

Interaktionen bei oralen Tumorthérapeutika nicht zu unterschätzen

Ein Arzneimittel kann seinen therapeutischen Effekt nur erzielen, wenn es in einer adäquaten Konzentration an seinen Wirkungsort gelangt. Eine zu niedrige Konzentration bewirkt keinen oder einen nur ungenügenden Effekt, wohingegen eine zu hohe Konzentration häufig toxische Nebenwirkungen mit sich führt. Gerade Tumorpatienten sind besonders gefährdet, da ihre Behandlung meist als Polypharmakotherapie erfolgt. Ausserdem sind Zytostatika wegen ihrer engen therapeutischen Breite und ihrer erheblichen Toxizität besonders für pharmakokinetische Wechselwirkungen prädestiniert, deren Folge veränderte Wirkstoffkonzentrationen sind. www.cancerdrugs.ch gibt Informationen zu potentiellen Interaktionen mit oralen Tumorthérapeutika für jedes gegenwärtig zugelassene moderne orale Tumormedikament.

Die meisten Pharmaka sind lipophil. Um ihre Elimination zu beschleunigen, werden sie – hauptsächlich in der Leber – in leichter ausscheidbare hydrophilere Stoffe umgewandelt. Bei dieser Biotransformation findet in einer Phase-I-Reaktion über Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse eine Umwandlung des Arzneistoffes in einen Phase-I-Metaboliten statt. Die anschliessende Phase-II-Reaktion dient der weiteren Erhöhung der Wasserlöslichkeit. Sie beinhaltet die Konjugation mit körpereigenen Liganden wie Glucuronsäure, Schwefelsäure, Glutathion, Glycin oder Essigsäure (1).

Die wichtigste Komponente des Phase-I Metabolismus ist eine Gruppe von Hämproteinenzymen, die Cytochrom (CYP) P450 Enzyme genannt werden. Man kennt heute etwa 50 verschiedene CYP-Enzyme. Im Bereich der Arzneimittelinteraktionen sind vor allem die Enzyme CYP 3A4/5, CYP 2D6, CYP 2C19/C9, CYP 1A2 und CYP 2B6 von Bedeutung (1).

Die Aktivität der CYP-Enzyme kann durch bestimmte Arznei-, Nahrungs- oder Genussmittel verändert werden: Bei der Enzyminhibition kann die Eliminationszeit von Medikamenten verlängert sein, was in einer erhöhten Konzentration des Wirkstoffes und folglich oft in einer Wirkungs- und oder Toxizitätsverstärkung resultiert. Eine Enzyminduktion hingegen führt zu einer Beschleunigung des Metabolismus und demzufolge zu einer tieferen Konzentration des Substrats und verminderter Wirkung. Manchmal sind die CYP-Enzyme auch für die Aktivierung eines Arzneimittels verantwortlich. In diesem Falle würde dann eine Enzyminhibition zu einem weniger aktiven Arzneimittel-Metaboliten und verminderter therapeutischer Aktivität führen.

Interessanterweise gibt es für einige CYP-Enzyme genetisch bedingte Aktivitätsunterschiede. In Folge kann es bei verschiedenen Patienten trotz analoger Dosierung eines Arzneimittels zu unterschiedlicher Intensität und Dauer von Wirkung und Nebenwirkung kommen (1). Dies erschwert gerade bei Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite die Behandlung.

Für CYP 2D6 konnte gezeigt werden, dass 7–10% der Mitteleuropäer so genannte schlechte Metabolisierer (poor metabolizer) mit reduzierter oder gar fehlender Funktion dieses Enzyms sind. Hingegen zählen etwa 1.5% dieser Population zu den übermässigen Metabolisierern (ultrarapid metabolizer) mit gesteigerter Enzymaktivität. Ferner verfügen 1–3% der Europäer über eine genetische Variante von CYP 2C9, die eine unzureichende Verstoffwechslung von Substanzen, die über dieses Enzym metabolisiert werden, bewirkt. 2–5% der Mitteleuropäer besitzen keine Metabolisierungskapazität über CYP 2C19 (2).

