

# Arzneimittel Interaktionen in der modernen onkologischen Therapie

in Abhängigkeit vom Lebensstil

Schwerpunkt Oralia

**Alkylanzien:**

- ♦ Busulfan
- ♦ Chlorambucil
- ♦ Estramustin
- ♦ Lomustin
- ♦ Melphalan
- ♦ Oxazaphosphorine
  - Cyclo-, Trofosamid
- ♦ Procarbazin
- ♦ Temozolomid
- ♦ Treosulfan

10

**Antimetabolite:**

- ♦ 5-FU-Derivate
  - Capecitabin
  - UFT (Tegafur : Uracil)
  - Tegafur : Gimeracil : Oteracil
- ♦ 6-Mercaptopurin
- ♦ 6-Tioguanin
- ♦ Fludarabinphosphat
- ♦ Methotrexat
- ♦ Trifluridin/Tipiracil

8

**Vinca-Alkaloide**

- ♦ Vinorelbin
- ♦ **Podophylotoxinderivate**
- ♦ Etoposid
- ♦ **Topoisomerase I Hemmer**
- ♦ Topotecan
- ♦ **Topoisomerase II Hemmer**
- ♦ Idarubicin
- ♦ **IMiDs®**
- ♦ Lenalidomid
- ♦ Pomalidomid
- ♦ Thalidomid
- ♦ **Sonstige**
- ♦ Hydroxycarbamid
- ♦ Mitotane
- ♦ Hormone/Anti-Hormone

9

**Enzymhemmstoffe  
PARP-Inhibitoren**

- ♦ Niraparib
- ♦ Olaparib
- ♦ Rucaparib
- ♦ Talazoparib

**Proteasominhibitoren**

- ♦ Ixazomib

**HDACi**

- ♦ Panobinostat

**DNMTi**

- ♦ Decitabin/Cedazuridin

**IDH 1/2 Hemmstoffe**

- ♦ Enasidenib
- ♦ Ivosidenib
- ♦ Olutasidenib

**EZH2**

- ♦ Tazemetostat

**GTPase-i**

- ♦ Adagrasib KRAS G<sup>12</sup>C
- ♦ Sotorasib KRAS G<sup>12</sup>C

**Hemmstoffe regulatorischer  
Proteine**

- ♦ Venetoclax
- ♦ **Hedgehog (SMO)**
- ♦ Glasdegib
- ♦ Sonidegib
- ♦ Vismodegib

**SINE**

- ♦ Selinexor

18

**TK- | Ser/Thr-Kis:**

1. Abemaciclib
2. Acalabrutinib
3. Afatinib
4. Alectinib
5. ~~Alpelisib~~<sup>o</sup>
6. Asciminib
7. Avapritinib
8. Axitinib
9. Binimetinib
10. Bosutinib
11. Brigatinib
12. Cabozantinib
13. Capmatinib
14. Ceritinib
15. Cobimetinib
16. Crizotinib
17. Dabrafenib
18. Dacomitinib
19. Dasatinib
20. Duvelisib
21. Encorafenib
22. Entrectinib
23. Erdafitinib
24. Erlotinib
25. Everolimus
26. Futibatinib
27. Gefitinib
28. Gilteritinib
29. Ibrutinib
30. Idelalisib
31. Imatinib
32. Infigratinib

**Fortsetzung:**

33. Lapatinib
34. Larotrectinib
35. Lenvatinib
36. Lorlatinib
37. Midostaurin
38. Mobocertinib
39. Neratinib
40. Nilotinib
41. Nintedanib
42. Osimertinib
43. Palbociclib
44. Pazopanib
45. Pemigatinib
46. Pexidartinib
47. Ponatinib
48. Pralsetinib
49. ~~Regorafenib~~<sup>o</sup>
50. Ribociclib
51. Ripretinib
52. Selpercatinib
53. Selumetinib
54. Sorafenib
55. Sunitinib
56. Tepotinib
57. Tivozanib
58. Trametinib
59. Tucatinib
60. Umbralisib
61. Vismodegib
62. Vandetanib
63. Vemurafenib
64. Zanubrutinib

64

Was es so gibt...

nm-KI = niedermolekulare Kinaseinhibitoren

TK = Tyrosinkinase

Ser/Thr = Serin-Threoninkinase

PARP = Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase

HDACi = Histondesacetylaseinhibitor

DNMTi = DNA-Methyltransferaseinhibitor

IDH = Isocitratdehydrogenase

EZH2 = Enhancer of zeste homolog 2, eine Methyltransferase

SINE = Selective Inhibitor of Nuclear Export

<sup>o</sup> in der BRD vom Markt gezogen, Zulassung besteht aber noch

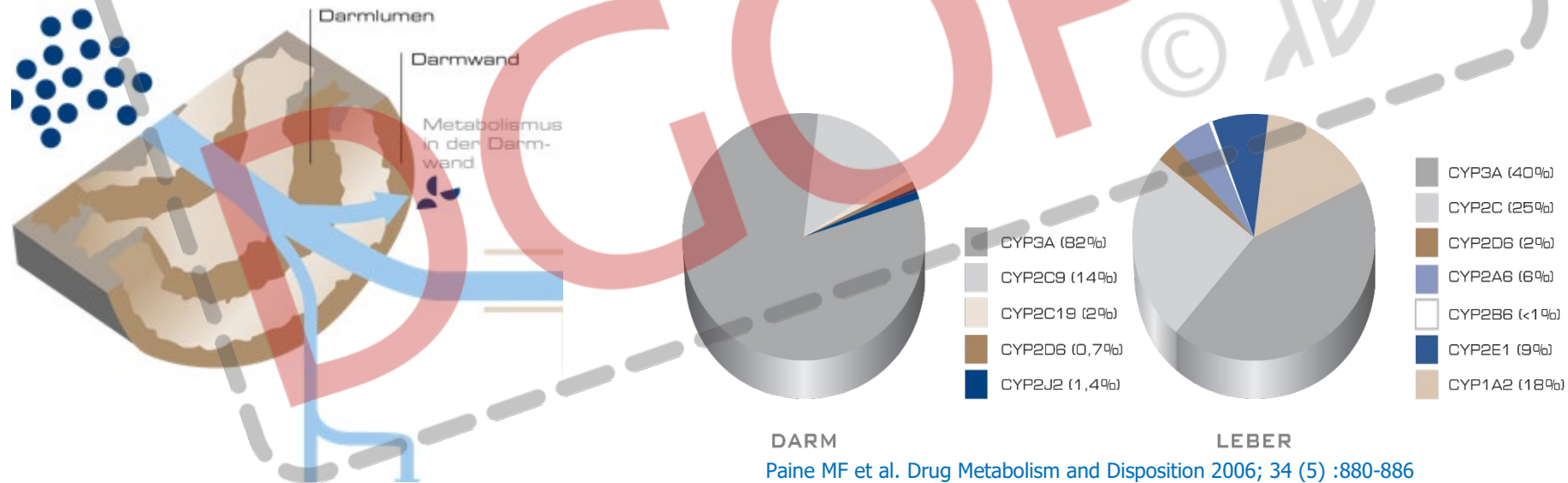
# Begriffserklärungen

- Bioverfügbarkeit (**BV**) von Oralia
- **BV** ist eine pharmakologische Messgröße für den Anteil [%] eines Wirkstoffes, der unverändert im Blutkreislauf ankommt
- Warum kommt nicht alles an?
- Auf dem Weg durch den Magen-Darm-Trakt ins Blut können Medikamente verstoffwechselt werden oder sich teilweise zersetzen
- Bei Arzneimitteln, die intravenös verabreicht werden, ist die Bioverfügbarkeit definitionsgemäß 100 %.
- Eine s.c. Gabe *kann*, muss aber keine 100%ige **BV** aufweisen!

# Verstoffwechselung von Xenobiotika

## Vorkommen der Enzyme

- 1<sup>st</sup> Pass Effekte in Leber und Darm ⇒
  - Auf dem Weg durch die Darmwand ins Blut werden Medikamente teilweise zum ersten mal verstoffwechselt
  - Im Darm überwiegend durch CYP3A4



# AUC

## Fläche unter der Blutspiegel-Zeit-Kurve

- AUC – **A**erea **U**nder the **C**urve, auch Bateman-Funktion
- Je größer die Fläche umso mehr wurde der Körper einem Medikament „ausgesetzt“
  - Hängt natürlich auch von der Dosis ab
- Im Rahmen der Arzneistoffentwicklung wird ermittelt
  - Welche AUC man haben muss um eine gewünschte Wirkung zu bekommen ⇒ Unterdosierung vermeiden
  - Welche Größe die AUC nicht überschreiten darf, damit es nicht zu giftig wird ⇒
  - Beides ist möglich durch **Falschanwendung!**
    - Z. B.: **Falsche(r) Einnahmezeitpunkt(e) von Oralien**
  - Obige Zusammenhänge bedingen auch das Applikationsintervall
    - 1 x tgl., 2 x tgl.,...apropos...

