

Valide Quellen für onkologische Fragestellungen

3. Kongress für Arzneimittelinformation
Köln 12.01.2013

Andrea Geipel
Universitätsklinikum Tübingen

Gliederung

- **Welche Schwerpunkte ergeben sich bei Anfragen aus der Onkologie?**
 - Neue Substanzen / Therapieoptionen
 - Dosismodifikationen bei Tumorthapeutika
 - Arzneistoff-Interaktionen
- **Dosisanpassung bei Organfunktionsstörungen: Wann und wie?**
 - Beispiel Gemcitabin
- **Orale Tumorthapeutika: Wo finde ich zuverlässige Informationen zu Wechselwirkungen?**
 - Cave: Interaktionen, nicht nur CYP...
 - Supportivtherapie und komplementäre Therapie

Die neuen „NIBS“ & Co. EMA-Neuzulassungen

Wirkstoff	Handelsname	Zulassung	Indikation	Wirkmechanismus
Brentuximab-vedotin	Adcetris®	10/2012	CD30+ HL, sALCL	CD30-monokl. AK + Monomethylauristatin
E				
Crizotinib	Xalkori®	10/2012	NSCLC	ALK-Rez. TK-Inh.
Axitinib	Inlyta®	09/2012	Nierenzell-Ca	VEGFR-Inh.
Ruxolitinib	Jakavi®	08/2012	Splenomegalie, Myelofibrose	JAK1-, JAK2-Inh.
Pixantron	Pixuvri®	05/2012	Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphom	Anthracyclin
Vandetanib	Caprelsa®	02/2012	Medulläres Schilddrüsen-Ca	VEGFR2-, EGFR-, RET-TK-Inh.
Vemurafenib	Zelboraf®	02/2012	Melanom	BRAF-Inhibitor

Die neuen „NIBS“ & Co.

FDA-Zulassungen im letzten Jahr

Wirkstoff	Handelsname	Zulassung FDA	Indikation	Wirk- mechanismus
Ponatinib	(Iclusig®)	12/2012	Ph+ ALL, CML	bcr-abl-Kinase-Inh.
Tofactinib	(Xeljanz®)	11/2012	rheumat. Arthritis	JAK-Inhib.
Cabozantinib	(Cometriq®)	11/2012	met. medulläres Schilddrüsen-Ca	Multikinase-Inh.
Omacetaxin- Mepesuccinat	(Synribo®)	10/2012	CML	Cephalotaxinester, Proteinsyntheseinh.
Bosutinib	(Bosulif®)	09/2012	Ph+ CML	bcr-abl-Kinase-Inh.
Regorafenib	(Stivarga®)	09/2012	met. CRC	Multikinase-Inh.
Enzutatimid	(Xtandi®)	08/2012	met. Prostata-Ca	Androgen-RA
Carfilzomib	(Krypolis®)	07/2012	Multiple Myelom	selektiver Proteasominhib.
Pertuzumab	(Perjeta®)	06/2012	HER2-pos. met. Mamma-Ca	Verhind. Dimeris. m. anderen HER-R.
Vismodegib	(Erivedge®)	01/2012	Basalzell-Ca	Hedgehog- Pathway-Inhibitor
Axitinib	(Inlyta®)	01/2012	Nierenzell-Ca	VEGF-Rez.-Inhib.

Neue Tumortheraeutika – relevante Fragen – schnelle Antworten: Woher?

- Stand der Entwicklung: Klinische Phase? Indikation?
Studien / neueste Studienergebnisse?
Zulassungsstatus? Markteinführung?
 - clinicaltrials.gov, fda.gov, ema.europa.eu
- Einschätzung des Wirkstoffs: neu / innovativ, me-too, ...?
- Wirkungsmechanismus, Applikationsform?
- Nebenwirkungen/ Interaktionen?
- Verfügbarkeit von neuen AM o. Darreichungsformen in
D / Ausland?
- „Compassionate use“-Programm?


