

Kompetente Antworten auf scheinbar leichte Fragen

Von Jürgen Barth, Gießen

Die „klinische Erfahrung“ zeigt: orale Zytostatika sind die beratungsintensivsten Arzneimitteln, die wir haben. Es bedarf einer hohen Compliance, um den erwünschten Therapieerfolg zu gewährleisten. Die Antwort auf die scheinbar leichte Frage: „Wie muss ich die Tabletten/Kapseln einnehmen?“ lautet nicht: „Mit dem Mund.“

Non-Compliance oder Falschanwendung wegen ungenügender Patientenunterweisung können nicht nur den Therapieerfolg bedrohen, sondern im schlimmsten Fall auch das Leben des Patienten. So verstarb eine junge Frau, weil sie über 7 Tage 200 mg **Lomustin** eingenommen hatte. Lomustin wird jedoch in einem 6 Wochenintervall appliziert. Grund für dieses Unglück ist mit hoher Wahrscheinlichkeit die Nicht-Unterweisung des verordnenden Arztes und das Nicht-Hinterfragen des abgebenden Pharmazeuten, ob der Patientin bekannt ist, wie sie das Medikament einzunehmen hat – also weil zwei Leute geschwiegen haben [1].

► Orale Zytostatika

Bei diversen „klassischen“ Zytostatika finden sich Bioverfügbarkeitsprobleme bei der Einnahme mit oder ohne Nahrung. Während **Chlorambucil** eine Bioverfügbarkeit (BV) von 70-80% aufweist, kommt es zu einer verzögerten Resorption durch gleich-

Tab. 1: Leucinreiche Nahrungsmittel, auf die während einer Melphalan-Therapie verzichtet werden sollte (Angaben jeweils pro 100 g des Lebensmittels):

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

zeitige Nahrungsaufnahme um 10-20%. Die resultierende AUC sinkt ebenfalls um 10-20%. Daher sollte Chlorambucil nüchtern eingenommen werden. Die Fachinformation Leukeran® (Stand 2006) empfiehlt die Einnahme mindestens eine halbe Stunde vor der Mahlzeit. Ungeklärt ist, ob dieser Abstand ausreicht.

Die Resorption von **Melphalan** wird kompetitiv durch Aminosäuren, insbesondere L-Leucin vermindert [2]. Patienten sollten Leucin-reiche Lebensmittel (Tab. 1) während der Melphalan-Therapie meiden oder die Substanz sollte nüchtern eingenommen werden, da die Bioverfügbarkeit nüchtern 85% beträgt und mit einer Mahlzeit auf 58% sinkt.

Sehr problematisch ist die BV von **Etoposid**. Neben inter- und intraindividuellen Schwankungen hängt sie von der eingenommenen Dosis ab. Erhöht man die Dosis ausgehend von 100 mg auf 200 mg, 300 mg, 400 mg und 600 mg per Einzelgabe, so erfolgt keinesfalls eine analoge Erhöhung der AUC um 100%, 200%, 300% oder 500%, sondern weniger, wie in der folgenden Tabelle 2 [nach 3] abzulesen ist.

In der Konsequenz heißt das aber für den Pharmazeuten, dass er die Patientenfrage: „Ich habe heute morgen meine Etoposiddosis vergessen. Soll ich heute Abend die doppelte Do-

sis einnehmen?“ mit: „Nein“ zu beantworten hat.