Neben den metabolisierenden Enzymen des CYP P450-Systems sind auch Transportproteine eine Quelle potenzieller Wechselwirkungen. Sie vermitteln den zielgerichteten Transport von Arzneistoffen unter Energieverbrauch (1). Der in der Zellmembran verankerte Auswärtstransporter P-Glykoprotein (Pgp) ist das am besten untersuchte Transportprotein. Seine physiologische Funktion liegt im Schutz des Organismus vor toxischen Fremdstoffen (3). Da das Pgp vor allem in der Dünndarmschleimhaut, der Leber und der Niere exprimiert wird, vermag Pgp die Resorption und Ausscheidungsprozesse von Arzneistoffen zu beeinflussen (4).

Durch Pgp verursachte Arzneimittelwechselwirkungen können einerseits aus einer zeitgleichen Administration eines Pgp-Substrats und eines Pgp-Inhibitors resultieren, was zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit des Substrats führt. Andererseits kann es bei gemeinsamer Gabe zweier Pgp-Substrate zu einem kompetitiven Antagonismus kommen. Ferner kann die Pgp-Expression aufgrund genetischer Polymorphismen verändert sein. Dadurch kann es selbst bei gleicher Plasmakonzentration eines Pharmakons zu unterschiedlich starker Wirksamkeit und Verträglichkeit des Medikaments kommen. Beim verminderten Ansprechen auf gewisse Zytostatika, der Multidrug-Resistance, liegt am ehesten eine Überexpression von Pgp (oder auch anderen Transportern) in den Tumorzellen vor (4).

Aufgrund des grossen Interaktionspotentials von Tumorthérapeutika muss eine Komedikation stets sorgfältig abgewogen werden. Für orale Tumormedikamente kann dafür die Webseite cancerdrugs.ch konsultiert werden.

CYP 3A4

Inhibitoren (Auswahl): Amiodaron, Anastrozol, Aprepitant, Chloramphenicol, Cimetidin, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Clotrimazol, Danazol, Delavirdin, Diltiazem, Erythromycin, Flucanazol, Fluoxetin, Fluvoxamin, Grapefruitsaft, Imatinib, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Metronidazol, Mibefradil, Miconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Nevirapin, Norfloxacin, Norfluoxetin, Omeprazol, Paroxetine, Posaconazol, Propoxyphen, Quinidin, Ranitid



din, Ritonavir, Saquinavir, Sertindol, Troglitazon, Troleandomycin, Valproinsäure, Verapamil, Voriconazol, Zafirlukast, Zileuton

Induktoren (Auswahl): Barbiturate, Carbamazepin, Dexamethason, Efavirenz, Glucocorticoid, Modafinil, Nevirapin, Phenobarbital, Phenylbutazon, Phenytoin, Pioglitazon, Primidon, Rifabutin, Johanniskraut

CYP 1A2

Inhibitoren (Auswahl): Amiodaron, Anastrozole, Cimetidin, Ciprofloxacin, Diltiazem, Enoxacin, Erythromycin, Fluoroquinolone, Fluvoxamin, Grapefruitsaft, Mexiletin, Norfloxacin, Ritonavir, Tacrine

Induktoren (Auswahl): Broccoli, Kohl, Johanniskraut, Tabak, Insulin, Modafinil, Nafcillin, Nicotin, Omeprazol, Phenobarbital, Primidon, Rifampin

CYP 2B6

Inhibitoren (Auswahl): Clopidogrel, Orphenadrin, Thiotepa, Ticlopidin

Induktoren (Auswahl): Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifampin

CYP 2C9

Inhibitoren (Auswahl):

Amiodaron, Anastrozole, Cimetidin, Diclofenac, Disulfiram, Fluconazol, Fluvoxamin, Flurbiprofen, Fluvastatin, Isoniazid, Ketoprofen, Lovastatin, Metronidazol, Paroxetin, Phenylbutazon, Ritonavir, Sertalin, Sulfinpyrazon, Sulfonamide, Sulfamethoxazol, Trimethoprim, Ticlopidin, Troglitazon, Voriconazol, Zafirlukast

Induktoren (Auswahl): Rifampin, Secobarbital

▼ red.

