

Onkologika in der Apotheke – ein Streifzug

Martin Waeber

 **INSELSPITAL**
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

u^b

b
UNIVERSITÄT
BERN



Universitätsklinik für Medizinische Onkologie

Gliederung des Vortrags

- Allgemein
 - Geschichte
 - Vorteile und Probleme der oralen Tumorthérapien
 - Adhärenz
- Häufig verwendete orale Tumorthérapien
 - Indikationen
 - Wirkmechanismus
 - unerwünschte Wirkungen
 - Interaktionen

Geschichte der oralen Tumorthérapien

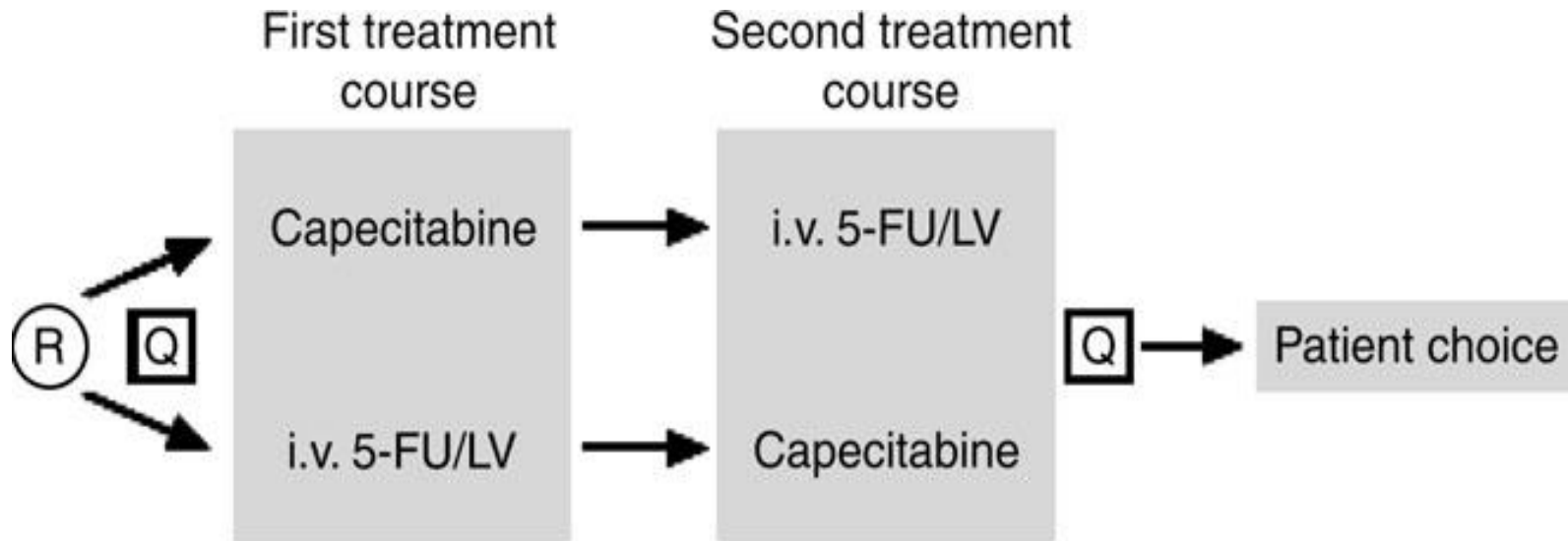
- 1. orales Zytostatikum
- Chlorambucil
- 1951
- kurz danach: Melphalan, Busulfan, Cyclophosphamid
- Heute: ca 25% der z.Z. entwickelten Tumorthérapien werden als perorale Therapien geplant.

Präferenzen – Sicht des Patienten

- 103 Patienten vor Beginn einer palliativen Chemotherapie, hypothetisches Szenario (Fragebögen): was bevorzugen die Patienten. i.v. oder p.o.?
- 89% bevorzugen perorale Therapie
 - Bequemlichkeit
 - Furcht vor venösen Punktationen
 - Therapie kann zu Hause durchgeführt werden
- Aber: wenig Kompromisse bezüglich Effektivität der Therapie
 - 70% akzeptieren dabei keine geringere Ansprechrate
 - 74% akzeptieren keine kürzere Dauer des Tumoransprechens

Präferenzen – Sicht des Patienten

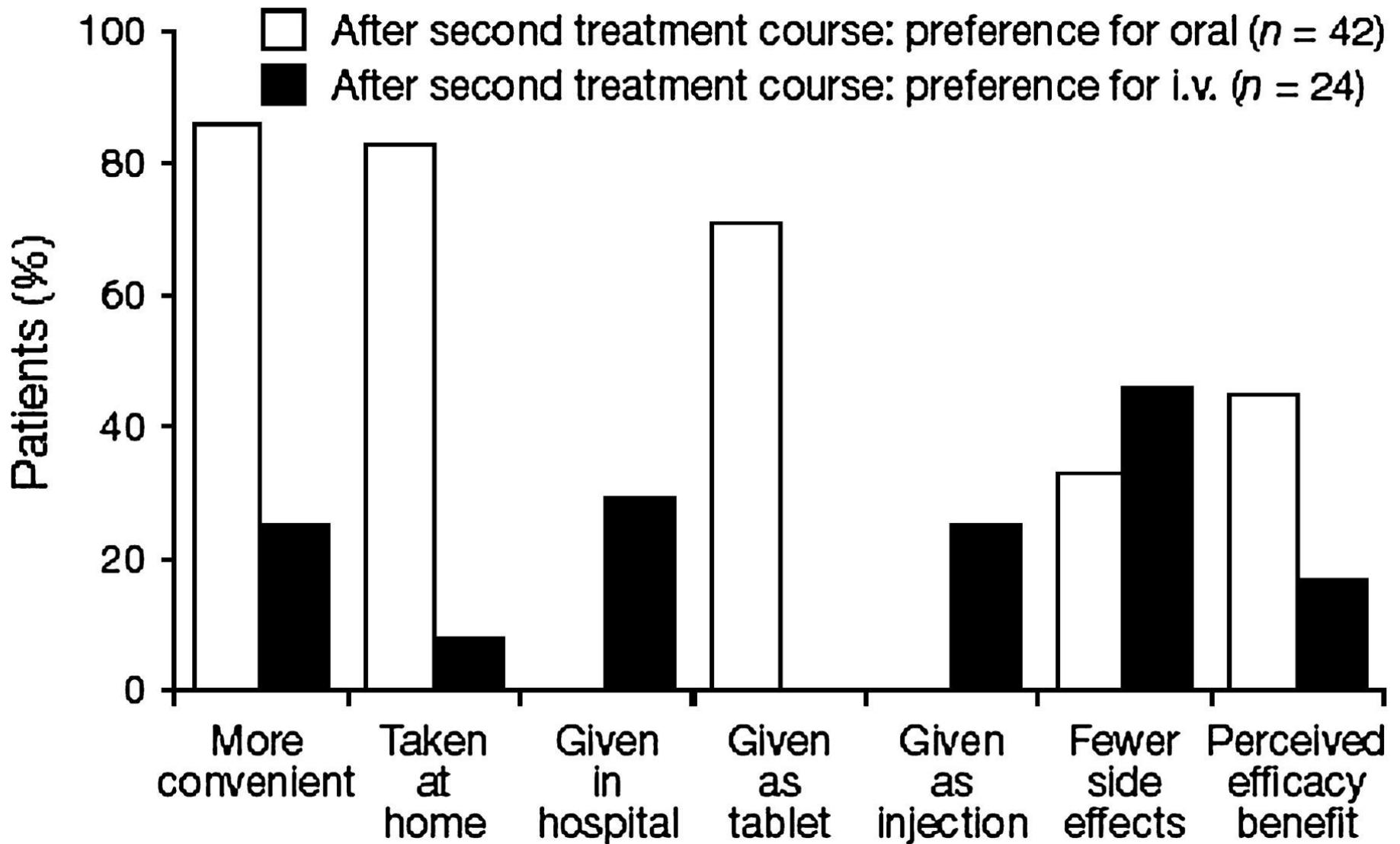
97 Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom



Präferenzen – Sicht des Patienten

- Vor Beginn der Chemotherapie: 78% bevorzugen p.o.-Therapie (4% iv, 18% undecided)
- Nach 2 Zyklen Chemotherapie: 64% bevorzugen p.o.-Therapie (36% iv)

Präferenzen – Sicht des Patienten



Präferenzen – Sicht des Arztes

- eher skeptisch
- „i.v.-Chemotherapie ist effektiver“
 - Bioverfügbarkeit: Uebelkeit, Schluckakt, Nahrungsmittel, andere Medikamente, Löslichkeit, GI-Passage, Absorption, first-pass-Effekt etc.
- „geringe Kontrolle über Einnahme“, Adhärenz?
- Andererseits: „Adhärenz ist kein Thema in der Onkologie, da Patient zu viel zu verlieren hat“
- „Nebenwirkungen nicht im Griff“
 - Pat muss nicht zwingend in Sprechstunde kommen, da keine i.v.-Therapie durchgeführt wird

Adhärenz

- Definition:
 - Ausmass, in welchem Patienten einem medizinischen Aktionsplan in Zeit, Dosierung und Frequenz Folge leisten, um ein gewünschtes therapeutisches Ziel zu erreichen
- Non-Adhärenz
- Ueber-Adhärenz

Adhärenz

- besser bei **akuten** als bei chronischen Erkrankungen
- Adhärenz nimmt insbesondere **nach 6 Monaten** abrupt ab
- Ärzte schätzen die Adhärenz ihrer Patienten sehr häufig falsch ein
- Bei chronischen Erkrankungen im nicht-onkologischen Setting beträgt Adhärenz **40-50%**.
- **Wenige onkologische Daten**, Adhärenz-Raten in Metaanalyse aus klinischen Studien: 16 – 100%.