Dosisanpassung bei Organfunktionsstörungen

Beispiel Gemcitabin

Nur bei 1,3% der Patienten wurden im Harnsediment mehr als 100 Erythrozyten (pro Gesichtsfeld) gezählt. Nur bei einem von 790 Patienten wurde die Gemcitabin-Therapie wegen einer Hämaturie unbekannter Ursache ausgesetzt. Die Kreatininkonzentrationen blieben unter der Gemcitabin-Therapie in 91,9% der Fälle normal.

Gibt es Richtlinien für die Anwendung von Gemcitabin (GEMZAR®) bei eingeschränkter Leberfunktion?

Häufige Fragen zu **GEMZAR®** gemcitabin



Das erste Zytostatikum mit sich selbstpotenzierender Wirkung

Systematische Untersuchungen zur Gemcitabin-Dosierung bei Patienten mit Störung der Leber- und/oder Nierenfunktion liegen nicht vor, da diese Patienten in den Studien vor Zulassung des Medikaments aus den Untersuchungen ausgeschlossen wurden. Allgemein verbindliche Empfehlungen zur Gemcitabin-Dosierung bei diesen Organstörungen können daher nicht ausgesprochen werden. Aus gesammelten Einzelfallmitteilungen lassen sich jedoch folgende Hinweise ableiten:

Leberfunktionsstörungen:
Gegenwärtig gibt es keine Hinweise, daß bei der Einschränkung der Leberfunktion durch einen Befall der Organe durch Metastasen Dosisreduktionen von Gemcitabin notwendig sind. Nach den zur Zeit vorliegenden Erkenntnissen stellt auch ein leichter bis mäßig-gradiger Ikterus (Bilirubin < 10 mg/dl) a priori keine Indikation zur Dosisreduktion von Gemcitabin dar. Empfehlungen zur Dosierung bei stark eingeschränkter Leberfunktion, z.B. bei dekompensierter Leberzirrhose, können zur Zeit nicht gegeben werden.

Die Erklärung für die normale Dosierfähigkeit bei leichter bis mäßiger Funktionseinschränkung der Leber ist wohl dadurch zu erklären, daß der Katabolismus von Gemcitabin primär über Deaminasen erfolgt, die nicht nur in der Leber, sondern auch in anderen Organen wie den Nieren, dem Blut und anderen Geweben vorhanden sind und die reduzierte Stoffwechsellkapazität der Leber kompensieren können.

„The authors conclude that patients with elevated bilirubin levels should initially be treated with a weekly gemcitabine dose of 800 mg/m²...

(Chemotherapy dosing in the setting of liver dysfunction. Eklund JW et al. Oncology 2005;19(8)1057-63)

„...wird diese empirische Dosismodifikation wieder infrage gestellt.“

„...Empfehlungen zur Dosisreduktion sind... Momentaufnahmen...“

(Lipp HP: PZ Prisma 2011;18: 203-214)

Auszug Fachinfo Gemzar® (Stand 07/2011)

„Gemcitabin muss bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da es zu wenig Informationen aus klinischen Prüfungen für eine klare Dosisempfehlung für diese Patienten gibt...“

Viele Medikamente – viele Interaktionen

- **Onkologische Patienten sind**
 - Mehrheitlich älter als 65 Jahre
 - Haben häufig Komorbiditäten
 - Häufig Polypharmazie
- **Nicht nur CYP, Genpolymorphismen, auch pharmakodynamische Effekte, QT-Zeit-Intervall, inter-/intra-individuelle Schwankungen**
- **Interaktionspotential der alternativen Therapien**
 - Oft unerkannt, weil ungenannt

