Barrett, C. Parker, V. Martins, E. Folkler, J. Clark, C.S. Cooper, S.B. Kaye, D. Dearnaley, G. Lee, J.S. de Bono, Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 26 (2008) 4563–4571

Take-Home Message

- ◆ Die „food-drug Interaktion“ kann zu erheblicher Steigerung (die meisten oralen Kinaseinhibitoren), seltener auch zu einer Verringerung der Bioverfügbarkeit (z.B. Capecitabine, Chlorambucil, Melphalan) führen
- ◆ Die Empfehlungen der Zulassungsbehörden beruhen auf der klinischen Entwicklung der Onkologika, und ist zuweilen nicht im Sinne der Behandlungssicherheit. Deswegen ist eine fundierte Kenntnis der Zusammenhänge zwischen Nahrungsaufnahme und substanz-spezifischer Pharmakologie von grossem Nutzen
- ◆ Frühklinische Studien mit oralen Onkologika sollten präferentiell die postprandiale Einnahme untersuchen, da hier die Bioverfügbarkeit häufig am höchsten ist, und damit akzidentelle „Über-Exposure“ bei einem Nüchtern-Label vermieden wird
- ◆ Nützliche Informationen für den täglichen Umgang mit oralen Onkologika sind frei zugänglich auf: www.cancerdrugs.ch

Message à retenir

- ◆ L'interaction « food-drug » peut conduire à forte augmentation de la biodisponibilité (la plupart des inhibiteurs de kinases par voie orale), rarement aussi à une réduction (par exemple Capecitabine, le chlorambucil, le melphalan)
- ◆ Les recommandations des autorités de régulation sont basées sur le développement clinique des médicaments anticancéreux, et sont parfois pas en accord avec la sécurité du traitement. Par conséquent, une connaissance approfondie des liens entre l'apport alimentaire et la pharmacologie spécifique de la substance sont d'une grande utilité
- ◆ Les études cliniques précoces avec des médicaments oraux en oncologie devraient de préférence porter sur l'administration postprandiale, puisque la biodisponibilité est souvent la plus haute et donc une "surexposition" accidentelle peut être évité dans une étiquette de jeûne
- ◆ Des informations utiles pour l'utilisation quotidienne de médicaments anticancéreux par voie orale sont accessibles librement sur www.cancerdrugs.ch