Konsequenzen der Non-Adhärenz

- Ineffektivität der medikamentösen Therapie
- Aenderung der Dosierung
- Therapiewechsel
- mehr Arztkonsultationen
- höhere Hospitalisationsraten
- längere Hospitalisationen
- in klinischen Studien
 - Unterschätzung des therapeutischen Effekts
 - Vermeintlich geringere Effektivität im Vgl. mit iv-Medikament
- Konsequenzen der Über-Adhärenz: Toxizität!

Beispiele aus nicht-onkologischem Setting

- Hypercholesterinämie
 - Adhärenz für Statine nach 1 Jahr 60%, nach 5 Jahren 52%
- Colitis ulcerosa
 - signifikantester Faktor für Rezidiv ist Non-Adhärenz.
 - Medikamenteneinnahme von < 80%: 5.5 x höhere Rezidivrate im Vgl. zu >80% Medieinnahme

Prädiktoren für Non-Adhärenz

Komplexität der Behandlung

Nebenwirkungen der Therapie

Behandlung einer asymptomatischen Erkrankung

Schlechte Arzt-Patienten-Beziehung

Inadäquate Planung der Kontrollen oder der Entlassung

Kognitive Beeinträchtigung und psychische Probleme, insbesondere Depression

Mangelnde Krankheitseinsicht

Zweifel des Patienten bezüglich Nützlichkeit der Behandlung

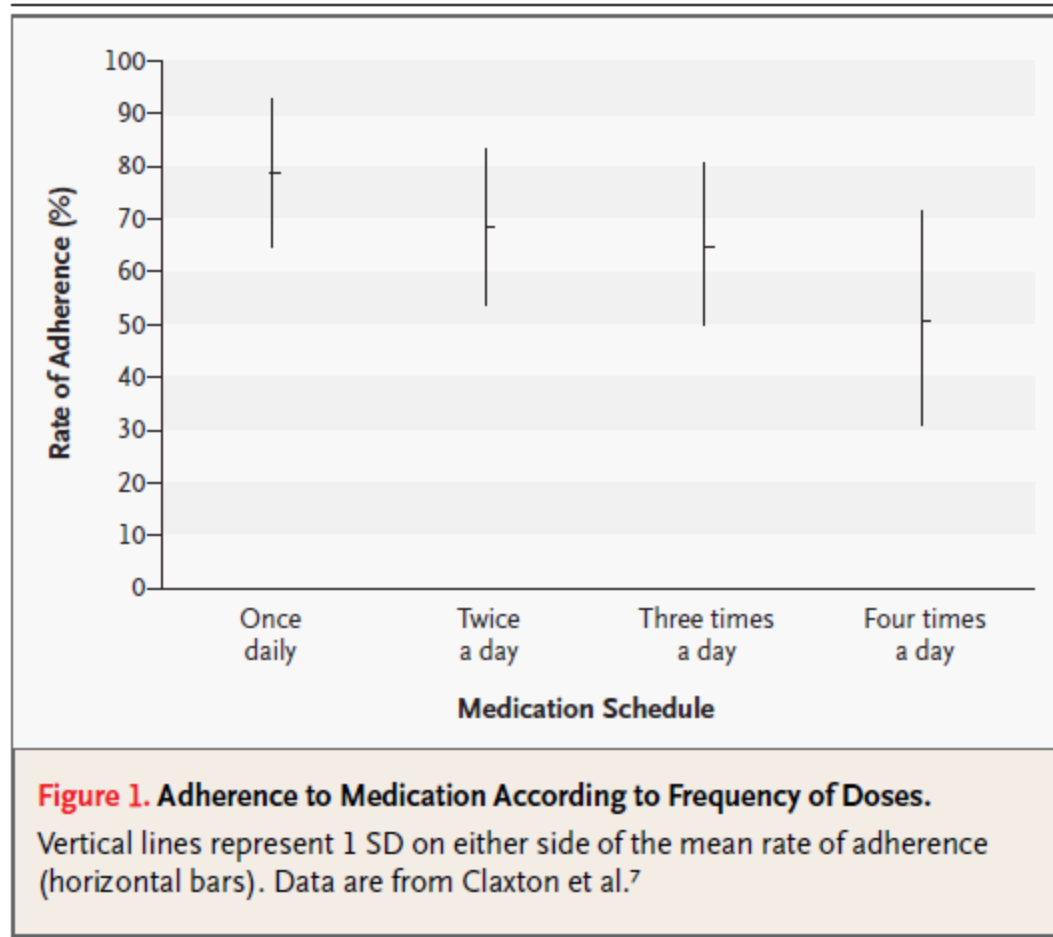
Barrieren bei der Versorgung oder medikamentösen Therapie

Versäumte Konsultationen

Kosten der Medikamente, Selbstbehalt

Rothermundt, SMF 2011

Nicht-Adhärenz - Komplexität der Behandlung



Osterberg, N Eng J Med 2005

Nicht-Adhärenz – Anzahl Tabletten

- Rechenbeispiel Capecitabine:

- Dosierung $2 \times 1'250 \text{ mg/m}^2$
- Körperoberfläche $1,81 \text{ m}^2$
- Absolute Dosis $2 \times 2'262 \text{ mg} \gg 2 \times 2'300 \text{ mg}$
- Tabletten à 150 mg, 500 mg
- $(4 \times 500 \text{ mg} + 2 \times 150 \text{ mg}) \times 2$

= 12 Tabletten pro Tag

Ueberprüfung der Adhärenz

- Self-reporting

- Patiententagebuch

- Pill count

- Serum- oder Urinspiegel des Medikaments oder von Metaboliten

- MEMS = microelectronic measuring system

Konsequenzen der Non-Adhärenz - CML

- ADAGIO-Trial
 - 169 Pat mit CML unter Therapie mit Imatinib
 - Prospektive Untersuchung der Adhärenz und des Zusammenhangs Adhärenz – Therapieansprechen
 - Befragt wurden Patient, Arzt und Familienangehörige an zwei Zeitpunkten (baseline und Tag 90)
 - Objektive Messung: pill count

Noens, Blood 2009

Konsequenzen der Non-Adhärenz - CML

Visual analogue scale	Baseline			Follow-up			P _{across}
	Range	M	SD	Range	M	SD	
Physician (N=167)	60-100	94.9	7.7	0-100	94.9	9.9	NS
Patient (N=169)	25-100	95.3	8.5	75-100	95.7	6.1	NS
Family (N=79)	80-100	97.0	5.0	75-100	97.1	5.4	NS
P _{down}		NS			NS		
Basel Assessment of Adherence Scale (% of patients [N = 165] who in past 4 weeks)							
Dose not taken	16.1			13.3			NS
Consecutive doses not taken	3.0			1.8			NS
Dose taken with >2-h delay	22.2			25.3			NS
Dose reduced	1.2			1.8			NS
% of nonadherent patients	36.1			32.7			NS
% of adherent patients	63.9			67.3			NS
Adherence with scheduled appointments, N = 82*							
Adherent patients, %	89.4			86.6			NS
Appointments kept, %, range (M ± SD)	0-100 (90.9 ± 28.6)			0-150 (92.1 ± 28.8)			NS
Pill count at follow-up, N=162				Range	M	SD	
Prescribed dose taken from baseline to follow-up, %				29-202	90.9	20.1	