Medikamente mit Interaktionspotential

- Orale Zytostatika
- Immunsuppressiva
- Antimykotika (Triazole)
- HIV-Medikamente (Protease-Inhibitoren)
- Psychopharmaka / Antiepileptika (klassische)
- Orale Antikoagulantien
- Protonenpumpenhemmer und Antazida
 - Antibiotika
 - CSE-Hemmer, Calciumantagonisten
 - Vitaminpräparate
 - pflanzliche Präparate

Interaktionen von Tyrosinkinaseinhibitoren

Metabolisierung verschiedener TKI über unterschiedliche Isoenzyme von Cytochrom P₄₅₀

Tabelle 3

	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

Freidank A, Im Focus Onkologie 2012; 15(7-8) 43-46 (Tab. 3)

Ondansetron & Cyclophosphamid

Hat der 5HT₃-Antagonist einen signifikanten Einfluss auf die Oxazaphosphorin-Pharmakokinetik?

- **Modification of the pharmacokinetics of high-dose cyclophosphamide and cisplatin by antiemetics**

(Cagnoni PJ et al. BMT 1999; 24: 1-4)

- **Pharmacokinetic interaction between ondansetron and cyclophosphamide during high-dose chemotherapy for breast cancer**

(Gilbert CJ et al. Cancer Chemother Pharmacol 2000; 21: 374-5)

Hat Ondansetron einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cyclophosphamid?

Lorenz C, Eickhoff C, Baumann F et al. Krankenhauspharmazie 2000; 21: 374-5

	Mit Ondansetron	Ohne Ondansetron
AUC (4-Hydroxy-Cyclophosphamid)	6,6 ± 2,3	6,1 ± 2,7
AUC (Carboxy-phosphamid)	19,3 ± 4,7	17,2 ± 4,7
t _{1/2} (4-Hydroxy-Cyclophosphamid) [h]	7,3 ± 2,1	8,3 ± 3,3

Schlussfolgerung:

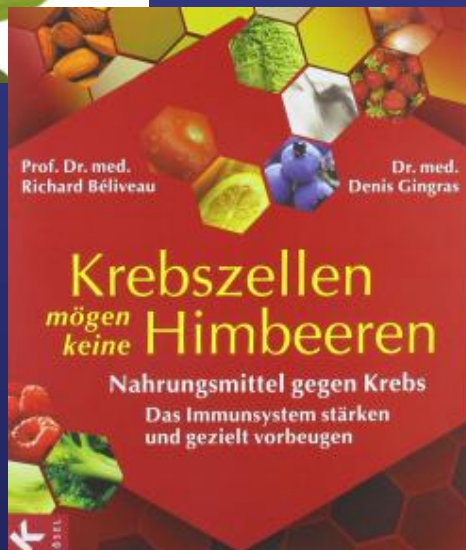
Ondansetron hat weder einen Effekt auf die Aktivierung noch auf die Inaktivierung von Cyclophosphamid – keine pharmakokinetische Interaktion erkennbar!

Selen, Mistel, grüner Tee & Co. und der Wunsch nach Unterstützung



Abbildungen aus
www.amazon.de

- Rein pflanzlich („Ist doch natürlich“)
= schadet nicht
- Stärkt das Immunsystem
- Bedürfnis des Patienten selbst etwas zu tun



CAM in oncology day care units

Prospective study among patients
(n=100), Ø 63 years old, 50% male, 50% female
(Fort P et al. ASCO 2012; abstr e19555)

- **Questionnaire**

- Do you take any biological treatment concurrently?
- Do you take any non-drug alternative medicine concurrently?