Literatur:

1. Kämmerer W. Arzneimitteltherapie 2008; 26. Jahrgang, Heft 2: 51–61
2. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics J 2005: 56–63
3. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000; 97: 3473–3478
4. Zagermann-Muncke P. Wenn Arzneistoffe die Transportproteine beeinflussen. PZ Pharmazeutische Zeitung online 2006; 50

Erfolgreicher Start der Solidaritätsaktion Donate a Plate

Donate A Plate setzt ein Zeichen für Frauen mit Brustkrebs. Nun steht der Erlös der ersten Durchführung der Aktion fest. Der Krebsliga Schweiz sowie den beiden Vereinen „Leben wie zuvor“ und „Savoir Patient“ kann eine Spendensumme von insgesamt 14 000 CHF überreicht werden.

Im Oktober 2012 ist die Solidaritätsaktion für Frauen mit Brustkrebs erfolgreich gestartet. Donate a Plate setzt mit einzigartigen Schalen ein Zeichen. Die Edition 2012 wurde von den vier Schweizer Künstlern Eric Andersen, Arthur David, Paula Troxler und Ikou Tschüss designt. Von Oktober bis Dezember 2012 waren die exklusiven Schalen über das Internet und ausgewählte Geschäfte erhältlich. Der Verkauf der vier Designerstücke hat eine Spende von insgesamt 14 000 Franken zu Gunsten von Krebshilfe-Organisationen generiert. Die Spende wurde erst durch das gemeinsame Engagement verschiedener Unternehmen, Ärzte und Ärztinnen, Spitälern, Medien und Privatpersonen ermöglicht. Als führende Anbieterin von innovativen und zielgerichteten Therapiemöglichkeiten bei Brustkrebs unterstützt Roche Pharma (Schweiz) AG das Projekt.

Die Porzellanschalen 2012 sind nach wie vor für 44 Franken erhältlich auf www.donateaplate.ch. Die Vorbereitungen für die neue Edition 2013 laufen bereits – im Oktober werden exklusive Porzellanschalen von vier neuen Künstlern präsentiert.

Gemeinsam gegen Brustkrebs

Brustkrebs ist in der Schweiz die am häufigsten auftretende Krebsart bei Frauen. Die Thematisierung der Krankheit ist besonders im Hinblick auf die Früherkennung wichtig. „Früherkennung und Prävention sind genauso unsere Aufgaben wie die Unterstützung der Forschung“, so Felizitas Dunekamp, Mitglied der



Die Spendenempfängerinnen, v.l.n.r.: Dr. Susi Gaillard von Leben wie zuvor; Michèle Constantin und Isabel Montserrat von Association Savoir Patient und Felizitas Dunekamp von der Krebsliga Schweiz. Unterstützt wurde die Aktion unter anderem von Roche Pharma (Schweiz) AG. Im Bild: Dr. Kathrin Stirnemann und Leila Bouhraoua

Geschäftsleitung der Krebsliga Schweiz. Beistand finden betroffene Frauen auch bei den beiden Vereinen „Leben wie zuvor“ sowie „Brustkrebs Netzwerk / Association Savoir Patient (asap)“. „Spenden helfen, unsere Projekte aufrecht zu erhalten und neue Initiativen voranzutreiben“, betont Susi Gaillard Geschäftsleiterin des Vereins „Leben wie zuvor“. „Wir möchten den Frauen Zuversicht und Kraft geben“, meint sie weiter. Entsprechend hat auch Donate a Plate zum Ziel, Lebenslust und positive Energie zu vermitteln. „Durch diese nationale Aktion werden wir in unserer Mission – die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien zu verbessern – unterstützt. Wir freuen uns und danken Donate a Plate für Ihre Initiative. Wir sind bereits gespannt auf Donate a Plate im 2013“, so Isabel Montserrat von der Organisation „Brustkrebs Netzwerk / Association Savoir Patient (asap)“.

Quelle: Medienmitteilung