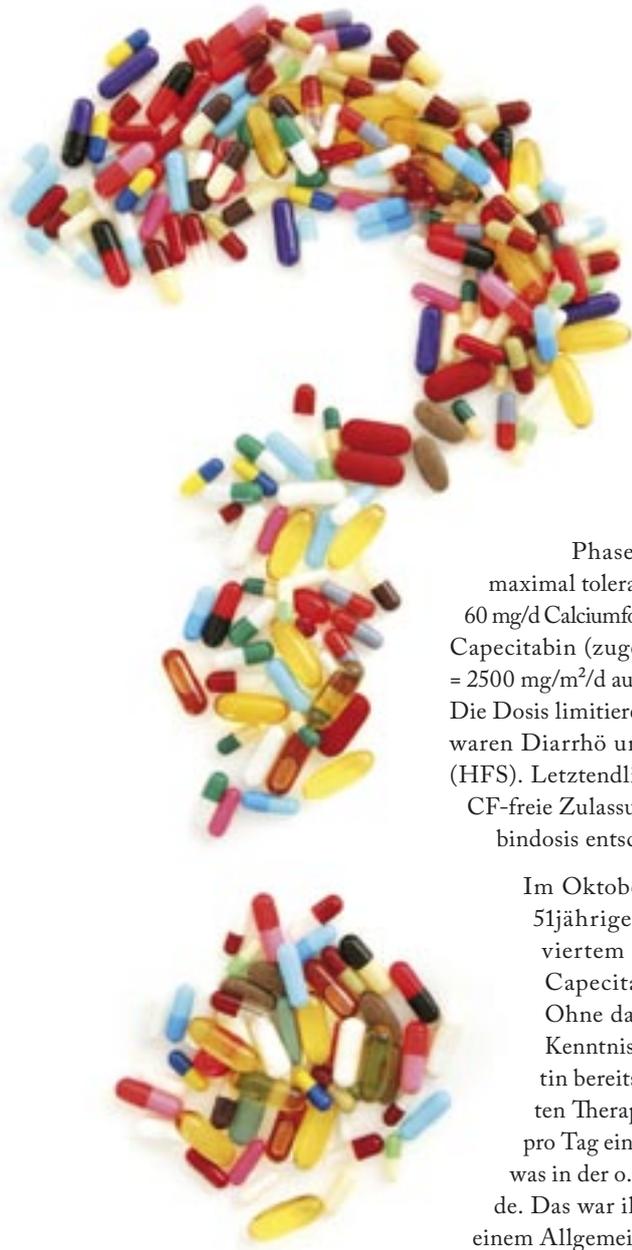
Vinorelbin in oraler Darreichungsform befindet sich in einer flüssigkeitsgefüllten Weichgelatine kapsel. Bei den Flüssigkeiten handelt es sich u. a. um Ethanol 99,5 %, Glycerol, Macrogol 400, Glycerol 85 %. Diese Mischung kann bei Haut- vor allem Schleimhautkontakt zu Irritationen bis hin zu Schleimhautnekrosen führen. Die Patienten sind, auch gemäß eines Warnhinweises in der Fachinformation, angewiesen, nicht auf die Kapsel zu beißen bzw. dürfen die Kapseln vor der Einnahme keine Beschädigungen aufweisen. Das bedeutet, dass Oralien – wie hier – auch ein erklärungsbedürftiges Produkt sind.

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. Auch so etwas muss der Patientin kommuniziert werden.

Das Alkylanz **Procarbazin** wirkt in therapeutischen Dosierungen als Hemmstoff der Monoaminoxidase (MAO), wofür die Substanz ursprünglich synthetisiert wurde [4]. Durch gleichzeitig zugeführte tyraminreiche Nahrung kommt es bei Patienten zu klinisch relevanten hypertensiven Krisen.

Tab. 2: Mit der Dosis erhöht sich nicht die AUC von Etoposid [nach 3]

Dosis Etoposid [mg]	Geschätzte AUC-Erhöhung [%]	Gemessene AUC-Erhöhung im Median [%]
200	100	84
300	200	145
400	300	173
600	500	262



Tyraminreich sind z. B. Käse, eingelegter Hering, Hefeextrakte.

► Relevante Interaktionen

Aber auch andere Life-Style Produkte inklusive (hoch dosierter) Vitamine können für unerwünschte Interaktionen sorgen. So kann allein die Nicht-Beachtung von Interaktionen mit Vitaminen oder Vitamin-ähnlichen Verbindungen, die Toxizität eines Medikaments bedrohlich erhöhen.

Bekanntermaßen wird die Toxizität aber auch die Effektivität von i.v.-Fluorouracil

durch die Gabe von Folaten erhöht (moduliert). Ob das auch bei dem oralen Fluorouracil-derivat **Capecitabin** notwendig ist, wurde im Rahmen einer Phase II-Studie geprüft. Die maximal tolerable Dosis (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 dosislimitierenden Toxizitäten (DLT) waren Diarrhö und Hand-Fuß-Syndrom (HFS). Letztendlich hat man sich für eine CF-freie Zulassung und höhere Capecitabin-dosis entschieden.

Im Oktober 2001 wurde bei einer 51jährigen Patientin mit rezidiertem Mammakarzinom eine Capecitabintherapie begonnen. Ohne dass die Onkologen davon Kenntnis hatten, nahm die Patientin bereits Wochen vor der geplanten Therapie mindestens 15 mg CF pro Tag ein – also lediglich ¼ dessen, was in der o.g. Studie untersucht wurde. Das war ihr auf ihre Bitte hin, von einem Allgemeinmediziner zur „*Prävention der durch Chemotherapie induzierbaren Schleimhautkolitis*“ verschrieben worden. Am 8. Tag der Capecitabintherapie entwickelte die Patientin eine Grad IV-Diarrhö, ein Erbrechen und ein Hand-Fuß-Syndrom, beides Grad III. Die Patientin verstarb am 5. Dezember 2001 an septischem Schock und vaskulärem Kollaps [5].