- **Results**

- 38% of patients used CAM. Of those: 45% homeopathy, **39% food supplements**, **37% herbal medicine**, 29% non-drug alternative medicine (acupuncture, magnetic healer, meditation)
- 29% took at least 3 different medicines, 61% herbal medicines (heard of it by friends & families, 75% bought it by internet or by phone)
- Food supplements: 48% bought it by pharmacy, 40% by phone, whereas 90% on homeopathy were advised by pharmacists

- **Conclusion**

- Too many cases are **advised by non-medical people**
- In **16%** of cases, **reduction of antitumor activity** has to be expected

Viele wollen komplementäre Therapien

(Ärztezeitung 3.12.12)

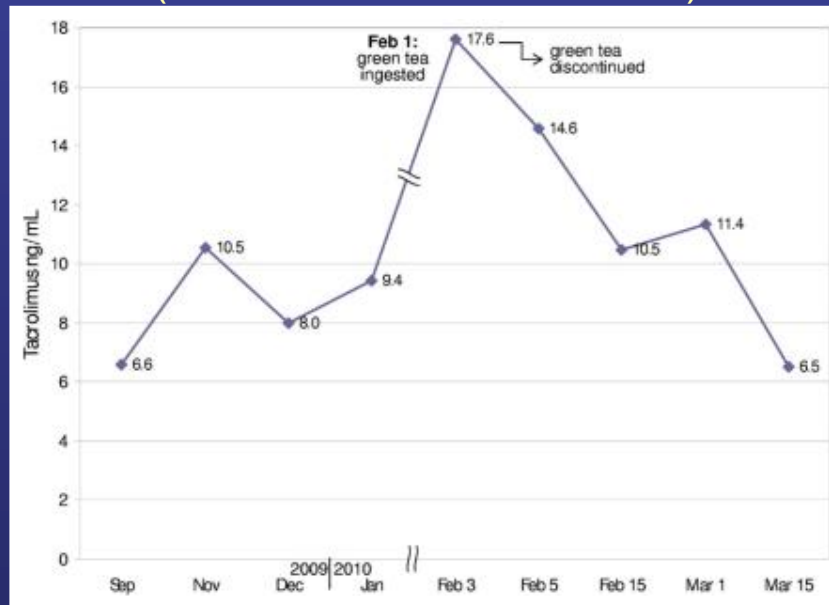
- Studie der Uni Freiburg
 - Querschnittsstudie, 170 Brustkrebspatientinnen
(European Journal of Cancer 2012; 48: 3133)
 - 63 % nutzen CAM, in fortgeschrittenen Stadien 80 %
 - Klinik kein Ort für Thema CAM
- CAM
 - **Vitamine und Mineralstoffe: 66 %**
 - **Mistelpräparate: 51 %**
 - Yoga u. Entspannungstechniken: 43 %
 - **Phytopräparate: 33 %**
 - Physikalische Therapie: 33 %
 - Homöopathie: 29 %
 - Manuelle Medizin: 14 %
 - Akupunktur: 10 %

Phytopharmakon	Inhaltsstoffe	Mögliche PK Interaktion
Cranberry (<i>Vaccinium macrocarpon</i>)	Anthocyane, Flavonoide	Cyp (1A2, 2C9, 3A4)- und PgP-Inhibition
Knoblauch (<i>Allium sativum</i>)	Allicin	Cyp3A- und PgP-Induktion, Cyp2C9, 2C19, 2E1-Inhibition
Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)	Ginkgolide, Flavonoide**	Cyp3A-Induktion, Radikal-fänger-Eigenschaften
Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	Ginsenoside***	Cyp3A-Inhibition
Grüner Tee (<i>Camellia sinensis</i>)	Catechine (ECG, EGCG)	Cyp3A, 2A6, 2C19, 2E1-Inhibition, Steigerung der Cyp1A2, 2B und NDAPH-Cyp450-Reduktase-Aktivität, PgP-Inhibition, Hemmstoff der SULT1A1, SULT1A3 und des OATP1A2, OAT1B1, OATP2B1-Transports; Stimulierung des OATP1B3-Transports
Süßholz (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	Glycyrrhizin*	Inhibition des Cyp2B6, 2C9, 3A
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Hyperforin, Hypericin u.a.	Breites Spektrum der Cyp- und PgP-Induktion

*Cortisol- und Aldosteroeffekte; **Veränderungen der Plättchenfunktion (TAH), Blutungsneigung, ***estrogen-/immunmodulierend