Noens, Blood 2009

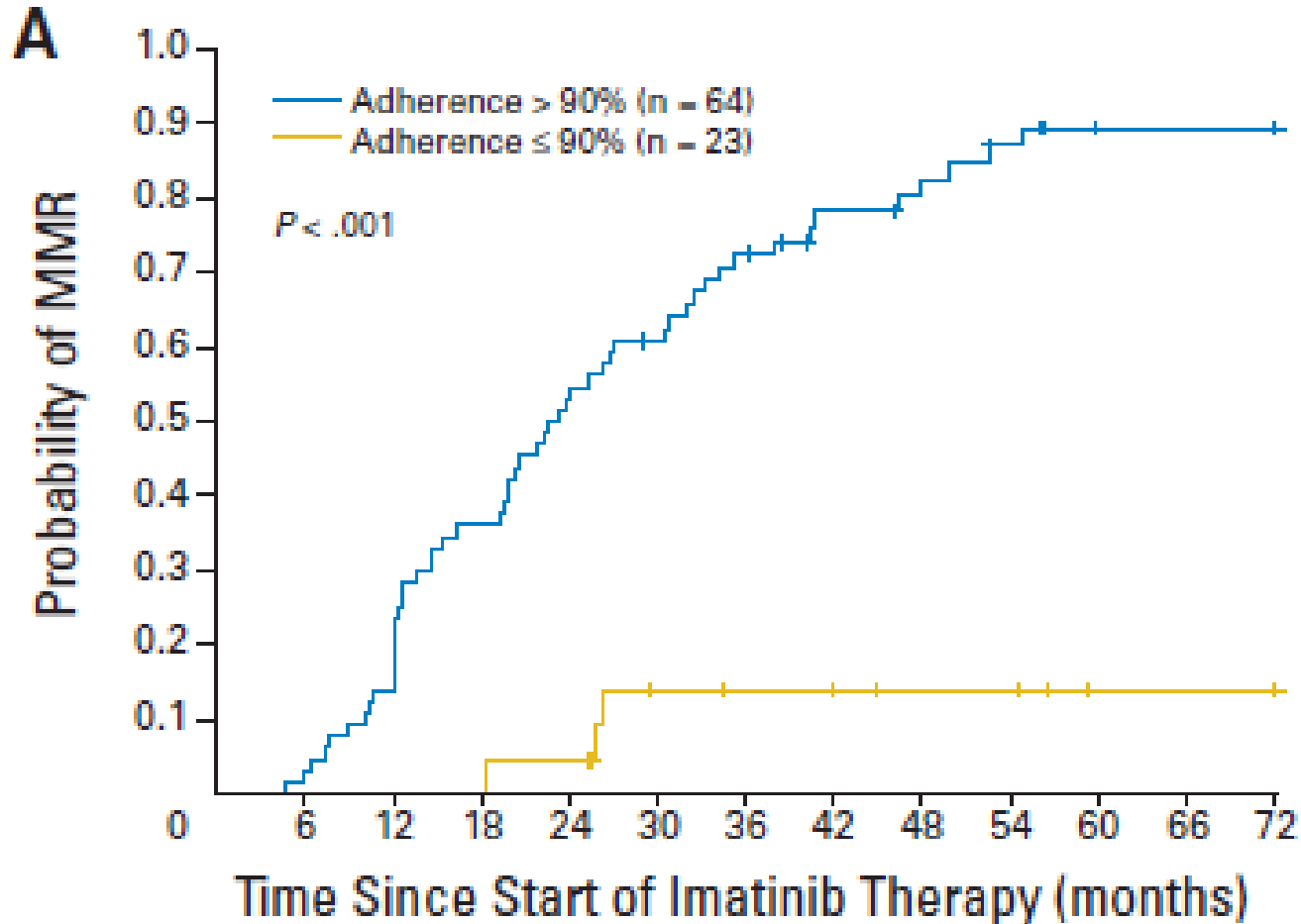
Konsequenzen der Non-Adhärenz - CML

	n	M, %	SD, %	P
All patients				.005
Optimal response	124	7.3	19.3	
Suboptimal response	14	23.2	23.8	
Patients treated with Imatinib \geq 12 mo				.012
Complete cytogenetic response	98	9.0	18.6	
Incomplete cytogenetic response	9	26.0	24.4	
All patients				.004
Complete cytogenetic response	109	9.1	18.1	
Incomplete cytogenetic response	15	23.9	19.2	

Konsequenzen der Non-Adhärenz - CML

- 87 Patienten mit CML unter Therapie mit Imatinib seit mindestens 2 Jahren
- bei Einschluss Nachweis eines Ansprechens auf Therapie (CCyR)
- Beobachtungszeit median 90 Tage, Adhärenz-Messung mittels MEMS

Konsequenzen der Non-Adhärenz - CML



Marin, J Clin Oncol 2010

Zusammenfassung

- Adhärenz ist ein vom Patienten, seiner Umgebung und vom Arzt unterschätztes Problem
- Non-Adhärenz hat potentiell schwerwiegende Konsequenzen
- Erfassung der Adhärenz im klinischen Alltag ist schwierig

Uebersicht

- „Klassische Zytostatika“
 - Alkylantien
 - Antimetaboliten
- Antihormonelle Therapien
 - Tamoxifen, Aromataseinhibitoren
 - Abiraterone, Bicalutamid
- Small molecules – Tyrosinkinaseinhibitoren
 - Imatinib
 - Sunitinib, Sorafenib
 - Erlotinib
 - Everolimus

Uebersicht

- „Klassische Zytostatika“
 - Alkylantien
 - Antimetaboliten
- Antihormonelle Therapien
 - Tamoxifen, Aromataseinhibitoren
 - Abiraterone, Bicalutamid
- Small molecules – Tyrosinkinaseinhibitoren
 - Imatinib
 - Sunitinib, Sorafenib
 - Erlotinib
 - Everolimus

Alkylantien

- Wirkmechanismus:
 - Kovalente Bindungen zwischen zellulären Molekülen (v.a. DNS) und einer oder mehrerer Alkylgruppen der Medikamente (mono-, bifunktional)
 - Behinderung der DNS-Replikation und Apoptose
 - Wirksamkeit abhängig von Chromatinstruktur und von „aktivem“ Transkriptionsszustand
 - Mono-, bi-, trifunktionelle Alkylanzien

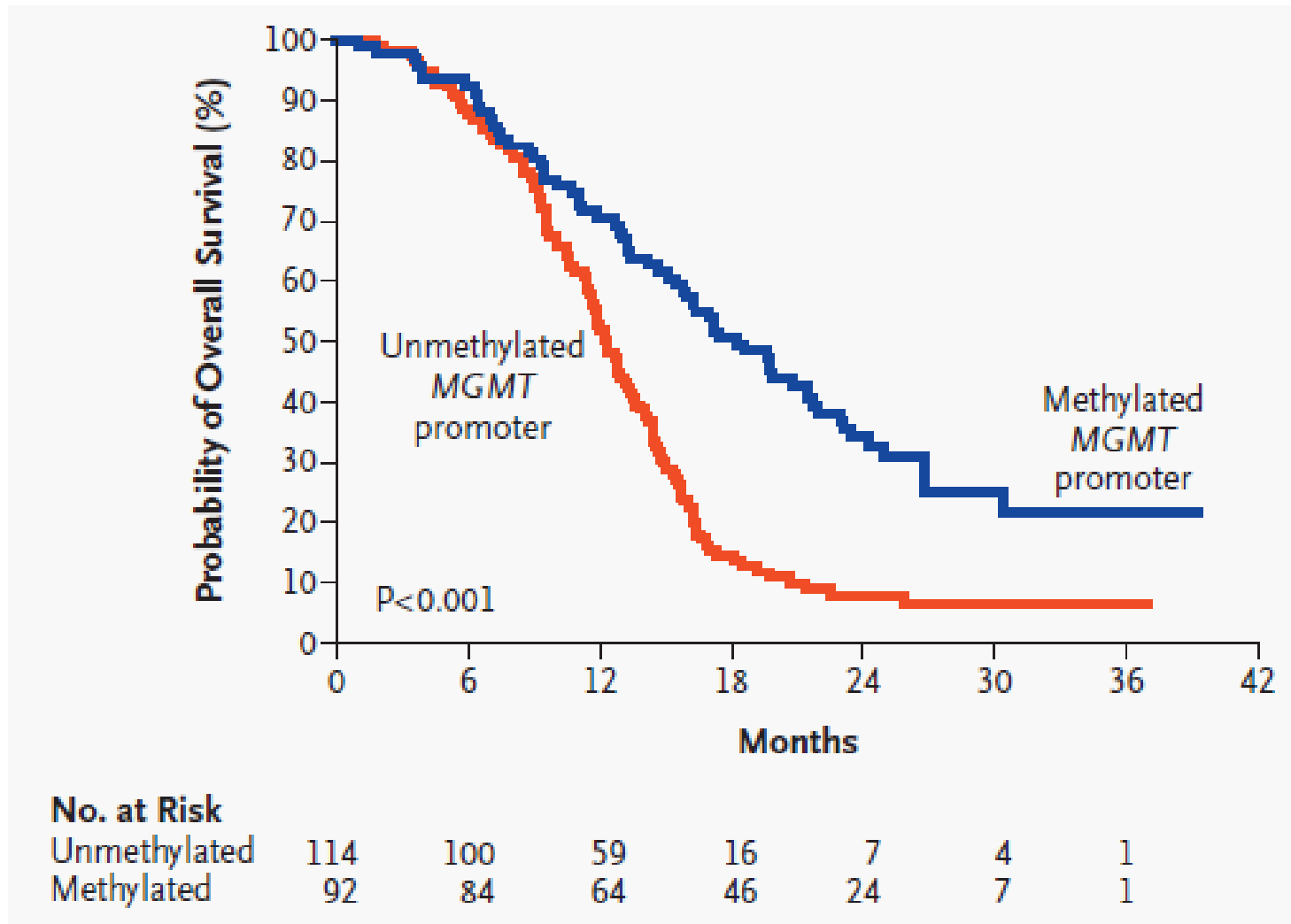
Alkylantien

- Ursprung: Senfgas im 1. Weltkrieg
- Chlorambucil
- Cyclophosphamid
- Melphalan
- Busulfan
- Temozolomid

Temozolomid (TMZ)

- Prodrug, Umwandlung unter physiologischen Bedingungen in MTIC = Monomethyl-Triazeno-Imidazol-Carbaxomid (wie Dacarbazin = DTIC)
- Wirkmechanismus: DNS-Methylierung von Guanin und Adenin
- Vorhandensein einer Hypermethylierung und damit eines „epigenetic silencings“ eines Reparaturenzyms (MGMT) ist **prädiktiv** für Ansprechen auf Therapie mit Temodal

Temozolomid beim Glioblastom - MGMT



Hegi, NEJM 2005

Temozolomid (TMZ) – Nebenwirkungen, Interaktionen

Uebelkeit und Erbrechen

Hämatotoxizität (v.a. Neutro- und Thrombopenie)

Keine nennenswerten Interaktionen (auch nicht mit Antiepileptika)

Nausea – prädisponierende Faktoren

- Zytostatikum
 - emetogene Potenz
 - Dosierung, Applikationsgeschwindigkeit, -zeitpunkt, -weg

- Patient
 - Alter < 35 Jahre
 - weibliches Geschlecht
 - Reisekrankheit
 - Alkoholkonsum