# Mehrfacheinnahme – kein Anspruch auf Vollständigkeit

INN	Dosis [mg/d]
Abemaciclib	2 x 200 / 2 x 150
Acalabrutinib	2 x 100
Alectinib	2 x 600 (2 x (4 x 150))
Axitinib	2 x 5 + X
Binimetinib	2 x 45 (2 x (3 x 15))
Capmatinib	2 x 400 (2 x 2 x 200)
Crizotinib	2 x 250
Dabrafrenib	2 x 150
Dacomitinib	2 X 45
Duvelisib	2 x 250
Larotrectinib	2 x 100 mg > 1 mg <sup>2</sup> KOF / 2 x 100 mg/m <sup>2</sup> < 1 m <sup>2</sup> KOF
Midostaurin	2 x 50 (100)/2 x 100 (200)
Nilotinib	2 x 300/2 x 400
Nintedanib	2 x 200
Olaparib	2 x 400 (2 x [8 x 50])
Pexidartinib	2 x 400 (2 x 2 x 200)
Rucaparib	2 x 600 (2 x 2 x 300)
Selpercatinib	2 x 120 - 160 (2 x 80 + 40 oder 2 x 80)
Selumetinib	2 x 25/m <sup>2</sup>
Sorafenib	2 x 400
Tazemetostat	2 x 800 (2 x 4 x 200)
Tucatinib	2 x 300 (2 x 2 x 150)
Vemurafenib	2 x 2 x 240 (960)

Wie & wo kommt der Wirkstoff aus der Kapsel/Tablette ins Blut?

## **MAGEN-DARM-PHYSIOLOGIE**

# Magenphysiologie

- Aufgabe(n):
- Vorverdauung von vor allem Proteine
- Fette passieren den Magen größtenteils ungehindert, sie werden durch die Peristaltik jedoch weicher gemacht
  - Werden dort nur leicht vorverdaut
  - Liegen ± schwer im Magen
- Kohlenhydrate passieren den Magen genauso ungehindert = unvorverdaut
- Freisetzung / Zerfall von Tabletten und Kapseln
  - Von dort gehen sie aber nicht ins Blut



# Korrekte Einnahmezeitpunkte – ein lange unterschätztes Problem

Mit oder ohne Nahrung?

# Einnahmezeitpunkte Oralia

- Ein über Jahrzehnte unterschätztes Problem wird in Zeiten der modernen Wirkstoffe offenkundig
- Bedeutung des richtigen Einnahmezeitpunkts
- Was heißt denn nüchtern?
- Wann bin ich denn „wirklich“ nüchtern?
- Beispiel ⇨ ⇨ ⇨ ⇨ ⇨ ⇨ ⇨ ⇨ ⇨ ⇨ ⇨ ⇨ ⇨ ⇨ ⇨

# Geringe Wahrnehmung neueren Erkenntnisgewinns - **Anwendungsfehler**

Substanz	BV
Chlorambucil	<ul style="list-style-type: none"><li>• 70-80% absolut, verzögerte Resorption durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme um -10 bis -20% nüchtern 85%, mit Mahlzeit 58%,</li></ul>
Melphalan	<ul style="list-style-type: none"><li>• kompetitive Resorptionsverminderung mit tyraminreicher Nahrung<ul style="list-style-type: none"><li>– <a href="#">Adair CG, McElnay JC. Cancer Chemother Pharmacol 1987;19:343-6.</a></li></ul></li></ul>

# Chlorambucil

**FI** bis (min) 2012

## Art und Dauer der Anwendung:

Die Filmtabletten sollen nicht zerbrochen oder zerkaut werden. Durch eine Einnahme der Leukeran 2 mg Filmtabletten unmittelbar nach einer Mahlzeit wird die Resorption des Wirkstoffs verzögert und insgesamt auch verringert. Daher wird empfohlen, die Tabletten mindestens ½ Stunde vor einer Mahlzeit einzunehmen.

**FI** FI 2016

## Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollen nicht zerbrochen oder zerkaut werden. Durch eine Einnahme der Leukeran 2 mg Filmtabletten unmittelbar nach einer Mahlzeit wird die Resorption des Wirkstoffs verzögert und insgesamt auch verringert. Daher wird empfohlen, die Tabletten mindestens **eine Stunde vor dem Essen bzw. drei Stunden nach dem Essen** einzunehmen.

# Geringe Wahrnehmung neueren Erkenntnisgewinns - **Anwendungsfehler**

Substanz  
Chlorambucil

Melphalan

Die Filmtabletten sollen nicht zerbrochen oder zerkaut werden. Durch eine Einnahme der Alkeran 2 mg Filmtabletten unmittelbar nach einer Mahlzeit wird die Resorption des Wirkstoffs verzögert und insgesamt auch verringert. Daher wird empfohlen, die Tabletten mindestens ½ Stunde vor einer Mahlzeit einzunehmen.

**FET**

Tyramin reichhaltige Lebensmittel:

- 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

on  
me

- kompetitive Resorptionsverminderung mit tyraminreicher Nahrung
  - Nahrung mit viel Tyramin = Aminosäure
  - Adair CG, McElnay JC. Cancer Chemother Pharmacol 1987;19:343-6.

½ h vor einer Mahlzeit **reicht niemals**

# Nicht vergessen...

- Nahrung oder Nahrungsbestandteile können zu nachteiligen Reaktionen führen. Z.B.
  - **Verzögerte** Magenpassage → **Verzögerung** der Resorption
    - Was wenn Sie schnelle Spitzenspiegel brauchen?
  - Zersetzung, verringerte Löslichkeit, Reaktionen mit, Nahrungsbestandteilen → **Verminderung** der Bioverfügbarkeit
    - Mineralwasser → mehrwertige Kationen ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+/3+}$ , ... )
    - Unterdosierung durch Bildung unlöslicher Komplexe (Tetrazykline, Bisphosphonate, Gyrasehemmer, Eltrombopag, Elvitegravir [Stribild<sup>®</sup>], Ledipasvir [Harvoni<sup>®</sup>])
  - Verbesserung der Auflösung → **Steigerung** der Bioverfügbarkeit → **Tox.?**
    - Erlotinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Atripla<sup>®</sup> (Efavirenz-**Tox.**!), Abirateron **BV+** sodass **AUC x 10!**
      - 2 x 500 mg oder 4 x 250 mg
    - Positiver *Food-Effect* ⇔ die Kalorien „schleppen`s“ mit

# Bei zentraler Zulassung...



**FI:** Diese Arzneimittel soll nicht gemeinsam mit Nahrung eingenommen werden. Mindestens 3 Stunden vor und mindestens 1 Stunde nach Einnahme dieses Arzneimittels sollte der Patient keine Nahrung zu sich nehmen.

FI Afatinib – Giotrif®

# Nicht vergessen...

- Nahrung kann notwendig sein um eine ausreichende BV zu gewährleisten
    - **Verbesserung der Bioverfügbarkeit**
    - Cobicistat (Stribild®)
    - Dasabuvir
    - Elvitegravir (Stribild®)
    - Rilpivirin (Eviplera®)
    - Ritonavir
    - Tenofovir
    - Simeprevir
    - Sofosbuvir
    - Viekirax®
    - **Posaconazol**
      - **FPI Posaconazol:** Einnahme nach/mit fettreicher Mahlzeiten oder mit saurer, carbonathaltiger Flüssigkeit (Ingwerlimonade)
- In patients who cannot eat a full meal and for whom Noxafil delayed-release tablets or Noxafil injection are not options, administer each dose of Noxafil oral suspension with a liquid nutritional supplement or an acidic carbonated beverage (e.g., ginger ale).

