



## Hintergrund

Jeder vierte Tumorpatient ist durch Arzneimittelwechselwirkungen gefährdet. Die Interaktionen entstehen durch Chemotherapeutika, deren Begleitmedikationen und/oder durch Arzneimittel, die zur Behandlung weiterer Krankheiten eingesetzt werden<sup>1</sup>.

Arzneimittelinteraktionen sind in der Onkologie besonders bedeutsam, da sie die Wirkung von Zytostatika herabsetzen können oder gegebenenfalls zu Toxizitätssteigerungen führen.

Eine kompakte Übersicht zu klinisch relevanten Zytostatikainteraktionen stand den Stationsärzten bisher nicht zur Verfügung.

## Methode

In Zusammenarbeit mit der Klinik für Gynäkologie der HELIOS Kliniken Schwerin wurden die am häufigsten eingesetzten onkologischen Wirkstoffe (n = 28) benannt, deren Wechselwirkungspotential anhand umfassender Literaturrecherche<sup>2–5</sup> und unter Verwendung der ABDA-Datenbank<sup>6</sup> genau untersucht.

Neben den pharmakodynamischen Wechselwirkungen sind in der Gruppe der pharmakokinetischen Interaktionen Wechselwirkungen mit Transportern und Enzymen des Cytochrom-P450-Systems berücksichtigt worden.

Unter Beachtung der klinischen Relevanz wurde jede Interaktion in der allgemein gültigen und bewährten Vorgehensweise nach Effekt, Ursache und Konsequenz stratifiziert.

## Ergebnisse

Die Übersicht „Klinisch relevante Zytostatika-Interaktionen 2009“ ist in drei Abschnitte unterteilt.

### 1. Einführung

Einführung in die Thematik und Erläuterungen zum Cytochrom-P450- bzw. zum Transporter-System (Abb. 1).

### 2. Interaktionsübersicht

In der 25-seitigen Übersicht werden mehr als 150 Interaktionen benannt (Abb. 2, 3).

### 3. Tabellen

Tab. 1: Zytostatika und weitere Arzneistoffe als Substrate von Cytochrom P450-Enzymen<sup>2,7</sup>

Tab. 2: Inhibitoren und Induktoren von CYP-Enzymen<sup>2,7</sup> (Abb. 3)

Tab. 3: Zytostatika als Substrate von Transportproteinen sowie wichtige Inhibitoren und Induktoren von P-Glykoprotein (P-gp)<sup>2</sup>

## Schlussfolgerung

Es ist eine komprimierte Zytostatika-Interaktionsübersicht entstanden, die dem Arzt im stationären Alltag einen schnellen Überblick zu klinisch relevanten Interaktionen häufig eingesetzter Zytostatika gibt und so einen wesentlichen Beitrag zur Erhöhung der Arzneimitteltherapie- und Patientensicherheit leistet.

### Literatur:

<sup>1</sup> Riechelmann RP. Potential Drug Interactions and Duplicate Prescriptions Among Cancer Patients. J Natl Cancer Inst 2007  
<sup>2</sup> Kämmerer W. Klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen von und mit Zytostatika. Arzneimitteltherapie 2008; 26: 51-61  
<sup>3</sup> Schmol H.-J., Höfken K., Possinger K., Kompendium Internistische Onkologie, 2006, 4. Auflage  
<sup>4</sup> Lam M. S. H., Ignoffo R. J. A guide to clinically relevant drug interactions in oncology. J Oncol Pharm Practice 2003; 9: 45-85  
<sup>5</sup> Fachinformation  
<sup>6</sup> ABDA Pharma-Daten-Service, ABDA-Datenbank Version 266  
<sup>7</sup> Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2008), <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>

