

Arzneimittelinteraktionen in der Onkologie: strukturierte und evidenzbasierte Monographien und Empfehlungen auf Onkopedia

Claudia Langebrake^{1,2}, Mathias Nietzke³, Laura Pufahl⁴, Andrea Fischer⁵, Markus Horneber⁶, Christoph Ritter⁴ - für den Arbeitskreis Onkologische Pharmazie der DGHO

1: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinikapotheke, 2: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Stammzelltransplantation, 3: St.-Johannes-Hospital Dortmund, Zentralapotheke, 4: Universität Greifswald, Institut für Pharmazie, Klinische Pharmazie, 5: Klinikum Chemnitz, Zentralapotheke, 6: Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie

Hintergrund

Arzneimittelinteraktionen spielen in der Hämatologie und Onkologie eine zunehmend wichtige Rolle und sind im klinischen Alltag oft zu wenig präsent. Davon betroffen sind viele klassische Zytostatika und insbesondere moderne small-molecule Onkologika.

Ziel

Kompakte und evidenzbasierte Informationen zu Arzneimittelinteraktionen mit Onkologika sollen einfach zugänglich sein und in die bereits bestehende Struktur der Online-Wissensdatenbank Onkopedia der DGHO integriert und mit anderen Inhalten vernetzt werden.

Methodik

Erstellen der Onkopedia-Leitlinie „Arzneimittelinteraktionen“

- Definitionen und Grundlagen zu Interaktionsmechanismen
- Übersicht relevanter pharmakokinetischer Interaktionen
- Zusammenstellung beteiligter Arzneistoffe bzw. Arzneistoffgruppen und der jeweiligen metabolisierenden Enzyme gemäß validierter Quellen
- Übersicht relevanter pharmakodynamischer Interaktionen, durch die spezifische Nebenwirkungen verstärkt werden
- Zusammenstellung beteiligter Arzneistoffe bzw. Arzneistoffgruppen gemäß valider Quellen

Erstellen der Monographien

Quellen:

- Primär: Product Information des European public assessment report (EPAR)
- Falls kein EPAR vorhanden: Fachinformationen
- Sekundär: Interaktionsdatenbanken:
 - Lexicomp
 - Stockley's Drug Interactions
 - mediQ

- Extraktion relevanter Informationen
- Formulierung der Texte
 - definierter, strukturierter Aufbau
 - Verwendung von Standardformulierungen
 - Querverweise zur Onkopedia-Leitlinie „Arzneimittelinteraktionen“
- Bewertung durch ein interdisziplinäres Expertenteam (Umlaufverfahren und/oder Diskussion)
 - klinische Relevanz
 - Praxistauglichkeit

Ergebnisse

onkopedia

Seit Oktober 2019 konnten bereits 69 evidenzbasierte Monographien - in einem strukturierten eigens erarbeitetem Textformat - sowie übergeordnete Empfehlungen in Form der Onkopedia-Leitlinie Arzneimittelinteraktionen durch die interdisziplinäre Arbeitsgruppe Onkologische Pharmazie der DGHO erarbeitet und online publiziert werden.

- Definition und Basisinformationen
- Physikochemische Interaktionen
- Pharmakokinetische Interaktionen
 - Resorptionsinteraktionen
 - Verteilungsinteraktionen
 - Metabolisierungsinteraktionen
 - Eliminationsinteraktionen
- Pharmakodynamische Interaktionen

Spezifische Interaktionen

- Methodik
- Cytochrom P450 (CYP) 1A2
- Cytochrom P450 (CYP) 2B6
- Cytochrom P450 (CYP) 2C8
- Cytochrom P450 (CYP) 2C9
- Cytochrom P450 (CYP) 2C19
- Cytochrom P450 (CYP) 2D6
- Cytochrom P450 (CYP) 3A4
- P-Glykoprotein (P-gp)



Tabelle 11: Anwendungsgebiete und Zielstrukturen wichtiger als Immunsuppressiva eingesetzter Arzneistoffe