Anfang 2009 erschien ein Artikel mit dem Titel: *Capecitabine: Have We Got the Dose Right?* [6] 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 heißt das nun? Zum einen, dass Patienten dahingehend beraten werden müssen, zu einer Capecitabintherapie zusätzlich keine Folate einzunehmen und nicht auch noch die „*grüne-Blatt-Diät*“ (Nahrungsumstellung auf „gesunde“ und damit Folat reichere vegetarische Ernährung) begonnen werden muss. Zum anderen, dass bitte keine (Multi-)Vitaminpräparate eingenommen werden dürfen, 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 Haar- und Nagelvitamine im Handel sind. Das bedeutet aber auch, dass ein Pharmazeut solchen Patienten derartige Produkte nicht nur nicht empfiehlt, sondern davon aktiv abrät.

Neben Enzymhemmstoffen und Induktoren –Stichwort CYP P450 3A4– kann aber auch der Genuss von Tabak für eine Enzyminduktion sorgen. So bewirkt gleichzeitiges Rauchen mit einer **Erlotinib**-Einnahme, dass die Clearance erhöht und die Serumkonzentration erniedrigt wird [7]. Es besteht also das Risiko subtherapeutischer Spiegel.

Ein weiterer Problempunkt, insbesondere bei den neuen antineoplastischen Substanzen aus der Klasse der niedermolekularen Kinaseinhibitoren (smKI = small molecular Kinase Inhibitors) ist die Diarrhö. Stuhlanalysen nach smKIs zeigen die Merkmale einer sekretorischen Diarrhö, nämlich:

- Viel Natrium
- Kein Schleim
- Kein Blut
- Keine *Clostridium difficile* Toxine (damit auch keine *pseudomembranöse Enterokolitis*)
- Histopathologisch keine Beschädigung der Darmmukosa

Im normalen Kolon sind Natriumabsorption und Chloridsekretion unter Beteiligung

Tab. 3: CTCAE der Diarrhoe

Toxizitätsgrad	Diarrhoe
1	Anstieg auf < 4 Stühle/Tag über den Ausgangswert
2	Anstieg auf 4-6 Stühle/Tag über den Ausgangswert; Indikation für intravenöse Flüssigkeiten < 24 h; keine Beeinträchtigung des Alltagslebens
3	Anstieg auf > 7 Stühle/Tag über den Ausgangswert; Inkontinenz; intravenöse Flüssigkeiten > 24 h; Hospitalisierung; Beeinträchtigung des Alltagslebens
4	Lebensbedrohliche Folgen (z.B. hämodynamischer Kollaps)
5	Tod

*modifiziert nach: Allgemeine Terminologiekriterien des National Cancer Institute für unerwünschte Ereignisse bei Krebstherapie V.3.0 (CTCAE). <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>

von EGFR gesteuert. EGFR scheint ein negativer Regulator der Chloridsekretion zu sein. Es kommt daher zu einer erhöhten Chloridausscheidung durch EGFR Inhibitoren (Erlotinib, Gefitinib, Lapatinib) wegen der Blockade dieser Regulationsschleife mit den Symptomen einer sekretorische Diarrhö[8]. Das ist aber nicht der alles erklärende Pathomechanismus, zumal das nur für die EGFR-Antagonisten zutrifft, andere smKI aber ebenfalls gastrointestinale Probleme hervorrufen. Es ist derzeit nicht bekannt, ob es sich bei diesen Nebenwirkungen um enterohepatisch zirkulierende Metabolite handelt oder ob es sich um Effekte der KIs an intestinalen Epithelzellen handelt.

Zurück zum Patienten.

Wenn auch für so manchen schwer vorstellbar, so muss Diarrhö definiert und dem Patienten erklärt werden. Des Weiteren muss er unterwiesen werden, wie er sich beim Eintritt dieser Nebenwirkung zu verhalten hat. Der Unterweiser tut gut daran, sich davon zu überzeugen, dass der Patient das auch verstanden hat. Im Folgenden die Toxizitätsgrade einer Diarrhö nach Common

Merke:

Jede nächtliche, medikamentös bedingte Diarrhö ist eine Grad 3 Toxizität!

Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) der Version 3.