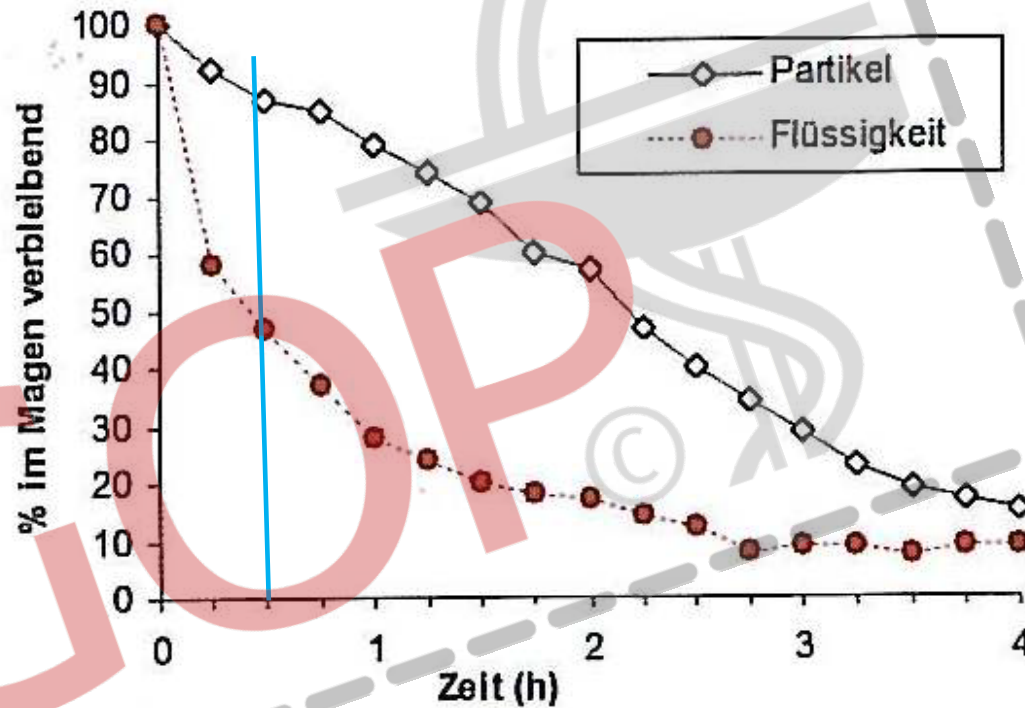


# Magen-Darm Transitzeit

- Eine **konstante** Größe?
- Bei **jedem** Menschen?
- Nach **jeder** Mahlzeit?

## Magenentleerungsraten Flüssigkeit vs. Partikel

- Vereinfachte Darstellung der mittleren Magenentleerungsraten des flüssigen Anteils
  - Limonade
- und des verdaulichen festen Anteils einer Testmahlzeit.
  - Rührei
- Hinweis: der Magen ist kein Resorptionsorgan



Klein, Onkologische Pharmazie 2011; 13: 4-12

# Erlotinib - Bioverfügbarkeitsinteraktionen

Dear Pharmacist:

Here is the information you requested (sponsored by Genentech, Inc., and OSI Pharmaceuticals, Inc.).

## DOSING AND ADMINISTRATION GUIDELINES FOR TARCEVA® (erlotinib) TABLETS

Genentech, Inc., and OSI Pharmaceuticals, Inc. recognize your important role in ensuring that TARCEVA is dosed and administered properly for patients with advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) or advanced pancreatic cancer.

The recommended once-daily dose of TARCEVA for NSCLC is 150 mg taken orally.\* The recommended once-daily dose of TARCEVA for the treatment of pancreatic cancer is 100 mg taken orally in combination with gemcitabine.\*<sup>1</sup>

Patients should be instructed to **take TARCEVA at least one hour before or two hours after the ingestion of food**, as food substantially increases the bioavailability of erlotinib and may increase the risk of adverse events.<sup>1-3</sup>

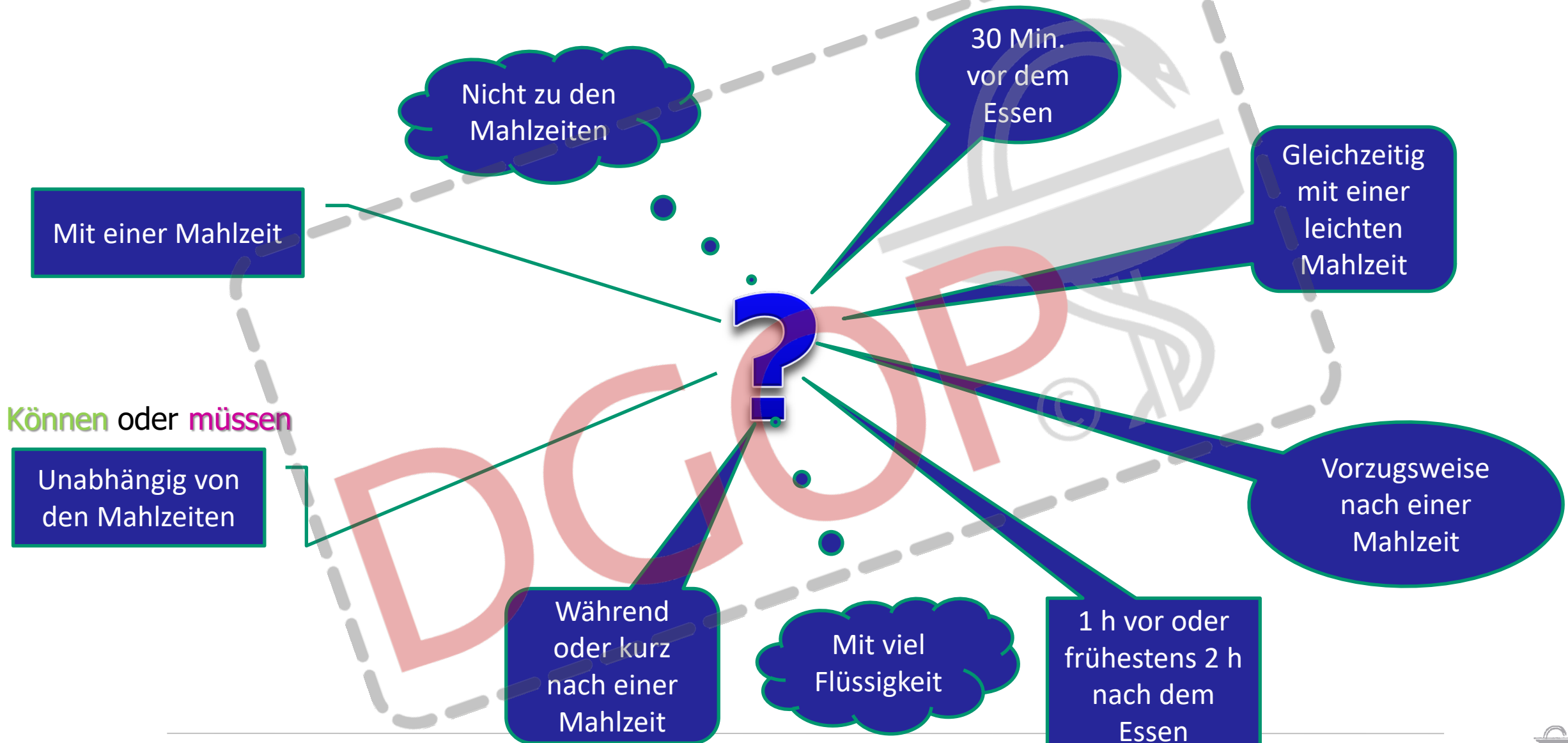


TARCEVA tablets should be taken on an empty stomach to help ensure that patients obtain consistent plasma levels of the drug.<sup>1,2</sup> ....[]...

# Magenverweildauer

- <30min: Alkohol, Traubenzucker, Honig
- 0,5- 2h: Kaffee ohne Zucker, Mineralwasser, Tee, fettarme Brühe, Buttermilch
- 1 - 2h: Kaffee mit Milch und Zucker, Milch, Kakao, Joghurt, gekochter Reis, fettarmer Weichkäse, Weißbrot, weiche Eier, Kochfisch, Kartoffelpüree, Kompott
- 2 - 3h: gekochte Milch, Bananen, Tartar, gekochte Möhren, Spinat, mageres gekochtes Fleisch, Rührei, Pellkartoffeln
- 3 - 4h: Rührei, gekochtes Hühnerfleisch, grüner Salat, rohes Obst, gedünstetes junges Gemüse, Käse, Huhn, gegrilltes Kalbfleisch, Schwarzbrot, Beefsteak, Bratkartoffeln, Schinken, gegrilltes Filet
- 4 - 5h: Hülsenfrüchte, Vollkornbrot, magerer Braten, Hering, gebratenes Steak, Erbsen, Schnittbohnen, Rauchfleisch, Linsen
- 6 - 7h: Gurkensalat, Pommes, Karpfen, Pilze, Speck, geräucherter Lachs, Thunfisch in Öl, Speck
- >8h: sehr fettes Fleisch, insbesondere geräuchertes (z.B. Schweinshaxe, Gänsebraten), Ölsardinen, Räucheraal, aber auch Grünkohl

# Helfen die Fachinformationen?



# Mit Capecitabin

## Indikation:

1. Kolon-CA
2. Magen-CA
3. Mamma-CA

## Dosierung:

- 2 x 1250 mg/m<sup>2</sup> d<sub>1-14</sub>  
Monotherapie **1-3**
- 2 x 1250 mg/m<sup>2</sup> d<sub>1-14</sub>  
Kombinationstherapie **2**
- 2 x 800 – 1000 mg/m<sup>2</sup> d<sub>1-14</sub>  
Kombinationstherapie **1+2**

- Patient muss unterwiesen werden zu stückeln  
– 150 mg + (300 mg) + 500 mg Tbl.
- UND auch zu pausieren!