- Antiemetika

Antiemetika – Substanzklassen

- NK-1- Antagonisten (z. B. Aprepitant)
- 5- HT3- Antagonisten (z.B. Tropisetron)
- Kortikosteroide (z.B. Dexamethason)
- Neuroleptika (z.B. Haloperidol)
- Benzodiazepine (z.B. Lorazepam)
- D2-Antagonist (z.B. Metoclopramid)

Nausea – emetogene Potenz

Degree of emetogenicity (incidence)	Agent	
High (>90%)	Hexamethylmelamine	
	Procarbazine	
Moderate (30%–90%)	Cyclophosphamide	
	Temozolomide	
	Vinorelbine	
	Imatinib	
Low (10%–30%)	Capecitabine	
	Tegafur Uracil	
	Fludarabine	
	Etoposide	
	Sunitinib	
	Everolimus	
	Lapatinib	
	Lenalidomide	
	Thalidomide	
	Minimal (<10%)	Chlorambucil
		Hydroxyurea
L-Phenylalanine mustard		
6-Thioguanine		
Methotrexate		
Gefitinib		
Erlotinib		
Sorafenib		

ESMO, clinical practice guidelines 2011

Nausea - Prophylaxe

Risk level	Chemotherapy	Antiemetic guidelines	MASCC Level of Scientific Confidence/Level of Consensus	ESMO Level of Evidence/ Grade of Recommendation
High (>90%)	Cisplatin and other HEC (see Tables 1 and 2)	Day 1: 5-HT ₃ receptor antagonist + DEX + (fos)aprepitant	High/high	I/A
		Days 2–3: DEX + aprepitant Day 4: DEX	High/Moderate High/Moderate	II/A
Moderate (30%–90%)	AC Non-AC MEC (see Tables 1 and 2)	Day 1: 5-HT ₃ receptor antagonist + DEX + (fos)aprepitant ^a	High/High	I/A
		Days 2–3: aprepitant	Moderate/Moderate	II/B
		Day 1: Palonosetron + DEX	Moderate/Moderate	II/B
Low (10%–30%)	See Tables 1 and 2	Days 2–3: DEX days 2–3	Moderate/Moderate	II/B
		Day 1: DEX or 5-HT ₃ or dopamine receptor antagonist	No confidence possible/ Moderate	III, IV/D
Minimal (<10%)	See Tables 1 and 2	Days 2–3: no routine prophylaxis Day 1: no routine prophylaxis Days 2–3: no routine prophylaxis	No confidence possible/high	V/D

ESMO, clinical practice guidelines 2011

Uebersicht

- „Klassische Zytostatika“
 - Alkylantien
 - Antimetaboliten
- Antihormonelle Therapien
 - Tamoxifen, Aromataseinhibitoren
 - Abiraterone, Bicalutamid
- Small molecules – Tyrosinkinaseinhibitoren
 - Imatinib
 - Sunitinib, Sorafenib
 - Erlotinib
 - Everolimus

Antimetaboliten

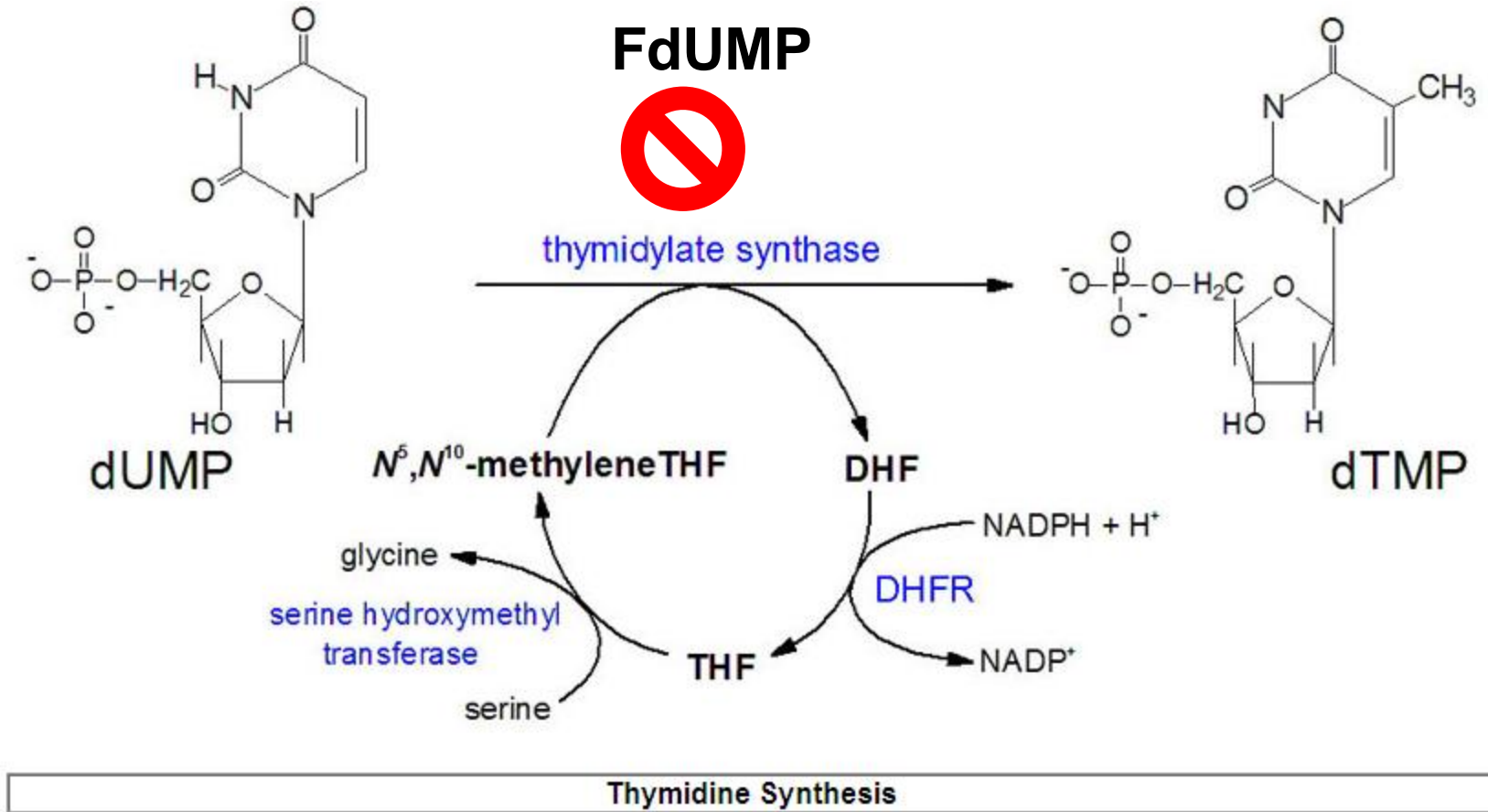
- Wirkungsmechanismus
 - als falsche Baustoffe Interferenz mit bzw. Inhibition von normalen intrazellulären metabolischen Prozessen, z.B. Nukleinsäuresynthese.

- Beispiele
 - Folsäureantagonist: Methotrexat
 - Purinanaloga: 6-Mercaptopurin
 - Pyrimidinanaloga: Capecitabine

Capecitabine - Wirkmechanismen

- Hemmung der Thymidilatsynthase (als FdUMP) – Blockierung der DNA-Synthese - Apoptose
 - Thymidilatsynthase: katalysiert die Bildung von Thymidinmonophosphat (dTMP) aus Uridinmonophosphat (dUMP)
- Einbau in DNA (als FdUTP)
- Einbau in RNA (als FUTP)

Capecitabine - Wirkmechanismus



Capecitabine - Nebenwirkungen

- Schleimhauttoxizität
 - Stomatitis
 - Diarrhoe
- Hämatotoxizität
- Kardiale Nebenwirkungen
 - Angina pectoris
 - Myokardinfarkt
 - Arrhythmien

... und ...