Interaktionen: Grüner Tee

- **Increased plasma levels of tacrolimus after ingestion of green tea** (Vischini G et al. AJKD 2011)



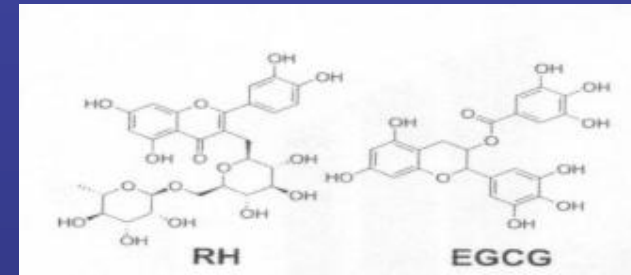
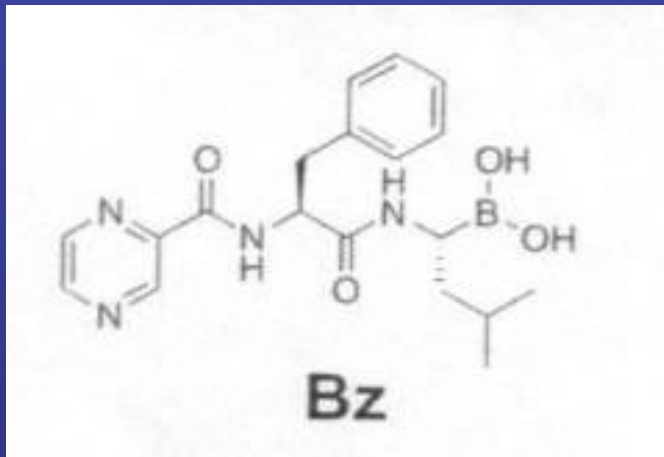
Source: [American Journal of Kidney Diseases 2011; 58:329](#) (DOI:10.1053/j.ajkd.2011.05.013)

Copyright © 2011 National Kidney Foundation, Inc.

- Natural polyphenols antagonize the anti-myeloma activity of proteasome inhibitor bortezomib by direct chemical inactivation (Kim TY et al. BJH 2009)
- **Interaction of green tea EGCG with sunitinib: potential risk of diminished sunitinib bioavailability** (Ge J et al. J Mol Med 2011)
- **Possible green tea-induced thrombotic thrombocytopenia purpura** (Liatos GD et al. AmJ Health Syst Pharm 2010)