## Einnahmeempfehlung (lt. FI):

- 1) ½ h nach den Mahlzeiten
- 2) Mit der Mahlzeit

*In sämtlichen klinischen Studien wurden die Patienten angewiesen, Capecitabin innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit einzunehmen.*

*Da die momentanen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten auf der Einnahme **mit** Nahrung basieren, wird die Einnahme von Capecitabin mit Nahrung empfohlen.*

*Eine Einnahme zusammen mit Nahrung verringert die Resorptionsrate von Capecitabin*

# Mit oder ohne Nahrung?

Einnahme mit der Nahrung	Einnahme ohne Nahrung	Egal
Alectinib	Afatinib	Abemaciclib
Alpelisib	Asciminib	Acalabrutinib
Bosutinib	Avapritinib	Adagrasib
Ceritinib	Cabozantinib	Axitinib
Ibrutinib	Dabrafenib	Binimetinib
Imatinib	Erlotinib (BV+)	Brigatinib
Midostaurin	Infigratinib	Capmatinib
Neratinib	Lapatinib (BV+)	Cobimetinib
Nintedanib (BVn = 4,69%)	Nilotinib (BV+)	Crizotinib
Palbociclib (Hartkps)	Pazopanib (BV+)	Dacomitinib
Regorafenib mit (fettarmem Frühstück)	Pexidartinib (BV+)	Dasatinib
Tepotinib (zur Red. bis T <sub>max</sub> )	Pralsetinib (BV+)	Duvelisib
Umbralisib	Selumetinib	Encorafenib
	Sorafenib	Entrectinib
	Trametinib	Erdaftinib
		Everolimus
		Futibatinib
		Gefitinib
		Gilteritinib
		Idelalisib
		Larotrectinib
		Lenvatinib
		Lorlatinib
		Mitociclinib
		Minimetinib
		Onvanserinib
		Ponatinib
		Ribociclib
		Ripretinib
		Selpercatinib
		Sunitinib
		Tivozanib
		Tucatinib
		Vandetanib
		Vemurafenib
		Zanubrutinib
	Sonstige (Enzym-) Inhibitoren	
Venetoclax	Ixazomib	Enasidenib
	Olaparib Kps (BV+)	Glasdegib
	Olutasidenib	Ivosidenib
	Sonidegib	Niraparib
		Olaparib Tbl
		Panobinostat
		Rucaparib
		Selinexor
		Sotorasib
		Talazoparib
		Tazemetostat
		Vismodegib

Stand: 03/2023

<https://www. orale-krebstherapie.de/fuer-fachkreise/beratungstools/>

# Orale Krebstherapie

Für Fachkreise

Für Patienten & Angehörige

Über uns

Oralia-Datenbank

Oralia-Newsletter

Veranstaltungen

**Beratungstools**

Informationsquellen

SIG (Special Interest Group) Oralia

Aktuelles

## Beratungstools

Patienteninformation- Umgang mit oralen Zytostatika im häuslichen Bereich >

Übersicht zu oralen Krebsmedikamenten mit moderatem bis hoch-emetogenem Risiko >

**Übersicht zu Einnahmezeitpunkten Oraler Krebsmedikamente >**

Übersicht zu problembehafteten Kombinationen von oralen Zytostatika und ausgewähltem Obst (z.B. Grapefruit, Klementinen...) >



# Womit wird am besten eingenommen?

- (Weiches Leitungs-)Wasser
- In ausreichender Menge
  - Min. 100 ml
- Und hinreichend großen Schlucken!
  - D. h. >> 10 ml/Schluck

# Körperhaltung und Schluckvolumen

- Testtablette mit 12,5 mm Durchmesser, BaSO<sub>4</sub>
- Rückenlage

Trinkvolumen Wasser [ml]	Hängen gebliebene Tabletten [%]
0	91
15	61
30	44
60	30
100	18

Gallo et al. Gastrointest. Endosc. 1996; 44: 181-184.

Weitere „physikalische“ Interaktionen

**MAGEN PH**



# Einfluss des Magen-pH auf die Absorption

- Ceritinib
  - Crizotinib
  - Dasatinib
  - Erlotinib
  - Gefitinib
  - Lapatinib
  - Nilotinib
  - Palbociclib (nPPI<sub>62/80</sub>)
  - Pazopanib
  - Ribociclib
  - Sorafenib
  - Und weitere!
- Haben eine pH-abhängige Löslichkeit.
  - Bei steigendem pH (> 5) sinkt die Bioverfügbarkeit auf fragwürdige Größe
    - [Van Leeuwen et al. Lancet Oncol 2014; 15: e315-326](#)
    - [Budha et al. Clin Pharmacol Ther. 2012 Aug; 92\(2\): 203-13](#)
    - [Div. FI & FPI](#)
  - **CAVE: PPI H2B ARA**
    - Omeprazol Cimetidin NaHCO<sub>3</sub>
    - Esomeprazol Ranitidin Al-Mg-Salze
    - Pantoprazol Famotidin
    - Lansoprazol
    - Rabeprazol
  - Wissen Sie davon?

# nmKI + PPI – Realitätsbezug?

Original Article

## The Concomitant Use of Tyrosine Kinase Inhibitors and Proton Pump Inhibitors: Prevalence, Predictors, and Impact on Survival and Discontinuation of Therapy in Older Adults With Cancer

Manvi Sharma, RPh, MBA, PhD <sup>1</sup>; Holly M. Holmes, MD, MS, AGSF<sup>2,3</sup>; Hemalkumar B. Mehta, PhD<sup>3,4</sup>; Hua Chen, MD, PhD<sup>3</sup>; Rajender R. Aparasu, PhD, FAPhA<sup>3</sup>; Ya-Chen T. Shih, PhD<sup>5</sup>; Sharon H. Giordano, MD, MPH, FASCO<sup>5</sup>; and Michael L. Johnson, PhD<sup>3</sup>

- Um 16 % erhöhtes Sterberisiko

### *Study Design and Population*

The inclusion criteria for the study were as follows: age  $\geq 66$  years; at least 1 claim for  $\geq 7$  days of any 1 of the following TKIs: erlotinib, sunitinib, imatinib, dasatinib, lapatinib, sorafenib, or nilotinib between July 1, 2007 and

The 16% increased risk of death in the overall cohort, which consisted of patients who were receiving different TKIs indicated for different cancers, indicates that there may be a drug-class effect, possibly because of the reduced absorption of TKIs in the presence of PPIs. TKIs