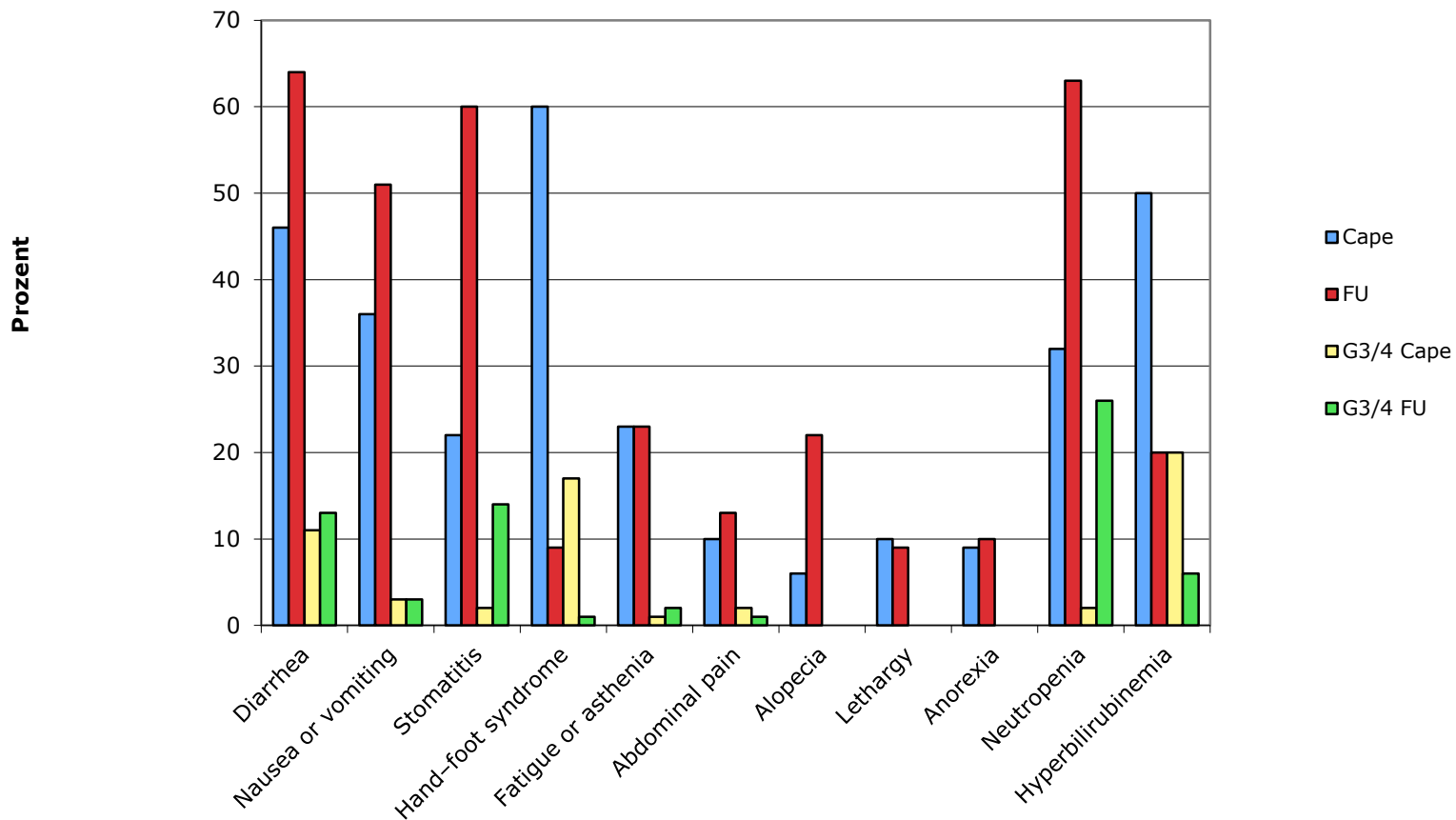
Capecitabine – Hand-Fuss-Syndrom

Grad	NCI -CTC Version 3.0
1	Gering ausgeprägtes, schmerzloses Erythem
2	Erythematöse Hautveränderungen (Abschuppen der Haut, Blasenbildung, Bluten, Schwellung) oder Schmerz ohne Funktionseinschränkung
3	Ulzerative Dermatitis oder Hautveränderungen, die mit Schmerzen und Funktionseinschränkung einhergehen

Capecitabine – Hand-Fuss-Syndrom

- Inzidenz unter Capecitabine:
 - 40-70% (alle Grade)
 - 4-24% (Grad III)
- Ursache unklar
 - Toxizität auf ekkrine Schweißdrüsen?
 - Erhöhte Konzentration der Thymidinphosphorylase?
- Therapie
 - Grad I: Lanolin-haltige Cremes
 - Grad II: topische Steroide
 - Grad III: Therapiepause
 - Vermeiden von zu engem Schuhwerk und starker Beanspruchung der Hände
 - Pyridoxin?

Vergleich Capecitabine vs Fluorouracil



X-ACT trial, Twelves, NEJM 2005

Capecitabine - Interaktionen

- Orale Antikoagulation (Phenprocoumon, Acenocoumarol)
 - verstärkte Blutverdünnung
- Phenytoin
 - erhöhte Phenytoin-Serumspiegel

Uebersicht

- „Klassische Zytostatika“
 - Alkylantien
 - Antimetaboliten
- Antihormonelle Therapien
 - Tamoxifen, Aromataseinhibitoren
 - Abiraterone, Bicalutamid
- Small molecules – Tyrosinkinaseinhibitoren
 - Imatinib
 - Sunitinib, Sorafenib
 - Erlotinib
 - Everolimus

Antihormonelle Therapien



- Tamoxifen
- Aromataseinhibitoren
 - Letrozol
 - Anastrozol
 - Exemestan

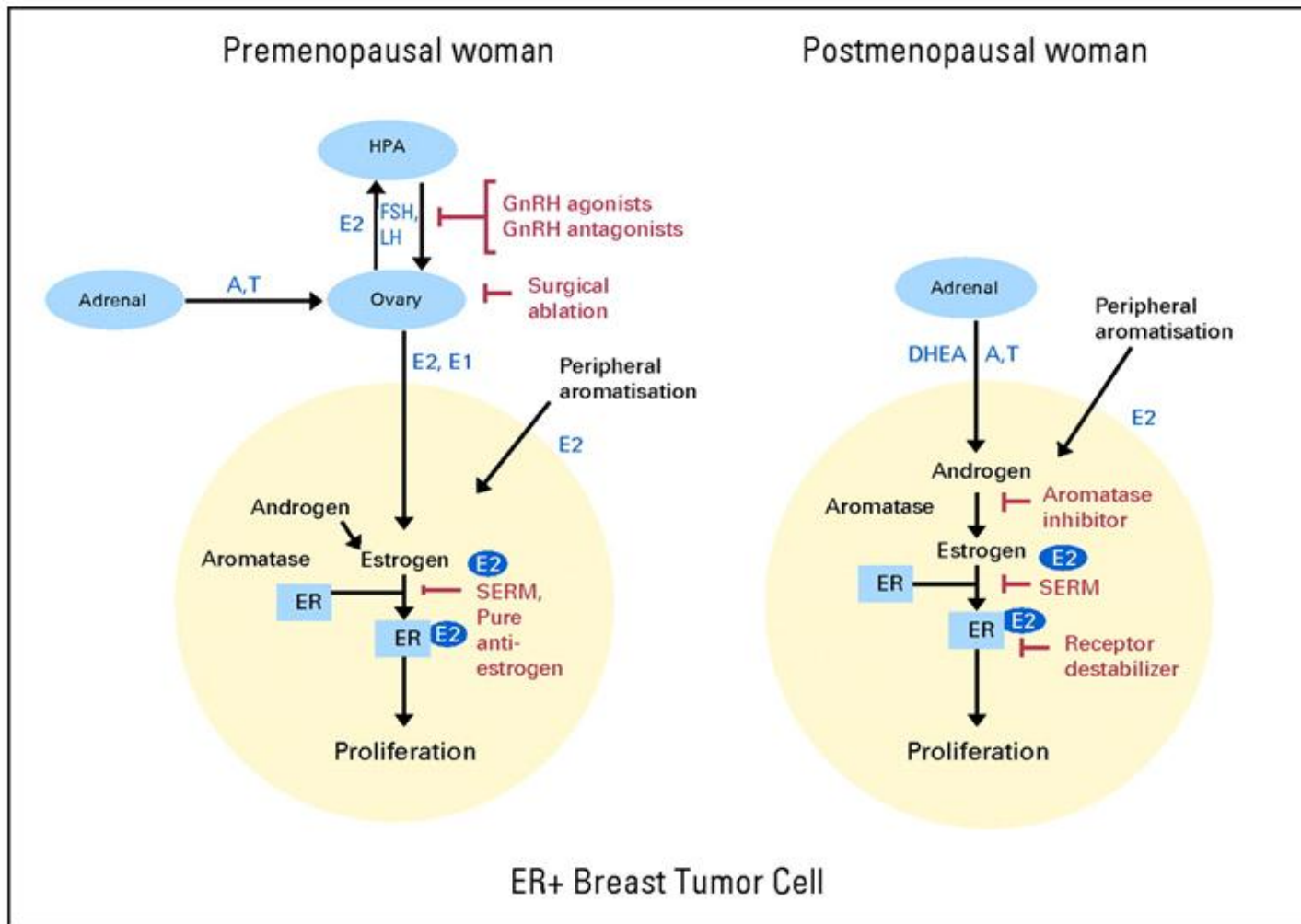


- Abiraterone
- Bicalutamid

Tamoxifen und Aromatasehemmer - Indikation

- Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom





Folkerd E J , Dowsett M JCO 2010;28:4038-4044

Tamoxifen - SERM

= Selektiver Oeströgen Rezeptor Modulator

- agonistisch
 - Knochen
 - Endometrium
 - Herz
 - Lipidprofil
- antagonistisch
 - Brust

Tamoxifen und AI - Nebenwirkungen

- Hitzewallungen (80%)
 - Mechanismus: antiöströgener Effekt im ZNS mit thermoregulatorischer Dysfunktion
 - Therapie:
 - Vermeiden von Alkohol, Kaffee, Stress, heissem Wetter
 - SSRI: Venlafaxin (cave CYP2D6 Inhibitoren!!!)
 - Gabapentin
 - Clonidin
 - Verschiedene Alternativtherapien (inkl. Nachtkerzenöl, Akupunktur)

Nebenwirkungen

Tamoxifen

- Endometriumhyperplasie, -karzinom (0.8%)
- Gelenk-, Muskelschmerzen (4-29%)
- Thrombo-embolische Ereignisse (2-5%)
- Depression (4-12%)
- Knochenaufbau!
- Veränderung des Lipidprofils (TG↑, HDL ↓, LDL ↓)