Zur therapeutischen Intervention einer smKI induzierten Diarrhö kommt folgendes in Frage:

Bei Eintritt des ersten ungeformten Stuhls ist der Patient angewiesen

↳ Loperamid 2-4 mg alle 2 Stunden einzunehmen.

↳ besteht die Diarrhoe weiterhin, erfolgt nach 48 Stunden die zusätzliche Gabe von Ciprofloxazin, zur Vermeidung/Prophylaxe einer Durchbruchperitonitis.

Persistiert die Diarrhö, erfolgt ↳ nach 72 Stunden: Hospitalisation + i.v. Hydratation

Als Reserve-Antidiarrhoika bleiben dann ↳ Octreotid / Budesonid / Opiumtinktur

▶ **Neuartige Toxizitäten**

Gerade bei den smKI, die in überwiegender Anzahl als orale Darreichungsform zur Verfügung stehen, zeigen sich neuartige Toxizitäten. Diese Arzneimittel-kausalen Toxizitäten müssen jedoch als solche erkannt und zugeordnet werden. Praktisch können alle Organe von den Toxizitäten der smKI betroffen sein. Sei es die „klassische“ Myelosuppression, wie sie beim Einsatz von

Imatinib, Dasatinib, Sorafenib oder Sunitinib eintreten kann oder die Kardiotoxizität, verursacht durch Hemmstoffe der Abelsonkinase. Das Fusionsprotein BCR/ABL fungiert bei der Philadelphia-chromosom positiven chronisch myeloischen Leukämie als molekularer Treiber dieser Hämoblastose. Die Normalvariante ABL fungiert in kontraktile Kardiomyozyten jedoch als Apoptoseprotektor indem es, dort zellwandgebunden, das endoplasmatische Retikulum vor oxidativem Stress schützt. Tritt dieser durch (BCR/)/ABL-Hemmstoffe ein, so wird Zytokin mediiert Cytochrom C aus Mitochondrien freigesetzt und der Kardiomyozyt stirbt ab. Klinisch zeigt sich das Bild einer Herzinsuffizienz.

Merke:

Die Abelsonkinase fungiert in vielen Geweben als Apoptoseinduktor.

In **kontraktilen** Kardiomyozyten schützt sie vor oxidativem Stress und ist Apoptoseprotektor.

Jedoch: auch die Multi-Kinaseinhibitoren Sunitinib und Sorafenib sind kardiotoxisch. Sunitinib inhibiert die (off-Target) ribosomale S6 Kinase (RSK). Dadurch kommt es zur Freisetzung des pro-apoptotischen Faktors BAD und in der Folge BAX. Die Zelle wird apoptotisch. Sorafenib hemmt die RAF1 Kinase und unterbricht damit die „große“ extrazellulär regulierte ERK-Kaskade. Dieser Kaskade wird eine Rolle im kardialen Zellüberleben unterstellt, insbesondere unter Stressbedingungen[9]. Thyreotoxizität wird unter hinreichend langer Gabe von Sunitinib gesehen[10, 11].

Ein Klasseneffekt der antiangiogenen Substanzen ist eine Blutdruckerhöhung, die sekundär in einer Herzinsuffizienz münden kann[12-14].

Nicht unerwähnt bleiben soll die Lebertoxizität der smKI. Durch Interaktionen der ATP-Mimetika mit hepatischen Membrantransportern kann die Absorption von unkonjugiertem Bilirubin oder die Exkretion des Bilirubinglukuronids in die Galle pathologisch verändert werden. Sorafenib und

Erlotinib zeigen bei metabolischen in-vitro Experimenten, dass sie die Phase II Konjugation von Bilirubin mittels UGT1A1 (UDP Glucuronosyltransferase 1) inhibieren können. Aus dem Grunde zeigt sich gelegentlich ein erhöhtes Bilirubin unter der Therapie [8]. Gallensalze werden über den extrazellulären Signal-regulierten Kinaseweg und über den p38 Mitogen-aktivierten Proteinkinase Downstream des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors gesteuert [15]. Hepatozyten sind reich an EGF-Rezeptoren. Wird der Rezeptor durch einen EGFR-Antagonisten gehemmt, so wird auch der Transport der Gallensalze deutlich vermindert und man sieht das Erscheinungsbild eines Ikterus. Diese Rezeptorenhemmung auf Hepatozyten kann auch die Ursache für einen Leberzelluntergang sein, was sich durch eine zunächst asymptomatische Transaminasenerhöhung zeigt und zu einer Hepatitis führen kann.