**Weitere sicherheitsrelevante INTERAKTIONEN  
IN ABHÄNGIGKEIT VOM LEBENSSTIL...**

# Clinical Pharmacology & Therapeutics 1997

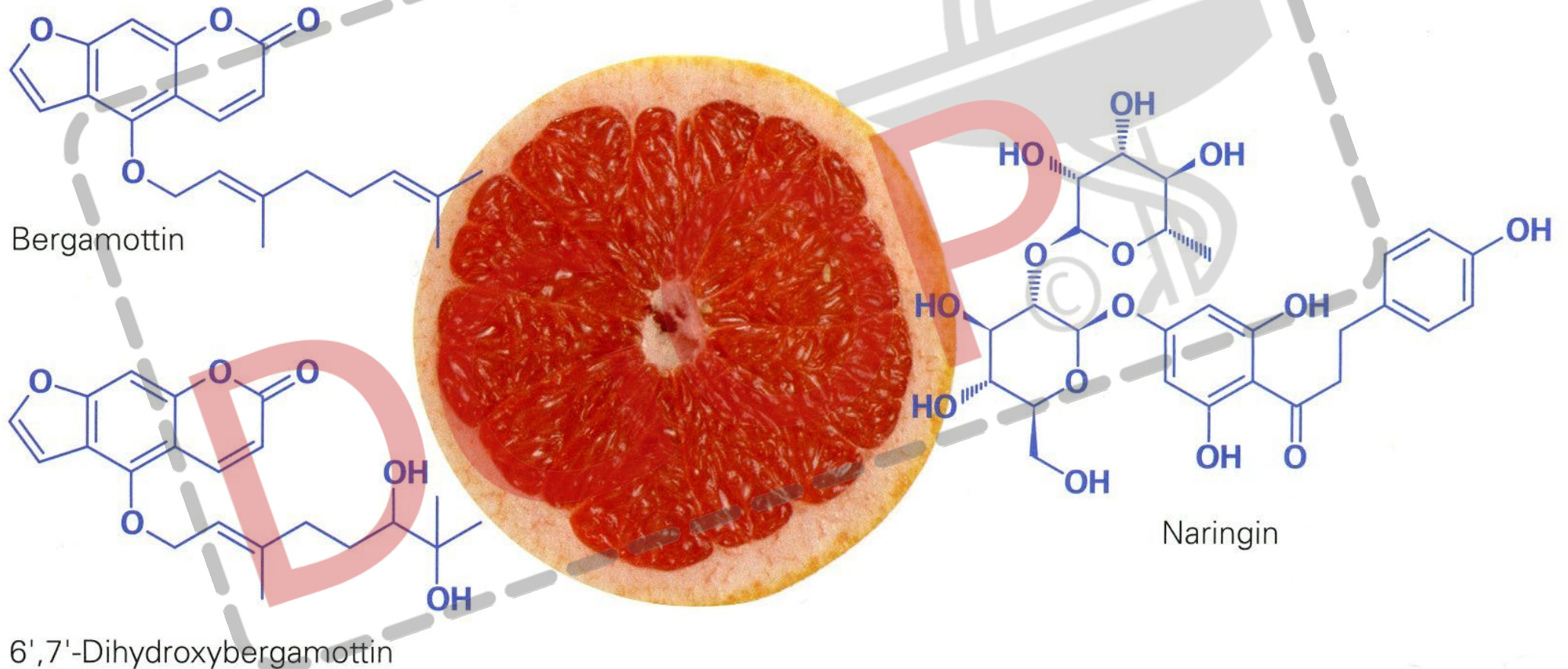
## DER Präzidenzfall

- 29 jähriger Mann aus Michigan
- Allergische Rhinitis
- Seit 1 Jahr 2 x tgl. Terfenadin
- September
  - 2 Gläser Grapefruitsaft getrunken
  - Unwohlsein beim Rasenmähen
  - Kollabiert im Hauseingang und stirbt
  - Obduktion: abnormal hohe Terfenadinspiegel, Todesursache: Herzrhythmusstörungen
    - [Spence JD. Drug interactions with grapefruit: whose responsibility is it to warn the public? \*Clin Pharmacol Ther\* 1997;61:395-400.](#)

# Grapefruit-Saft


Quelle für zahlreiche Arzneimittel-Wechselwirkungen

(Verantwortliche Inhaltsstoffe: Naringin, Bergamottin, 6',7'-dihydroxybergamottin)





# Mögliche Effekte von Grapefruitinhaltsstoffen auf orale Medikamente

1. Enzymhemmung während des 1<sup>st</sup>-Pass  
in der Darmwand
  - Folge: Überdosierung 
    - Beispiel: CSE-Hemmer

# Mögliche Effekte von Grapefruitinhaltsstoffen auf orale Medikamente

- Mechanismus-basierte **IRREVERSIBLE** Hemmung von CYP3A4 **in der Darmwand**
- Langfristige Hemmung auch nach Einmalgabe
- Normalaktivität nach de-novo Synthese von CYP3A4
- Re-Synthese-Halbwertszeiten: 44-144 h
  - Khojasteh et al. Drug Metabolism and Pharmacokinetics Quick Guide. Springer Verlag 2011

# Grapefruit-suzzeptile Arzneistoffe

## MERKE:

BV sehr gering < 10%, gering 10% - 30 %, mittel 30% - 70%, hoch > 70%

Je *niedriger* die Bioverfügbarkeit (BV) umso stärker der Inhibitoreffekt!

(z.B. Simvastatin, Nisoldipin BV < 5%)

# Grapefruit-suzzeptile Arzneistoffe

## MERKE:

BV sehr gering < 10%, gering 10% - 30 %, mittel 30% - 70%, hoch > 70%

Arzneistoff	Orale Bioverfügbarkeit*	Unerwünschte Wirkungen (dosisabhängig)	Interaktionsrisiko
<b>Zytostatika/Onkologika</b>			
Crizotinib, Nilotinib	mittel	TdP-Arrhythmie, Knochenmarktoxizität	hoch
Erlotinib	mittel	Knochenmarktoxizität	hoch
Everolimus	gering	Knochenmark-, Nierentoxizität	hoch
Lapatinib, Pazopanib	„unvollständig“	TdP-Arrhythmie, Knochenmarktoxizität	hoch
Dasatinib, Sunitinib, Vandetanib, Venurafenib	unbekannt	TdP-Arrhythmie, Knochenmarktoxizität	hoch

Modifiziert nach

Bailey et al. Grapefruit interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences  
 Can Med Assoc J 2012; DOI: 10.1503/cmaj.120951

# Ibrutinib

- FPI (Full Prescribing Information):
- You should not drink grapefruit juice, eat grapefruit, or eat Seville oranges\* (often used in **marmalades**) while you are taking IMBRUVICA. These products may increase the amount of IMBRUVICA in your blood.

Olaparib dito!

Die Einnahme von IMBRUVICA zusammen mit Grapefruitsaft, der CYP3A4-Inhibitoren enthält, erhöhte bei acht gesunden Probanden die Ibrutinib-Exposition ( $C_{max}$  und AUC) um etwa das 4- bzw. 2-Fache. Während der Behandlung mit IMBRUVICA sollen **Grapefruits und Bitterorangen** vermieden werden, da diese mäßige CYP3A4-Inhibitoren enthalten (siehe Abschnitt 4.2).

# Relevante Lebensmittelinteraktionen **BV+**

- Ibrutinib
  - Grapefruit, Bitterorangen
- Olaparib
  - Grapefruit, Bitterorangen
- Venetoclax
  - Grapefruit, Bitterorangen, Sternfrucht
- Panobinostat
  - Grapefruit, Bitterorangen, Sternfrucht, Granatapfel

FI  
FPI

# Grapefruit et al. Stand 2023-05

Frucht ⇨ INN ↓	Grapefruit	Klementinen / Bitterorangen	Sternfrucht	Granatapfel	Frucht ⇨ INN ↓	Grapefruit	Klementinen / Bitterorangen	Sternfrucht	Granatapfel
Abemaciclib	X				Lorlatinib	X			
Acalabrutinib	X	X			Mobocertinib	X			
Axitinib	X				Neratinib	X			
Bosutinib	X				Nilotinib	X			
Brigatinib	X				Olaparib	X	X (FPI)		
Cabozantinib	X				Palbociclib	X			
Ceritinib	X				Panobinostat	X	X	X	X
Cobimetinib	X (FI)				Pazopanib	X			
Crizotinib	X				Pemigatinib	X			
Encorafenib	X				Pexidartinib	X			
Entrectinib	X				Ponatinib	X			
Everolimus	X (n.u.)				Regorafenib	X			
Futibatinib	X				Ribociclib	X			X
Ibrutinib	X	X			Selumetinib	X			
Infigratinib	X				Sunitinib	X			
Lapatinib	X				Venetoclax	X	X	X	
Larotrectinib	X				Zanubrutinib	X	X		

**Aktualisierungen unter:**

<https://www. orale-krebstherapie.de/fuer-fachkreise/beratungstools/>

# Orale Krebstherapie

Für Fachkreise

Für Patienten & Angehörige

Über uns

Oralia-Datenbank

Oralia-Newsletter

Veranstaltungen

Beratungstools

Informationsquellen

SIG (Special Interest Group) Oralia

Aktuelles

## Beratungstools

Patienteninformation- Umgang mit oralen Zytostatika im häuslichen Bereich >

Übersicht zu oralen Krebsmedikamenten mit moderatem bis hoch-emetogenem Risiko >

Übersicht zu Einnahmezeitpunkten Oraler Krebsmedikamente >

Übersicht zu problembehafteten Kombinationen von oralen Zytostatika und ausgewähltem Obst (z.B. Grapefruit, Klementinen...)



Die dunkle Seite der  
Nahrungsergänzungsmittel

+

der pflanzlichen  
Arzneimittel

Phytopharmaka

# PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL

# Frei verkäufliche Medikamente

- Ohne Rezept – damit ist es ungefährlich
- Pflanzlich..... „*natürlich*“
- Natur ist gesund → i. S. von harmlos
- Natur ist unverletzlich
- Verletzlichkeit der Natur wird vernachlässigt
- Die „*sanfte*“ Medizin statt der harten, brutalen Chemie

# Phytopharmaka

# „Pflanzliches“

## Leberschäden: Phytos als potenzieller Auslöser oder Verstärker



Arzneimittel-induzierte Leberschäden sind keine Seltenheit und können tödlich enden. Das betonte Professor Dr. Christian P. Strassburg vom Universitätsklinikum Bonn am Freitag beim Fortbildungskongress Pharmacon in Meran. Der Hepatologe verwies auf eine Studie aus Schweden, nach welcher 17 Prozent aller Fälle von akutem Leberversagen Arzneimittel-induziert sind. Während in den USA und England die Paracetamol-Toxizität führend sei, spielte in europäischen Analysen neben nicht steroidal Antirheumatika (NSAR) vor allem auch die Gabe der Fixkombination aus Amoxicillin/Clavulansäure eine wichtige Rolle.

«Die Leberschädigung macht bei diesen Präparaten die Clavulansäure», stellte Strassburg klar.