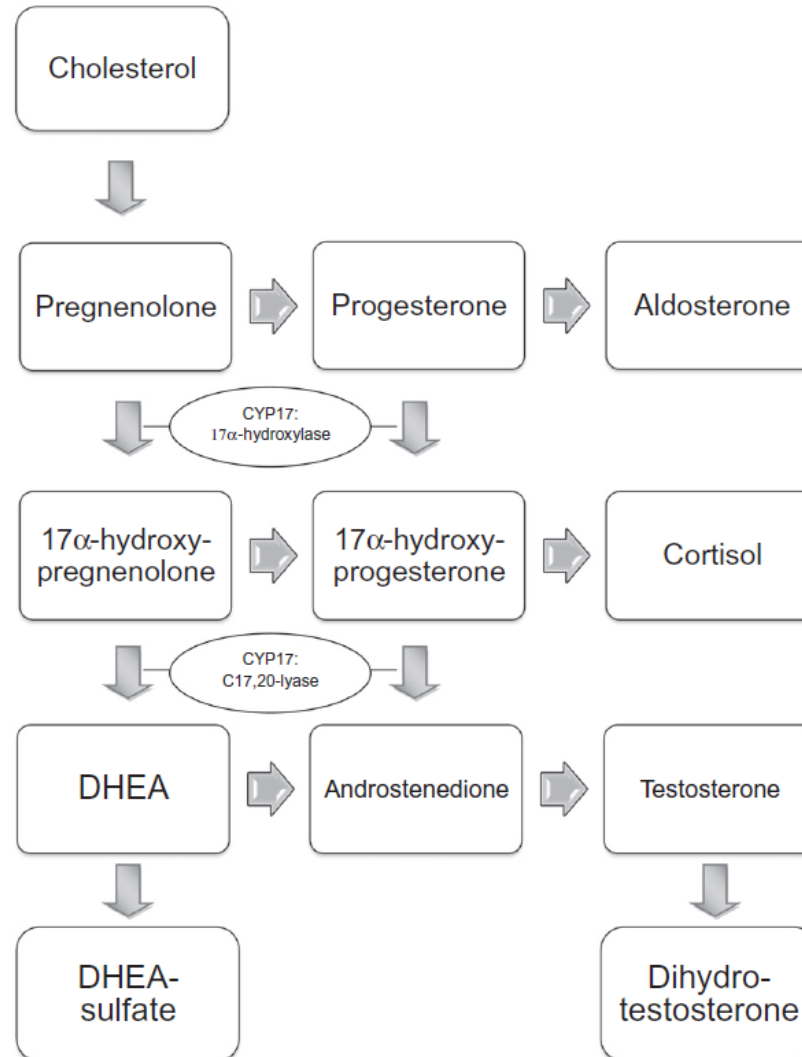
Aromataseinhibitoren

- Gelenk-, Muskelschmerzen (12-21%)
- Knochenabbau!
- Periphere Oedeme (9-17%)
- Kopfschmerzen (13-18%)

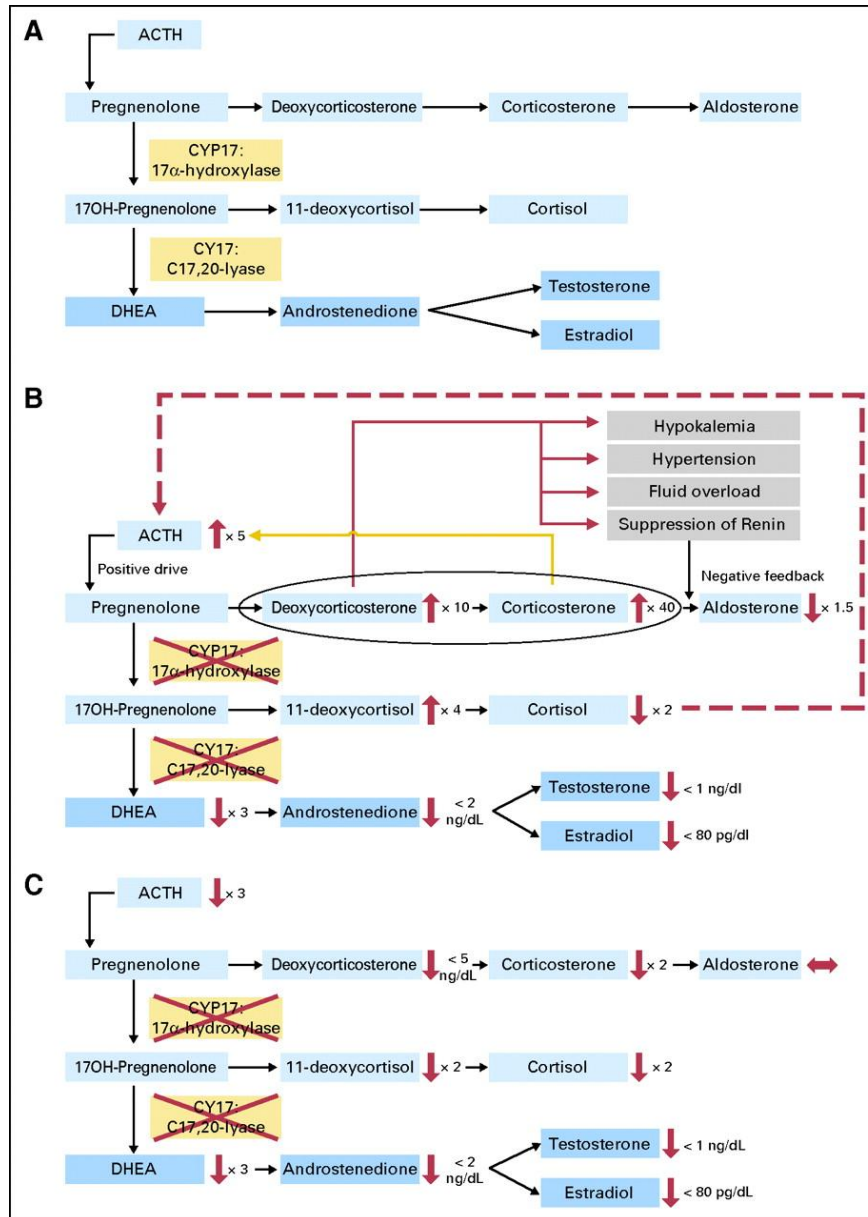
Interaktionen - Tamoxifen

- Verschiedene Zytostatika (z.B. Doxorubicin, Cyclophosphamid, Fluorouracil)
- CYP2D6-Inhibitoren
 - Paroxetin > Fluoxetin > Sertralin > Citalopram > Venlafaxin

Abiraterone - Wirkmechanismus



Eicholz, Mol Cell Endocrinol 2011



Attard, J Clin Oncol 2008

Abiraterone – Nebenwirkungen, Interaktionen

- „Mineralo-kortikoide Nebenwirkungen“ (ACTH↑)
 - Bluthochdruck
 - Einlagerung von Oedemen
 - Hypokaliämie
- Leberwerterhöhung (Transaminasen und Bilirubin)
- Cave: starker Inhibitor von CYP2D6
 - Dextrometorphan
 - Metoclopramid
 - Beta-Blocker
 - Trizyklische Antidepressiva, SSRI
- Einnahme nüchtern (mind. 2h nach und mind. 1h vor Mahlzeit)

Thalidomid und Lenalidomid - Nebenwirkungen

- Hämatotoxizität (Neutro-, Thrombopenie)
- Hautausschläge und Pruritus
- Obstipation
- Periphere Polyneuropathie
- Müdigkeit (>> abendliche Einnahme)
- Venöse Thrombosen und Embolien (v.a. in Kombination mit Steroiden)

- Keine relevanten Wechselwirkungen

Uebersicht

- „Klassische Zytostatika“
 - Alkylantien
 - Antimetaboliten
- Antihormonelle Therapien
 - Tamoxifen, Aromataseinhibitoren
 - Abiraterone, Bicalutamid
- Small molecules – Tyrosinkinaseinhibitoren
 - Imatinib
 - Sunitinib, Sorafenib
 - Erlotinib
 - Everolimus