Eine Transaminasenerhöhung sieht man relativ häufig innerhalb der ersten 3 Monate auch unter einer Imatinibtherapie. Allerdings kann dieses Phänomen deutlich später (>1 Jahr) auftreten. Das gilt für Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren und chronisch myeloischen Leukämien. Bei letzteren in 4% der Fälle im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium oder bei leukämischen Infiltraten in der Leber [8, 16].

Diese Phänomene sollen nochmals verdeutlichen, dass eine orale Chemotherapie nicht die Therapie „an der langen Leine“ ist, sondern der Patient nach einer Initialphase – sofern dort keine symptomatische Toxizität auftritt – eher öfter als seltener von seinem behandelnden Arzt gesehen werden muss. Es gilt das Herz, den Blutdruck, die Leber und weitere Organe zu überwachen, interventionell zu behandeln oder gar die Medikation aus- oder abzusetzen.

Orale Zytostatikatherapie ist keine „kleine, untoxische Chemotherapie“!

Allein die bisher aufgeführten Fakten und Beispiele machen deutlich, dass die orale Zytostatikatherapie nicht die „kleine, unto-

xische Chemotherapie“ ist. Ein Höchstmaß an Sachkunde bezüglich der Patientenberatung und –unterweisung ist nötig. Das wiederum setzt die Substanzpharmakologie und das Erkennen bedrohlicher Nebenwirkungen voraus. Denn der Patient bekommt das Rezept von seinem Arzt, der ihn auch aufklärt und unterweist. Im „richtigen Leben“ stehen die Patienten jedoch vor der Pflege oder in der Apotheke mit (beginnenden) Nebenwirkungen, die aber als solche erkannt werden müssen. Das gilt insbesondere für die neuartigen Toxizitäten der smKI, die (noch) nicht allgemein oder gar vollumfänglich bekannt sind, da auch „off-target Kinasen“ mit derzeit unbekannter Konsequenz gehemmt werden können. Es ist daher nicht auszuschließen, dass zukünftig weitere, neue, derzeit unbekannte Nebenwirkungen und/oder Organtoxizitäten auftreten werden, insbesondere wenn der Wirkstoff zu einer Chronifizierung der Krebserkrankung führt und über lange Zeiträume eingenommen werden muss.

Die DGOP nimmt diese Herausforderung an und wird eine flächendeckende, nationale Informations- und Schulungskampagne für alle Apotheken mit dem Ziel der Therapieoptimierung für onkologische Patienten starten, die unter dem Motto dieses Beitrages: **„Kompetente Antworten auf scheinbar einfache Fragen“** durchgeführt werden wird.

Literatur:

1. Trent KC, Myers L, Moreb J. Multiorgan failure associated with lomustine overdose. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 384-6.
2. Adair CG, McElroy JC. The effect of dietary amino acids on the gastrointestinal absorption of melphalan and chlorambucil. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987;19: 343-6.
3. Slevin ML, Joel SP, Whomsley R, et al. The effect of dose on the bioavailability of oral etoposide: confirmation of a clinically relevant observation. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;24: 329-31.
4. Massoud M, Armand JP, Ribrag V. Procarbazine in haematology: an old drug with a new life? *Eur J Cancer* 2004; 40: 1924-7.
5. 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.

6. Midgley R, Kerr DJ. Capecitabine: have we got the dose right? *Nat Clin Pract Oncol* 2009; 6:17-24.
7. Hamilton M, Wolf JL, Rusk J, et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006;12: 2166-71.
8. Liorio Y, Perlemuter G, Malka D, et al. Drug insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:268-78.
9. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7:332-44.
10. Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006;145: 660-4.
11. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 81-3.
12. Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7: 475-85.
13. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol* 2006;24:1363-9.
14. Yau TM, Kim C, Li G, Zhang Y, Weisel RD, Li RK. Maximizing ventricular function with multimodal cell-based gene therapy. *Circulation* 2005;112: 1123-8.
15. Kubitz R, Sutfels G, Kuhlkamp T, Kolling R, Hausinger D. Trafficking of the bile salt export pump from the Golgi to the canalicular membrane is regulated by the p38 MAP kinase. *Gastroenterology* 2004;126:541-53.
16. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *Oncologist* 2004;9: 271-81.

Autor:

Jürgen Barth
 Apotheker für Klinische Pharmazie
 –ONKOLOGISCHE PHARMAZIE–
 StiL-Studienzentrale
 Justus-Liebig-Universität
 Medizinische Klinik IV
 Universitätsklinik
 Klinikstraße 36
 35385 Gießen
 Tel: 0641-99-42603
 Fax: 0641-99-42609
 Email: juergen.barth@innere.med.uni-giessen.de