Hepatitis, Cholestase oder Fibrose: Wie der Mediziner informierte, lassen sich praktisch sämtliche Lebererkrankungen auch durch Medikamente hervorrufen. «Die Medikamentenanamnese der vergangenen sechs Monate abzufragen, gehört deshalb immer zum praktischen Vorgehen bei Hepatotoxizität.»

Strassburg unterschied zwischen drei typischen Reaktionsmustern: die direkte (intrinsische) Toxizität sowie die idiosynkratische (nicht vorhersehbare) Toxizität, die mit oder ohne immunallergische Zeichen auftreten kann. Die Diagnose einer direkten Toxizität wie sie zum Beispiel durch Paracetamol ausgelöst wird, sei in der Regel einfacher. Sie tritt prompt ein und ist dosisabhängig. In der Praxis träten aber idiosynkratische Reaktionen häufiger auf. Letztere seien nicht dosisabhängig und nicht im Tierversuch reproduzierbar. Zudem träten sie mit einer Latenz von bis zu 100 Wochen auf.

«Auch Phytotherapeutika wie Schöllkraut und Johanniskraut können idiosynkratische Reaktionen hervorrufen», sagte Strassburg. Zudem betonte er, dass sie oft pharmakokinetische Modulatoren sind, das heißt als Enzyminduktoren oder -hemmer wirken, und so in den Metabolismus anderer Pharmaka eingreifen. Deshalb frage er seine Patienten auch immer, ob und falls ja, welche pflanzlichen Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel sie einnehmen oder im vergangenen Halbjahr eingenommen haben. (ss)

Pharmacon 2018,  
Meran

01.06.2018 | PZ

PHARMAZEUTISCHE  
PZ ZEITUNG DIE ZEITSCHRIFT DER DEUTSCHEN APOTHEKER

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 3 | September 2014

# Neue Erkenntnis aus der Studie

// Medikamentös induzierte Pankreatitis – die Berliner Fall-Kontroll-Surveillance-Studie (FAKOS) //

Wirkstoff(-kombination)	Fälle n (%)	Kontrollen n (%)	OR (95% KI)
Fenofibrat	4 (3,9)	3 (0,4)	12,2 (2,3 – 69,1)
Teufelskralle	3 (2,9)	3 (0,4)	12,0 (1,9 – 74,3)
Baldrian	3 (2,9)	4 (0,5)	10,3 (1,7 – 53,4)
Formoterol + Budesonid	3 (2,9)	4 (0,5)	6,3 (1,1 – 32,1)
Ramipril + Hydrochlorothiazid	6 (5,9)	11 (1,5)	5,8 (1,7 – 18,0)
Lisinopril	4 (3,9)	10 (1,3)	5,4 (1,4 – 17,5)
Azathioprin	9 (8,8)	11 (1,5)	5,1 (1,9 – 13,5)
Mesalazin	7 (6,9)	10 (1,3)	3,3 (1,1 – 9,5)



# Hepatotoxizität von Phytopharmaka und Nahrungs- ergänzungsmitteln

Greuter, Müllhaupt, Stichel internistische praxis 2017; 57: 123–133

**Ideosynkratisch:**  
überempfindlich gegen bestimmte Stoffe und Reize  
<https://www.duden.de/rechtschreibung/ideosynkratisch>

## ■ Einleitung

Pflanzliche Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel (PMN) sind seit Jahrtausenden in Gebrauch und erfreuen sich in jüngerer Zeit wachsender Beliebtheit [1]. Da PMN in den meisten Fällen nicht als eigentliche Medikamente gelten, sind sie frei erhältlich und nicht den restriktiven Regulationen, welche für Arzneimittel gelten, unterworfen. Trotz der sehr limitierten Evidenz für deren Wirksamkeit sind PMN extrem populär, während deren potenzielle Nebenwirkungen ausgeklammert werden. Was natürlich ist, gilt gemeinhin auch als harmlos und wird nicht als Medikament verursacht werden. Weiter kann die Medikamenten-induzierte Leberschädigung in eine toxische und eine ideosynkratische Schädigung unterteilt werden [18]. Während Erstere vorhersehbar und dosisabhängig ist – bekanntestes Beispiel ist die Paracetamolintoxikation – ist Letztere weder vorhersehbar noch abhängig von der Dosis, und dadurch relativ selten. Sie ist in Tierversuchen auch meist

# TCM

- Lebertoxizität traditioneller chinesischer Medizin
- Oft Pyrrolizidinalkaloide
  - Verunreinigungen
  - Verwechslungen

AP&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics

Review article: **herbal hepatotoxicity** – an update on traditional Chinese medicine **preparations**

R. Teschke\*, A. Wolff†, C. Frenzel‡ & J. Schulze§



# TCM

- Besteht nicht nur aus Kräutern....
- Schlangengift
- Getrocknete Polypiden
  - Vorderkörper; frei bewegliche Teile von Moostierchen
  - Oder Skorpionen
    - Quan Xie
  - Oder 1.000-Füßler
    - Wu Gong
- Getrocknete Larven
  - *Bombyx batryticatus* (Seidenraupenspinner)
  - Die mit *Batrytis bassiana* (einem Schimmel) infiziert und getötet wurden

# Lebertoxizität – durch Wechselwirkung?

- Leberenzymmonitoring?
- Es geht **nicht** um vorbestehende Leberfunktionseinschränkungen!
  - Pat. mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen werden meist aus Studien ausgeschlossen bzw. diese in Studien nicht systematisch untersucht
- Es geht um **arzneimittelinduzierte** Lebertoxizität die **überwachungsbedürftig** ist

# Moderne Kinaseinhibitoren und Leberwerte

- Bei vielen neuen Kinaseinhibitoren muss zum Therapiebeginn eine  $\pm$  engmaschige Überwachung der Leberfunktion stattfinden.
  - Exemplarisch: ↗

Vor Einleitung der Behandlung mit Kisqali sollten Leberfunktionstests (LFTs) durchgeführt werden. Nach Behandlungsbeginn sollten **während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen** erneut LFTs durchgeführt werden, danach zu Beginn eines jeden der folgenden 4 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich. Beim Auftreten von Abweichun-

Die Leberfunktion, einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin, sollte vor Behandlungsbeginn und dann **alle 2 Wochen während der ersten 3 Behandlungsmonate** überwacht werden. Danach sollten in regelmäßigen Abständen Kontrollen erfolgen, da die Ereignisse auch nach 3 Monaten auftreten können. Bei Patienten, die Erhöhungen der

Abschnitt 4.8). Die Leberwerte sollten vor Einleitung der Therapie mit Binimetinib und Encorafenib, **während den ersten 6 Behandlungsmonaten mindestens monatlich** und danach entsprechend der klinischen Indikation kontrolliert werden. Sollten sich

# Darf ich abends meinen grünen Tee trinken ?

- Grüner Tee – Hauptinhaltsstoffe
- Coffein (+ weitere Methylxanthine)
- Catechine
  - Epicatechin ein **Flavan-3-ol**, Grundbaustein der Catechin-Gerbstoffe
    - Epicatechin (EC)
    - Epicatechingallat (ECG)
    - Epigallocatechin (EGC)
    - **Epigallocatechingallat (EGCG)**

# Der „Fall“ Hunstein (Amyloidose)

Nicht abwarten sondern Tee trinken?

3 l / Tag!

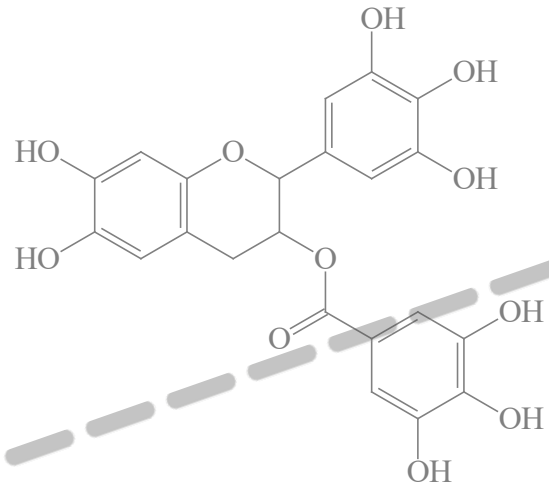
Lambda-Leichtkettenamyloidose seit 2001

Diagnose 2004

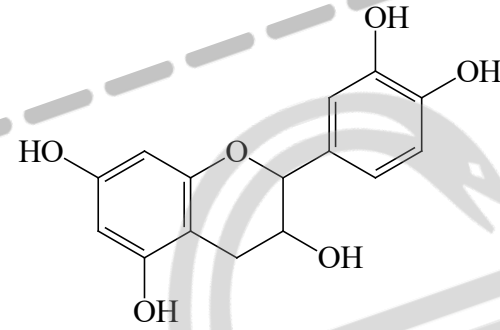
Grüner Tee verbessert die  
Symptome und den AZ  
inkl. myokardialer  
Deformationen