Targeted therapies - Wikipedia

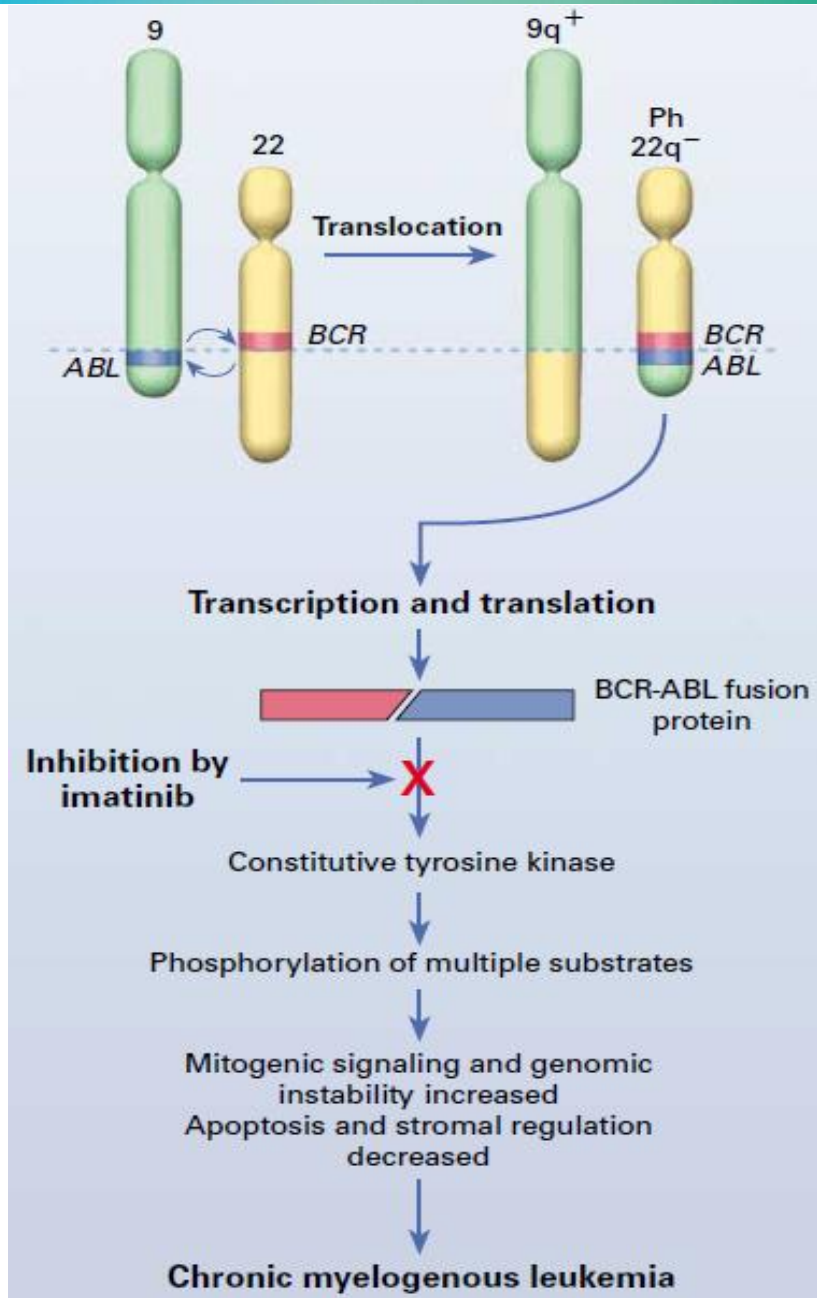
- Der Begriff **gezielte Krebstherapie** (engl. *targeted therapy*) ist ein Schlagwort, unter dem die Behandlung mit verschiedenen neuartigen Arzneistoffen gegen Krebs zusammengefasst wird, die auf biologische und zytologische Eigenarten des Krebsgewebes gerichtet sind.
- Dazu gehören zum Beispiel gentechnisch hergestellte monoklonale Antikörper (Namensendung '-mab') oder sogenannte small molecules (Namensendung '-mib' oder '-nib'). Da diese Merkmale auf gesunden Zellen meist kaum oder gar nicht vorkommen, soll die gezielte Krebstherapie verträglicher und wirksamer sein.

Tyrosinkinassen

- Übertragen P von ATP auf Substrat-Proteine
- Phosphorylierung führt zu Aktivierung der Signaltransduktion (Apoptose, Proliferation, Differenzierung)
- In vielen Tumoren Ueberexpression der TK
- potentielles Target für selektive Inhibition

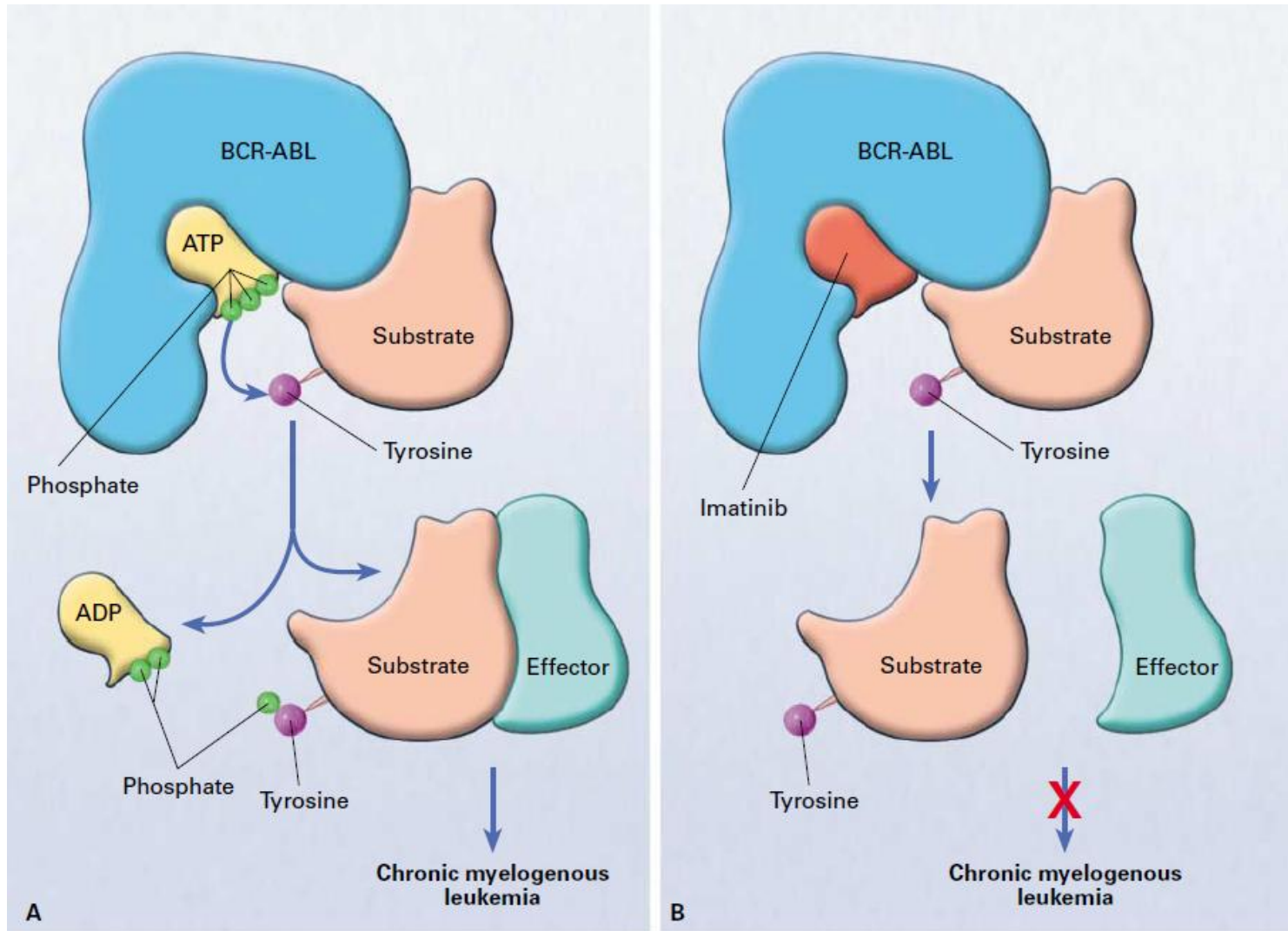
→ Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI)

CML-Pathogenese



Savage, NEJM 2002

Imatinib - Wirkmechanismus



Savage, NEJM 2002

Imatinib - Nebenwirkungen

- Hämatotoxizität
 - Wassereinlagerungen (Oedeme, Pleuraergüsse)
 - Lebertoxizität
 - Selten: schwere Hauttoxizität
-
- Folgemedikamente: Dasatinib, Nilotinib

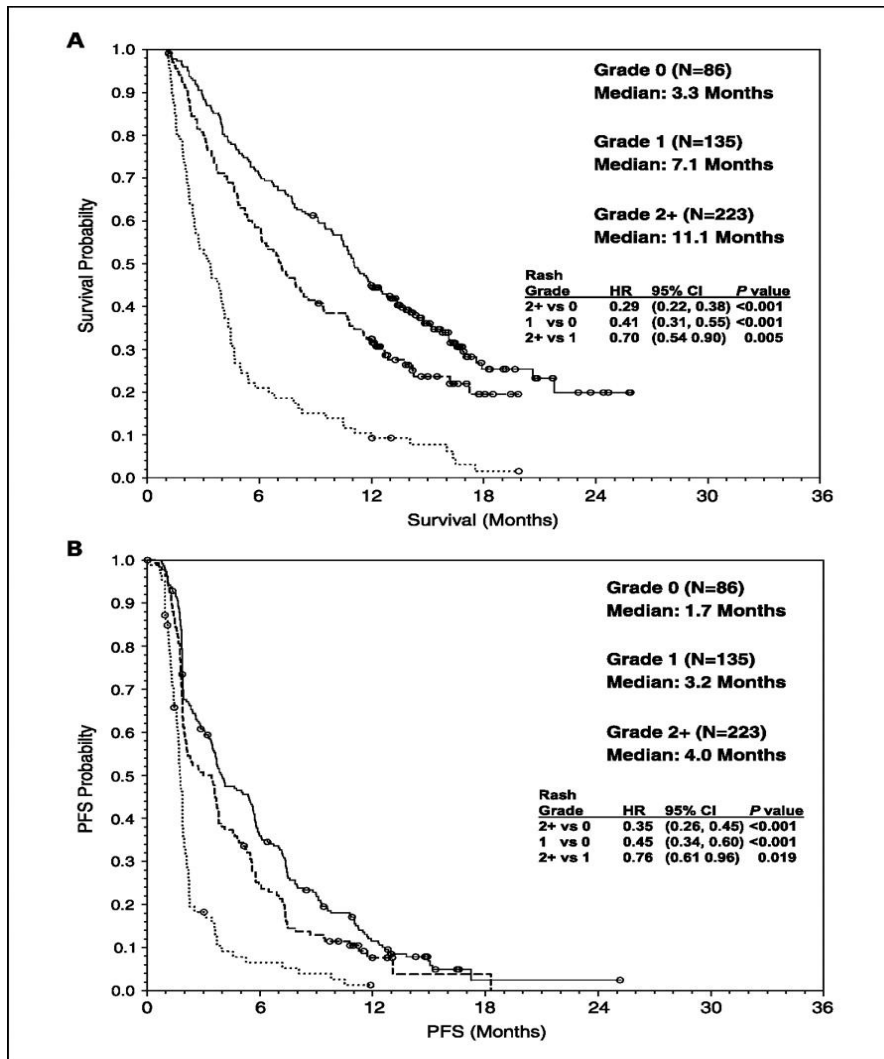
Erlotinib – prädiktive Faktoren

- Therapie wirkt besser bei:
 - Adenokarzinom
 - Frauen
 - Nichtraucher
 - Asiaten
 - aktivierender EGFR-Mutation
 - Deletion Exon 19
 - Punktmutation Exon 21