Anwendungsgebiet	Zielstruktur	Wirkstoffe
Asthma bronchiale	IL-1-abhängige Signalwege	z.B. Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab, Reslizumab
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	IL-1-abhängige Signalwege	z.B. Ustekinumab
Multiple Sklerose	TNF alpha	z.B. Adalimumab
	Lymphozyten	z.B. Alemtuzumab, Fingolimod, Glatirameracetat

- Spezifische Nebenwirkungen
 - QT-Zeit-Verlängerung
 - Verstärkung der Myelotoxizität
 - Modulation der Immunreaktion
 - Einleitung
 - Tumortherapeutika mit immunsuppressiven Effekten
 - Nicht-onkologische Therapeutika mit immunsuppressiven Effekten
 - Immunmodulatoren
 - Probiotika
 - Einfluss auf Impfungen

4.3.2 Tumortherautika mit immunsuppressiven Effekten
Die meisten klassischen Zytostatika wirken über ihre unspezifische Wirkung auf sich teilende Zellen immunsuppressiv, siehe auch Kapitel 4.3.1.

Insbesondere folgende als Tumortherautika genutzte Substanzklassen weisen stark immunsupprimierende Eigenschaften auf:

- Alkylantien (z.B. Bendamustin, Busulfan, Cyclophosphamid, Flustamid, Triazolamid, Thiopeta, Tiofosfati)
- Anthrazycline (z.B. Doxorubicin, Daunorubicin, Idarubicin, Mitoxantron)
- Antimetabolite (z.B. Aciclovir)
- Folsäureantagonisten (z.B. Methotrexat)
- Platin- oder Epyrindinanalogen (z.B. Carboplatin, Flusarbin, 6-Mercaptopurin, Pentostatin, Thiopurin)
- Antikörper (z.B. Daratumumab, Edoxumab, Obinutuzumab, Oritumumab, Rituximab)

Darunter gibt es einige Zytostatika, deren präferentielle zytotoxische Wirkung auf Lymphozyten und damit deren immunsuppressive Effekte explizit ausgenutzt werden. Dazu zählen im Wesentlichen Cyclophosphamid, Flusarbin, Methotrexat und [...]

Vor Beginn der Therapie sollte gegebenenfalls ein Screening mittels Serologie erfolgen, um Risikopatienten zu identifizieren und eine enge Kontrolle oder eine medikamentöse Prophylaxe einzuleiten, siehe Onkopedia Leitlinie antivirale Prophylaxe.

Abbildung 1: Aufbau der Onkopedia-Leitlinie „Arzneimittelinteraktionen“ und Ausschnitte aus einzelnen Kapiteln. (Hinweis: der QR-Code führt zur vollständigen Onkopedia-Leitlinie „Arzneimittelinteraktionen“).

Schlussfolgerung und Ausblick

In Onkopedia integriert stehen so frei zugänglich kompakte, klinisch relevante, sorgfältig recherchierte und evidenzbasierte Informationen und bewertete Maßnahmen im Umgang mit Arzneimittelinteraktionen zur Verfügung. Diese werden stetig im engen interdisziplinären Austausch erweitert – so aktuell Informationen zum Serotonin-syndrom.

Aufbau der Monographien

1. Wechselwirkungen

1.1 Pharmakokinetische Wechselwirkungen

- Resorption
- Distribution
- Metabolismus
- Elimination

1.3 Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Bioverfügbarkeit des Onkologikums

1.2 Pharmakodynamische Wechselwirkungen

- Myelosuppression
- Immunsuppression
- QT-Zeit-Verlängerung
- Bradykardie
- Gerinnung
- Glucose
- Weitere

2. Maßnahmen (gleiche Reihenfolge wie unter 1.)

Abbildung 2: Strukturierter Aufbau der Monographien zur besseren Auffindbarkeit der Informationen.

Abbildung 3: Aufbau einer Monographie am Beispiel Acalabrutinib. Die Texte enthalten an geeigneten Stellen Standardformulierungen sowie Links zur Onkopedia-Leitlinie „Arzneimittelinteraktionen“ und weiteren Leitlinien. (Hinweis: der QR-Code führt zur vollständigen Monographie „Acalabrutinib“).