Blood 2007; 110: 2216

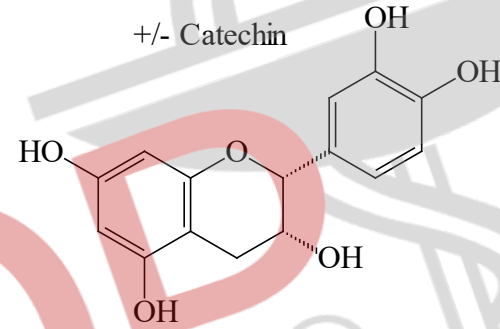
# Polyphenole



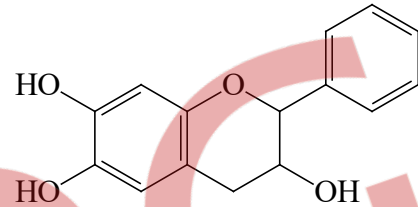
Epigallocatechin-gallat



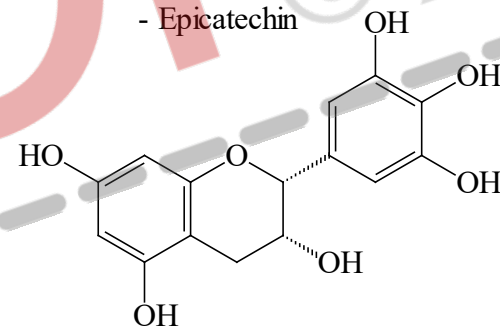
+/- Catechin



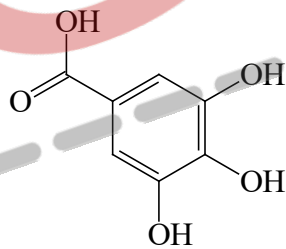
- Epicatechin



Flavan-3-ol



- Epigallocatechin



Gallsäure

# Pflanzliche Gerbstoffe

## (Polyphenole = „Enzymgifte“)

- Pflanzenheilkunde:
  - Adstringierend/blutstillend
    - Wundschutz, Wundheilung
  - Entzündungshemmend
  - Antibakteriell
  - Antiviral
  - Gift neutralisierend
    - Schwermetalle, Alkaloide

**In höherer Dosierung wirken sie jedoch oft selbst schädlich.**

- Langzeitanwendung Leberschäden
- Bei zu hohen Dosen Magenschleimhautentzündung oder Brechreiz
  - [Clin Cancer Res 2003; 9:3312-3319](#)
- Verminderte Resorption basischer Arzneimittel
- NICHT bei Verstopfung, trockenen Ekzemen oder trockenen Schleimhäuten anwenden!

# Polyphenole - Wirkungen

## Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors

- Antioxyda

Encouse B. Golden,<sup>1</sup> Philip Y. Lam,<sup>2</sup> Adel Kardosh,<sup>3</sup> Kevin J. Gaffney,<sup>4</sup> Enrique Cadenas,<sup>2</sup> Stan G. Louie,<sup>5</sup> Nicos A. Petasis,<sup>4</sup> Thomas C. Chen,<sup>1,6</sup> and Axel H. Schönthal<sup>3</sup>

- Teilw

- Wolframphosphorsäure zu blauem Wolframoxid

- Enzymhemmung

- Klassenwirkung der Phenole

- „Krebspräventiv“

- Epigallocatechingallat (EGCG)

- Potentestes antioxidativ wirkendes Catechin
  - Hemmt die schnell-binderen vermittelte Fettsäuresynthese
  - Erhöht die Tyrosinphosphorylierung des Insulinrezeptors
  - Hemmt bestimmte TK-R
    - VEGF-R; [Blood 2004 104: 788-794](#)
  - Verminderte Resorption von Sunitinib
    - [J Mol Med \(Berl\). 2011 Jun;89\(6\):595-602](#)
  - Inaktiviert Bortezomib

- Schützt humane „Aβ“ - Vis Strahlenschäden

- Fördert die Tyrosinphosphorylierung

- Tyrosinsekretase aktivieren

→ Amyloidogenese bei Alzheimer reduziert

[J Biol Chem 2006; 281: 16419-16927](#)

[J Clin Invest 2004;113: 1384-1387](#)

- Kann proapoptotische Signalwege
    - M. Myelom; [Blood 2006 108: 2804-2810](#)
  - Immunsuppressiv(?)
    - [J Allergy Clin Immunol. 2007 Oct 10;](#)
  - Enzymmodulierend (CYP P450)
    - [TOXICOLOGICAL SCIENCES 2003: 76: 262-270](#)

Derzeit noch **ixazomib**  
Nicht gezielt steuerbar!



# In dem Zusammenhang

## How Healthy Is Too Healthy? EU Warns About Green Tea Supplements

By Reuters Staff

SCIENTIFIC OPINION

ej EFSA Journal

efsa

European Food Safety Authority

ADOPTED: 14 March 2018

doi: 10.2903/j.efsa.2018.5239

April 19, 2018

### Scientific opinion on the safety of green tea catechins

BRUSSELS (Reuters) - Taking high doses of supplements containing green tea extracts may be associated with liver damage, according to new research from the European Food Safety Authority (EFSA).

Tea infusions, as used for brewed tea, are still considered safe. Instant tea drinks are also fine as they contain lower levels of the antioxidants naturally present in green tea, Parma-based EFSA said.

Consuming too many of these antioxidants can be harmful, which is why the amount contained in supplements can have a harmful effect on the liver.

Most supplements provide an intake of 5 mg to 1000 mg while tea infusions typically only contain 90 mg to 300 mg, EFSA, which oversees food safety in the European Union, said.

# Red Yeast Rice ≠ Reis

- Fermentationsprodukt aus *Monascus purpureus*
  - Rotschimmelpilz
  - Rot fermentierter Reis; *Xuezhikang*, *Zhibituo* oder *Angkak*
    - Aus gekochtem weißen Reis
- Für medizinische und nicht-medizinische Zwecke seit 900 n. Chr. in China im Einsatz
- Enthält Monacoline
- Monacolin K = Lovastatin! = Inhaltsstoff von Mevinacor<sup>®</sup>
- Als NEM erhältlich, verschreibungsfrei
  - ArmoLIPID<sup>®</sup>
    - 3 mg/Tbl. + Folsäure + Astaxanthin + Q10 +...?

# Worst Case Szenario

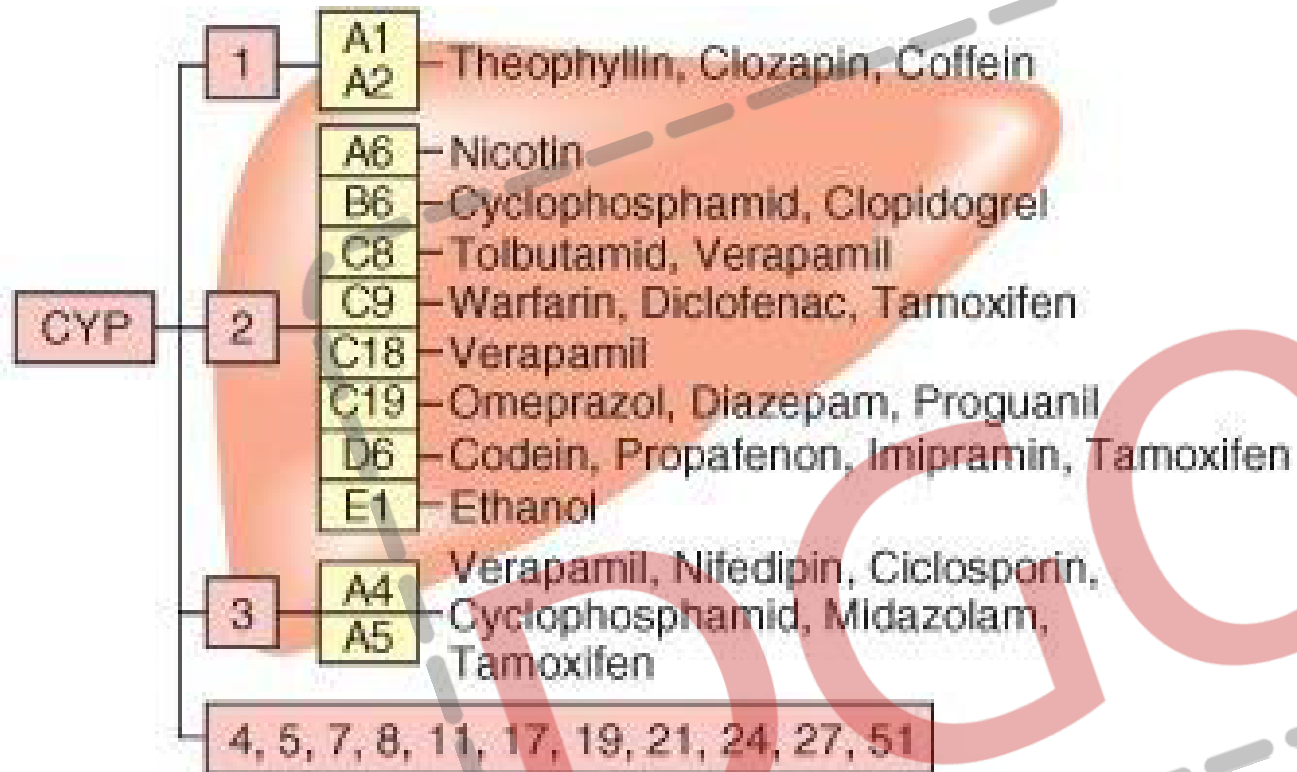
- Patient nimmt Lovastatin
- Und Red Yeast Rice
- Am besten mit Grapefruit(saft)
- Und ein orales Krebsmedikament
- Was denken Sie, wem wird bei **unerwarteten** Nebenwirkungen die „Schuld“ zugeordnet?