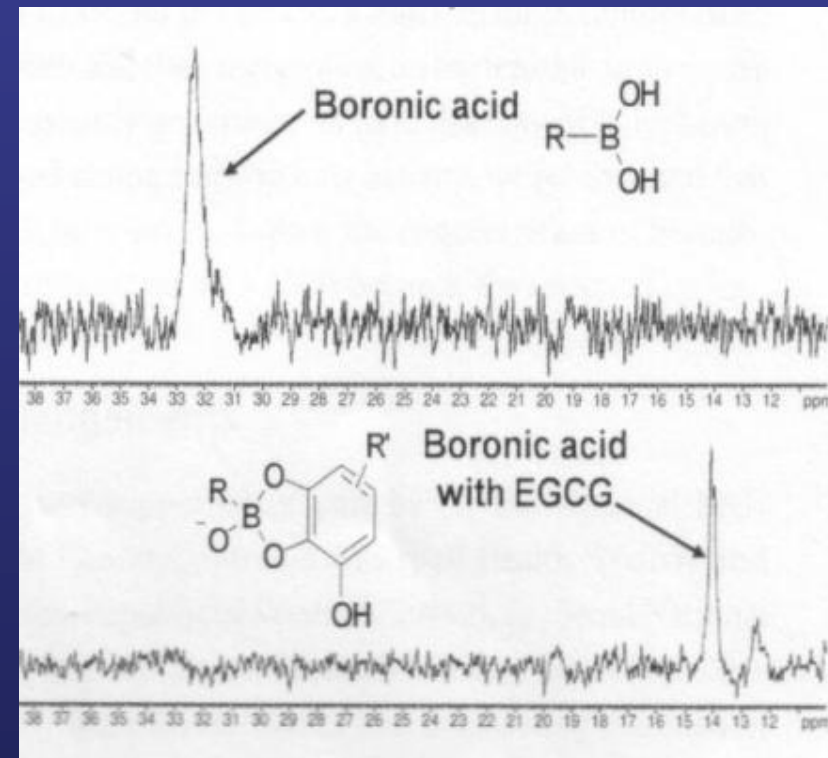
Interaktion: grüner Tee und Bortezomib

Analogenschlüsse mit Pt-Verbindungen sind sehr wahrscheinlich!



Werden relevante EGCG-Spiegel überhaupt erreicht?

- (1) Nein (cave: einmalige Anwendung, gesunde Probanden (Chow et al.))
- (2) Möglich - bei längerer Anwendung größerer Mengen auf der Basis der SULT1A1 & SULT1A3-Inhibition (d.h. red. EGCG-Sulfatierung)



Interaktions-Check online

- ABDA-Datenbank
- www.drugs.com
- <http://reference.medscape.com/drug-interaktionchecker>
(einmalige kostenlose Registrierung notwendig)
- www.mims.com; MIMS (einmalige kostenlose Registrierung notwendig, 5-stufige Bewertung, Referenzliste)
 - z.B. auch Metamizol!
- www.hiv-druginteractions.org
- <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx>
(Flockhardt-Tabelle)
- http://www.kardiolab.ch/CYP450_2JSI.html
- atd: Arznei-telegramm Datenbank
 - z.B. auch Phenprocoumon!
- http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/herb_All.html
– Herbs and supplements

Informationen zur QT-Zeit-Verlängerung

The screenshot shows the CredibleMeds website interface. At the top left is the logo for CredibleMeds, powered by AZCERT.ORG. To the right is the tagline: "A Trusted Partner Providing Reliable Information on Medicines". Below this is a navigation bar with four tabs: "Home", "For Consumers", "For Professionals" (which is highlighted), and "About Us". The main content area is titled "Resources for Professionals" and features a section for "Drug Lists by Risk Groups". This section includes a sub-heading "Drugs that Prolong the QT Interval and/or Induce Torsades de Pointes" and a paragraph explaining drug-induced torsades de pointes (TdP). Below the paragraph is a numbered list of four risk categories. Two call-to-action boxes are present: one in orange and one in yellow, both providing links to view specific drug lists.

CREDIBLEMEDS™
powered by AZCERT.ORG

A Trusted Partner Providing
Reliable Information on Medicines

Home For Consumers For Professionals About Us

Quick Links

- QT Drug Lists
- Drug-Drug Interactions
- Professional Education
- Consumer Education

Google™ Custom Search Search

Highlights

- New! Table of Clinically Important Drug Interactions!
[View Drug Interactions Table.](#)
- Warfarin and Genetics brochure co-developed with AMA
[View AMA brochure](#)

Drug Lists by Risk Groups

Drugs that Prolong the QT Interval and/or Induce Torsades de Pointes

Drug-induced torsades de pointes (TdP) is a specific type of ventricular arrhythmia that is associated with prolongation of the QT interval on the electrocardiogram. It is a well-understood form of drug toxicity. Because the the evidence for risk of TdP is often imperfect, we have divided the drugs into four groups based on our analysis of the evidence:

1. Risk of TdP: Substantial evidence supports the conclusion that these drugs prolong QT intervals and have a risk of TdP when used as directed in labeling.
2. Possible risk of TdP: Substantial evidence supports the conclusion that these drugs can cause QT prolongation but there is insufficient evidence that the drugs, when used as directed in labeling, have a risk of causing TdP.
3. Conditional risk of TdP: Substantial evidence supports the conclusion that these drugs prolong QT and have a risk of developing TdP but only under certain known conditions.
4. Drugs to be avoided, if possible, for patients with congenital LQTS.