Erlotinib - Nebenwirkungen

- Diarrhoe, selten gastro-intestinale Perforationen
- Pulmonale Toxizität (interstitielle Lungenerkrankungen)
- Hepatotoxizität
- Hautausschläge
 - Akneiforme Exantheme
 - Paronychie
 - Hypertrichose
 - diverse andere

Erlotinib – Korrelation Nebenwirkung / Wirkung

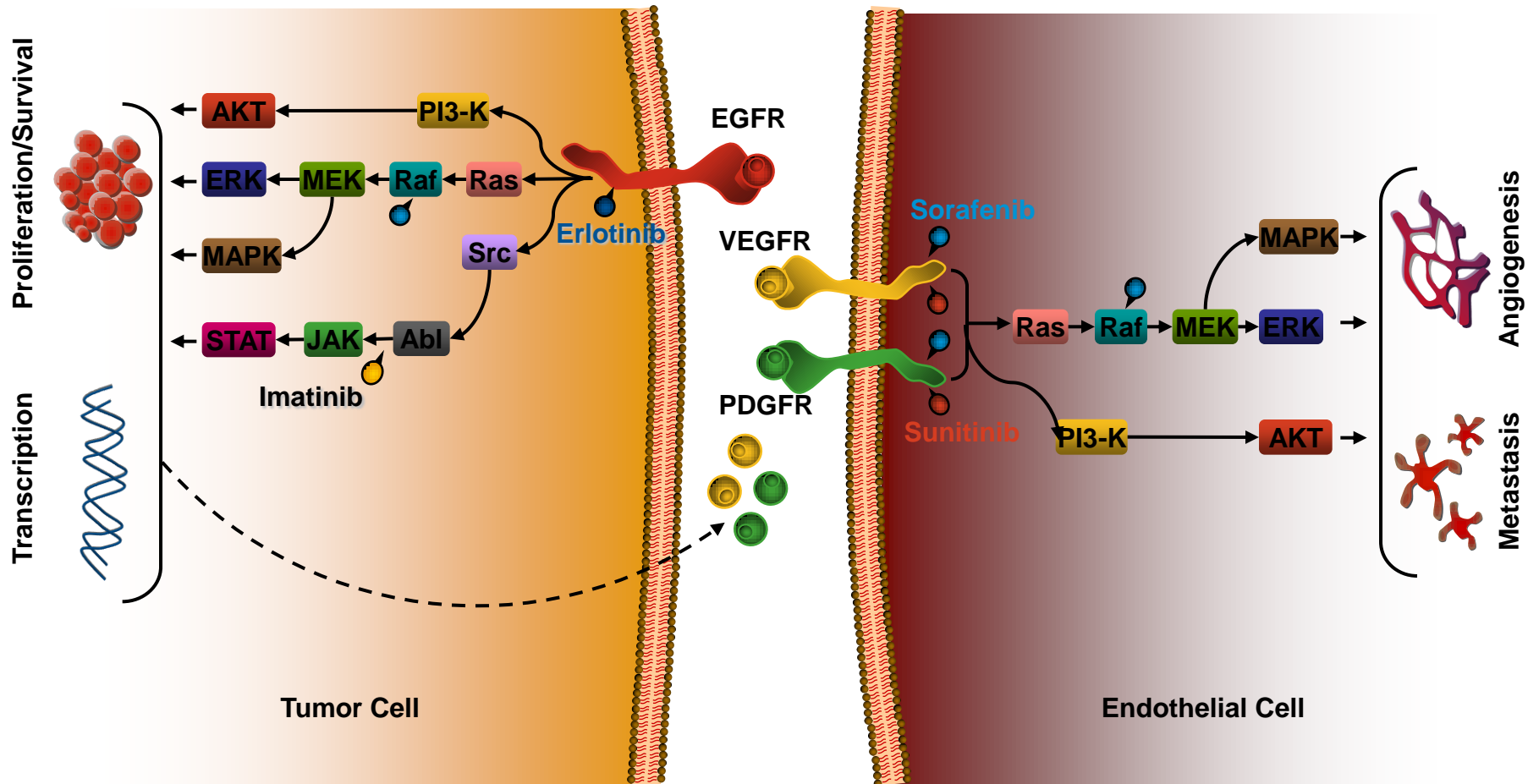


Wacker, Clin Cancer Res 2007

Erlotinib - Interaktionen

- Antazida (z.B. PPI)
 - Verminderte Wirksamkeit von Erlotinib aufgrund verminderter Löslichkeit bei höherem pH
- Grapefruit
 - Erhöhte Plasmalevel von E. durch Inhibition von CYP3A4 in der Darmwand (E. = Substrat von CYP3A4)
- Erlotinib ist ein Substrat von CYP3A4! Daher: Potentielle Interaktionen:
 - CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Makrolidantibiotika, Fluorchinolone, Calciumantagonisten)
 - CYP3A4-Induktoren (z.B. Barbiturate, Antiepileptika, Johanneskraut)

mTKI - Angriffsorte



Sunitinib

- Wirkungsorte
 - VEGFR 1-3, PDGFR- α , - β , c-KIT, FLT3, RET
- Wirkungsmechanismus
 - hemmt die Tumorzellproliferation
 - hemmt die (Neo)-Angiogenese

Sorafenib

- Wirkungsorte
 - RAF-Kinase (**Serin-Threonin-Kinase**)
 - c-KIT
 - FLT3 (**AML** mit FLT3-ITD)
 - VEGFR-2, -3
 - PDGFR- β
- Wirkmechanismen: antiproliferativ, antiangiogenetisch, proapoptotisch

Sunitinib – Interaktionen

- Sunitinib ist ein CYP3A4 Substrat
- Kombination mit **Hemmern** → potentiell erhöhte Toxizität
 - BSP: Ketoconazol, Clarithromycin, Venlafaxin, Grapefruitsaft
- Kombination mit **Induktoren** → potentieller Wirkungsverlust
 - BSP: Rifampicin, Dexamethason (!!), Phenytoin, Johanniskrautpräparate (*Hypericum perforatum*)

Sorafenib - Interaktionen

- Sorafenib **hemmt Glukuronidierung** über UGT1A1 und 1A9
→ potentiell erhöhte Spiegel von UGT-Substraten
BSP Propofol, Barbiturate, Irinotecan, Paclitaxel
- Sorafenib hemmt diverse CYP *in vitro*, meistens jedoch klinisch keine Interaktion
 - CAVE vereinzelte Fälle von INR↑ in Kombination mit **Coumarinen**
(engmaschiges monitoring)
- Sorafenib ist **CYP3A4-Substrat**
 - Kombination mit **Induktoren** → potentieller Wirkungsverlust
BSP: Rifampicin, Dexamethason, Phenytoin, Johanniskrautpräparate
(*Hypericum perforatum*) → **Kombination vermeiden**
 - Kombination mit **Hemmern** → potentiell erhöhte Toxizität
BSP: Ketoconazol, Clarithromycin, Venlafaxin, Grapefruitsaft

Sunitinib - Nebenwirkungen

- Nebenwirkungsspektrum
 - Fatigue 51%
 - Übelkeit 25-40%
 - Schleimhautentzündungen 20%
 - **Diarrhoe** 50%
 - **Hand-Fuss-Syndrom** 20%
 - Leukopenie (insbes. Lymphopenie) 72%
 - Anämie 71%
 - Lipaseerhöhung 52%
 - **kardiale Nebenwirkungen (Herzmuskel, Arrhythmien)**
 - **Hypothyreose**
 - **Hautveränderungen**

Sorafenib - Nebenwirkungen

- Häufigste Hautreaktionen: Hand-Fuss-Syndrom (19%) und rash (28%), Auftreten i.a. innert 6 Wochen, evtl Dosis↓
- Arterielle Hypertonie, Herzmuskelschädigung
- Erhöhtes Blutungsrisiko
- Leukopenie (23%)
- Hypophosphatämie (45%)
- Diarrhoe (38%) → Prophylaxe: geraffelte Äpfel essen
- Müdigkeit (37%)
- „Transaminitis“
- Hypothyreose, aber auch Hyperthyreose

mTOR-Inhibitoren – Everolimus

- mTOR = mammalian target of rapamycin
- Downstream von AKT – PI3K-Pathway
- dysreguliert in verschiedenen Krebserkrankungen
- Proliferation, Angiogenese, Glykolyse

Everolimus - Nebenwirkungen

- Immunosuppression
- Diarrhoe
- nicht-infektiöse Pneumonitis, Stomatitis
- Anämie, Neutropenie
- Hypersensitivitätsreaktionen

Folgen der Immunosuppression

- Infekte ! Evtl. opportunistische Infektionen
 - Bakterien: TBC, Legionellen
 - Viren: CMV, HSV, VZV
 - Protozoen: Toxoplasmose
 - Pilze: Candida, Aspergillen, Pneumozystis jirovecii
- Reaktivierung von chronisch-latenten Infektionen (z.B. HBV)
- Verminderte Immunantwort auf Impfungen

Everolimus – Interaktionen

CYP 3A4-Substrat

–cave Inhibitoren

- Grapefruit
- Erythromycin
- Ketokonazol
- Verapamil

–cave Induktoren

- Rifampin