Apotheke HELIOS Kliniken Schwerin GmbH		Zytostatika-Interaktionen	
<b>Klinisch relevante Zytostatika-Interaktionen 2009</b>			
<b>Einführung</b>			
Jeder vierte Tumorpatient ist durch Wechselwirkungen in seiner Arzneimittelmedikation gefährdet, die er als Chemotherapie, zur Linderung der Nebenwirkungen oder im Rahmen der Behandlung anderer Krankheiten erhält (JNCI 2007; 99: 592-600).			
<b>Klassifizierung</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Pharmakokinetische Interaktion</b>  Ein Arzneistoff beeinflusst die <i>Resorption</i>, die <i>Verteilung</i>, den <i>Metabolismus</i> und/oder die <i>Ausscheidung</i> eines anderen Arzneistoffes.  <i>Beeinflussung der Resorption durch:</i> pH-Wert Verschiebungen, Komplexbildung  <i>Beeinflussung des Transportes durch:</i> Effluxtransporter: befördern Arzneistoffe in einem gerichteten Transport aus der Zelle heraus, z.B. P-Glykoprotein (P-gp)  <i>Beeinflussung des Metabolismus durch:</i> Monoxygenasen, die Hämproteine vom Typ des Cytochrom P-450 enthalten und größte Bedeutung für die oxidative Biotransformation von Arzneistoffen besitzen; CYP3A4 ist das wichtigste Enzym  → Inhibitor eines CYP-Enzyms: Konzentration und Eliminationshalbwertszeit der von diesem CYP-Enzym verstoffwechselten Substrate <i>erhöhen</i> sich.  → Induktor eines CYP Enzyms: Konzentration und Eliminationshalbwertszeit der von diesem CYP-Enzym verstoffwechselten Substrate <i>erniedrigen</i> sich. </li> <li> <b>Pharmakodynamische Interaktion</b>  Gemeinsame Applikation von zwei Arzneistoffen mit ähnlichem Wirkungsmechanismus.  → Synergistische, additive oder antagonistische Effekte, z.B. <i>Cisplatin</i> + Aminoglykosid: Additiv nephrotoxisch </li> </ul>			
<b>Weitere Einflussfaktoren für die Therapiesicherheit</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Alter des Patienten</b>  Beim älteren onkologischen Patienten kann die Biotransformation (Resorption, Verteilung, Metabolismus, Elimination) verändert sein. Dazu liegen bisher nur wenige Daten vor. </li> <li> <b>Doppelte Verordnungen</b>  Doppelte Verordnungen können ein Problem darstellen, wenn der Patient durch mehrere Ärzte betreut wird.  → 8 % Patienten erhielten doppelte Verordnungen (JNCI 2007; 99: 592-600) </li> </ul>			
Erarbeitet durch Dr. R. Harberg, in Zusammenarbeit mit Dr. S. Eitschberger		Freigegeben am: 02.01.2009 Revisionsstand: Version 01/09	

Abbildung 1: Einführung

Apotheke HELIOS Kliniken Schwerin GmbH		Zytostatika-Interaktionen			
Wirkstoff	Interagierende(r) Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Effekt	Ursache	Konsequenz	Referenz
<b>Cisplatin</b>	Phenytin	Verminderte Wirkung von Phenytoin möglich	Verminderte Absorption, beschleunigte Clearance, Mechanismus noch nicht vollständig geklärt	Sorgfältige Blutbildüberwachung, Erhöhung der Phenytoindosis	1, 2
	Schleifendiuretika Furosemid, Piracetam, Torsemid	Verstärkte Nephro- und Ototoxizität	Additiver Effekt	Vorsicht und sorgfältige Überwachung des Patienten, forcierte Diurese auf keinen Fall mit Schleifendiuretika durchführen.	1, 3, 5
	Lebend-impfstoffe	Manifeste Infektion durch Impfkern möglich	Immunsuppressiva beeinträchtigen die Immunantwort	Keine Impfung mit Lebend-impfstoffen unter immunsuppressiver Therapie und innerhalb von 3 Monaten nach Beendigung der <i>Cisplatin</i> -Behandlung	1, 5
	Tot- und Toxoid-impfstoffe	Mangelhafter Impfschutz möglich	Immunsuppressiva beeinträchtigen die Immunantwort	Implantationen werden dennoch empfohlen. Applikation sollte vor oder in einem behandlungsfreien Intervall bzw. während der laufenden Therapie erfolgen.	1
<b>Cyclophosphamid (Endoxan)</b>	Allopurinol	Verstärkte Cyclophosphamid-Toxizität möglich	Nicht vollständig geklärt (gehemmte Elimination)	Besonders sorgfältige Überwachung des Blutbildes, Strenge Indikationsstellung für Kombination	1, 3, 4, 5
	Cimetidin	Höhere Cyclophosphamid-Toxizität	Nicht geklärt, wahrscheinlich andere Mechanismen als Cytochrom P450-Inhibition	Kombination vermeiden, andere Antihistaminika verwenden ( <i>Ranitidin</i> )	3, 4
	Grapefruit (-saft)	Verminderte Wirksamkeit von Cyclophosphamid (Prodrug) möglich	CYP3A4-Substrat: Cyclophosphamid CYP3A4-Inhibitor: Grapefruit Grapefruit führt zu einer CYP-Enzym-inhibition. Die Bioaktivierung von Cyclophosphamid (Prodrug) und die Bildung wirksamer Metabolite ist eingeschränkt.	Während der Behandlung sollte auf Grapefruits und Grapefruitsaft verzichtet werden.	1, 2
	Johanniskraut	Bei vorausgehender oder gleichzeitiger Behandlung mit Johanniskraut ist eine Wirkungsverstärkung von Cyclophosphamid (Prodrug) möglich.	Enzyminduktoren (Johanniskraut) bewirken eine verstärkte Metabolisierung von Cyclophosphamid in die wirksamen Metabolite.	Besonders sorgfältige Überwachung des Patienten.	2
	Methotrexat	Synergismus	Erhöhte Cyclophosphamidwirkung	Sorgfältige Überwachung des Patienten	3
Erarbeitet durch Dr. R. Harberg, in Zusammenarbeit mit Dr. S. Eitschberger		Freigegeben am: 02.01.2009 Revisionsstand: Version 01/09			