To view QT-prolonging drugs grouped by either 1) *risk of torsades*, 2) *possible risk of torsades* or 3) *conditional risk of torsades*, Click Here

To view a comprehensive list of drugs to be avoided, if possible, by patients with Congenital Long QT Syndrome (CLQTS), Click Here

www.azcert.org

bietet:

- schnelle Übersicht
- mit Risikobewertung
- enthält auch neue Substanzen, wie Vandetanib (Caprelsa®), Bedaquiline (Situro®)

Zusammenfassung

- Neue Arzneistoffe – nicht den Überblick verlieren
 - ✓ Regelmäßig auf etablierte Seiten schauen
- Informationen sind Momentaufnahmen
 - ✓ Weiterentwicklungen beachten
- Spagat zwischen schneller Übersicht und Details schaffen
 - ✓ Informationen aus Übersichten kritisch beurteilen
 - ✓ oft lohnt der Blick in die Primärliteratur

Zuverlässige Literaturquellen - Auswahl

- **Informationen online**
 - Allg. Informationen
 - www.asco.org
 - www.onkologie2013.de (auch Taschenbuch Onkologie 2012/13, Ribosepharm)
 - www.bccancer.bc.ca (u.a. Cancer drug manual)
 - <http://www.arznei-telegramm.de/db/pin.php3?> (at-datenbank, z.B. IA mit Phenprocoumon!)
 - <http://www.drugs.com/>
 - Dosismodifikation
 - www.dosing.de
 - Spezielle Seiten
 - <http://www.azcert.org> (QT-Zeit-Problematik)
 - http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/herb_All.html (CAM)
 - Neue Entwicklungen
 - <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>
 - <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
 - <http://www.ema.europa.eu/ema/>
 - <http://www.medpharm-text.de/home.html> (Dr. Susanne Heinzl, RT)
 - <http://www.pharmatrix.de> (Andreas Pfaff)
 - <http://www.journalonko.de/news.php?mod=>
 - <http://www.cancernetwork.com/login>
- **Printmedien**
 - AHFS Drug Information 2012 (online: www.ahfsdruginformation.com, updates)
 - Stockley 's drug interactions
 - Drug Information Handbook for Oncology: A Complete Guide to Combination Chemotherapy Regimens (Lexicomp 10th Edition 2012, Bragalone DL (Editor))
 - Komplementäre Onkologie - Supportive Maßnahmen und evidenzbasierte Empfehlungen (Hübner J., Schattauer Verlag, 2. Auflage 2012)



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!!!

Originalarbeiten zum Thema - Auswahl

- Laborwerte in der klinischen Onkologie – prädiktive, prognostische und dosismodifizierende Faktoren im Überblick. Lipp HP. PZ Prisma 2011; 18: 203-214
- Commentary: oncologic drugs in patients with organ dysfunction: a summary. Superfin D et al. The Oncologist 2007;12(9): 1070-1083
- Chemotherapy dosing in the setting of liver dysfunction. Eklund JW et al. Oncology 2005;19(8)1057-63
- Part II: Liver function in oncology: towards safer chemotherapy use. Field KM, Michael M. Lancet Oncol 2008; 9:1181-90
- Proposal for dose adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. Janus N et al. Annals of Oncology 2010; 21: 1395-1403
- Zytostatika-Therapie des dialysepflichtigen Patienten. Schöning T, Kettmann S. Krankenhauspharmazie 2007; 28(6): 236-48
- Extemporaneous compounding of oral liquid dosage formulations and alternative drug delivery methods for anticancer drugs. Mash SH. Pharmacotherapy 2011;31(2): 164-192