Abbildung 2: Auszug Interaktionsübersicht

Apotheke HELIOS Kliniken Schwerin GmbH		Zytostatika-Interaktionen			
Wirkstoff	Interagierende(r) Wirkstoffgruppe/Wirkstoff	Effekt	Ursache	Konsequenz	Referenz
<b>Methotrexat</b>	Probenecid (Probenecid)	Gefahr einer Methotrexat-Intoxikation	Hemmung der renalen Ausscheidung von Methotrexat durch Probenecid	Auf Überdosierungsanzeichen (Knochenmarksuppression, Blutbildschäden, Stomatitis, Übelkeit, Diarrhoe, Leberschäden) achten und ggf. Methotrexat-Dosisierung vermindern	1, 2, 3, 4, 5
	Trimethoprim	Gefahr einer Methotrexat-Intoxikation	Additive Mechanismen, Behinderung der renalen Elimination	Ausweichen auf andere Antibiotika, falls unumgänglich sorgfältig auf <i>MTX</i> -Toxizitätszeichen achten.	1, 2, 3, 4, 5
	Lebend-impfstoffe	Manifeste Infektion durch Impfkern möglich	Immunsuppressiva beeinträchtigen die Immunantwort	Keine Impfung mit Lebend-impfstoffen unter immunsuppressiver Therapie	1
	Tot- und Toxoid-impfstoffe	Mangelhafter Impfschutz möglich	Immunsuppressiva beeinträchtigen die Immunantwort	Implantationen werden dennoch empfohlen. Applikation sollte vor oder in einem behandlungsfreien Intervall bzw. während der laufenden Therapie erfolgen.	1
<b>Pacitaxel (Taxol)</b>	Es sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.				
<b>Sorafenib (Nexavar)</b>	CYP3A4-Induktoren <sup>2</sup>	Verstärkung des Sorafenib-Metabolismus, dadurch Senkung der Sorafenib-Konzentration	CYP3A4-Substrat: Sorafenib CYP3A4-Induktor: z.B. Johanniskraut	Während der Therapie mit Sorafenib sollte vorsichtshalber auf die Einnahme von Johanniskraut und weiterer CYP3A4-Induktoren verzichtet werden.	1, 5
	Stoffe, die den Magen-pH erhöhen Antacida H <sub>2</sub> -Antagonisten, Protonenpumpenhemmer	Verminderte Wirksamkeit von Sorafenib möglich	Abnahme der Löslichkeit von Sorafenib bei steigendem pH-Wert, verminderte Absorption	Eine Dauerbehandlung mit beiden Arzneistoffen sollte vermieden werden.	1, 5
Erarbeitet durch Dr. R. Harberg, in Zusammenarbeit mit Dr. S. Eitschberger		Freigegeben am: 02.01.2009 Revisionsstand: Version 01/09			

Apotheke HELIOS Kliniken Schwerin GmbH		Zytostatika-Interaktionen						
Tab. 2: Inhibitoren und Induktoren von CYP-Enzymen (modifiziert nach Kämmerer 2008 und Flockhart DA <sup>7</sup> 2008)								
	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4, 5, 7	
<b>Inhibitoren</b>	Amiodaron Cimetidin Fluorchinolone (nicht Moxifloxacin) Fluvoxamin Ticlopidin	Clopidrogel Thiotepa Ticlopidin	Amiodaron Capecitabin Fluconazol Imatinib Isoniazid Nilotinib Ticlopidin Voriconazol	Bortezomib (schwacher Inhibitor) Cimetidin Esomeprazol Fluconazol Fluoxetin Fluvoxamin Imatinib Ketoconazol Lansoprazol Omeprazol Ticlopidin Valproinsäure Voriconazol	Amiodaron Chinidin Cimetidin Clomipramin Duloxetin Fluoxetin Haloperidol Imatinib Methadon Nilotinib Paroxetin Ranitidin Ritonavir	Disulfiram Ethanol	Amiodaron Aprepitant Bortezomib (schwacher Inhibitor) Cimetidin Clarithromycin Dasatinib Delavirdin Diltiazem Erythromycin Fluconazol Fluvoxamin Grapefruit (-saft) Imatinib Indinavir Itraconazol Ketoconazol Lapatinib Nefazodon Nelfinavir Nilotinib Posaconazol Ritonavir Saqinavir Valproinsäure Verapamil Voriconazol	
<b>Induktoren</b>	Broccoli/Kohl Johanniskraut Tabak	Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin Rifampicin	Barbiturate Johanniskraut Rifampicin	Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin		Ethanol Isoniazid	Barbiturate Bosentan Carbamazepin Johanniskraut Phenobarbital Phenytoin Rifabutin Rifampicin	
Erarbeitet durch Dr. R. Harberg, in Zusammenarbeit mit Dr. S. Eitschberger		Freigegeben am: 02.01.2009 Revisionsstand: Version 01/09						

Abbildung 3: Interaktion Sorafenib und CYP3A4-Induktoren: Benennung der CYP3A4-Induktoren in der Tabelle 2