Never ending Story

# INTERAKTIONEN

....DA DENKT DOCH JEDER SOFORT:

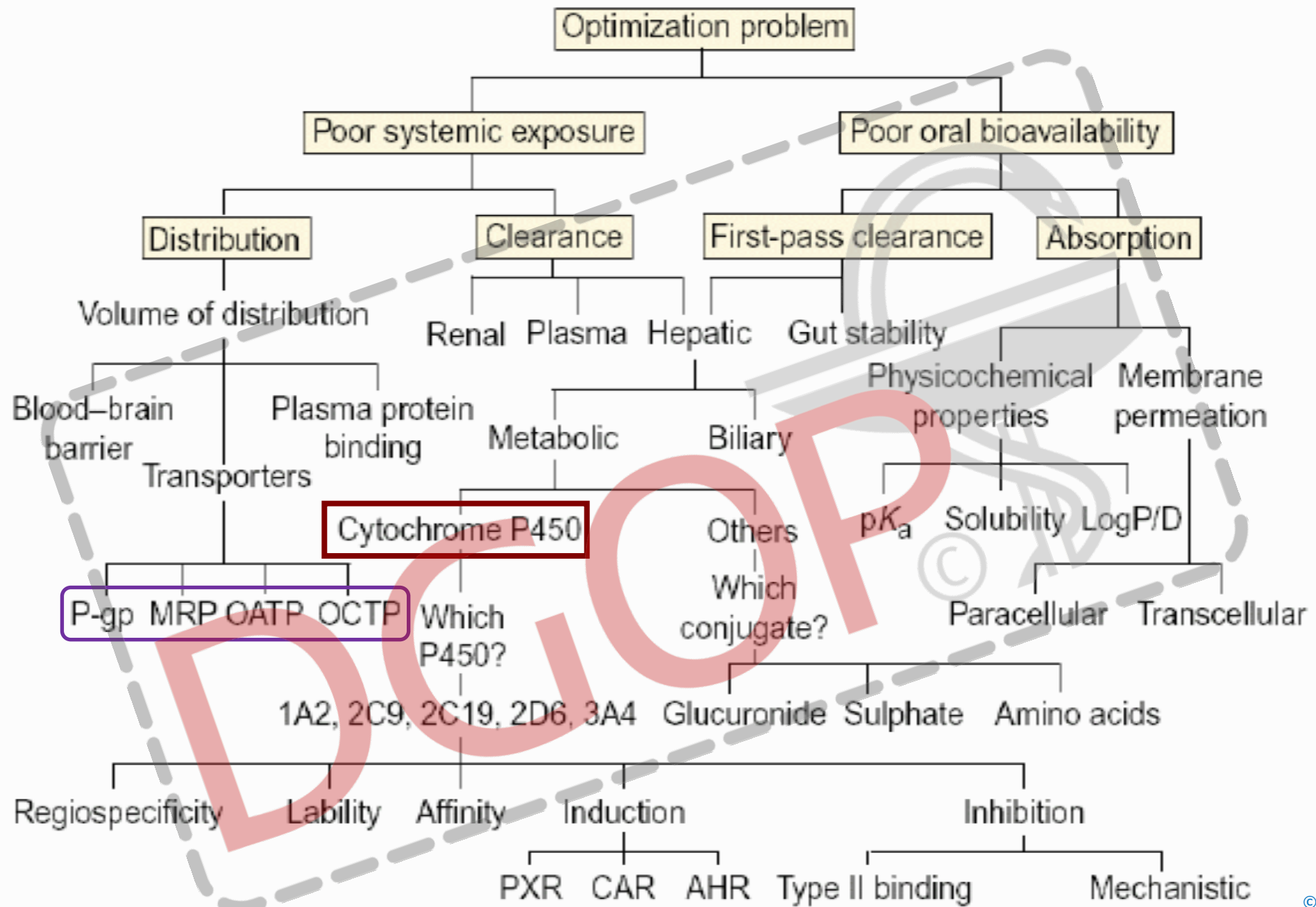
# Hilfe! Cytochrome...



Insgesamt 18 Familien  
und 43 Subfamilien

Arzneimittelstoff-  
wechsel:

18 Isoformen der  
Genfamilien 1,2,3  
sind relevant

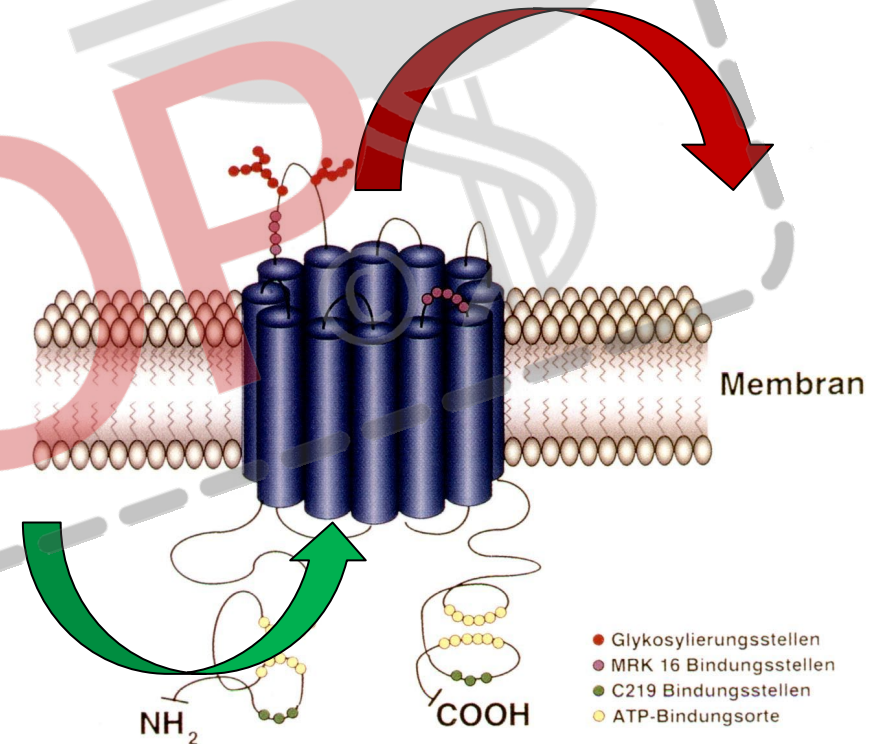


# P-Glykoprotein 170, kurz Pgp170

- P = Permeabilität(s-)
  - Auch Multidrug-Resistance-Protein 1 (MDR1)
- Gehört zur Familie ATP-bindender Enzyme
- Pgp170 als auch weitere Vertreter der Familie sind in der Natur weit verbreitet
  - Säuger
  - Malariaerreger
  - Hefen
- Fungieren als (Entgiftungs-)Effluxpumpe
  - Resistenzmechanismus in der Onkologie

# Pgp170

- Die Funktion von Pgp170 ist die einer „Ausflusspumpe“
  - Im Sinne eines Entgiftungsmechanismus.
- Substrate: oft Naturstoff(derivate)
  - Anthrazykline und Verwandte
  - Vinca-Alkaloide
  - Epipodophyllotoxinderivate
  - Taxane
  - Actinomycin D
- Kann induziert werden
  - In Tumorzellen
  - Im GI-Trakt ⇒ verminderte Resorption





# „Problemkind“ Phytopharmaka ⇔ Johanniskraut

DAZ 13 / 27.03.2014

## Schwanger trotz hormoneller Verhütung?

*Johanniskraut mal wieder unter Verdacht*

Es steht außer Frage, dass ein Johanniskrautextrakt vor allem mit dem CYP3A4-Isoenzym interagiert. Inhaltsstoffe dieses Extraktes induzieren dieses Enzym, das eines der wichtigsten metabolisierenden Enzyme in unserer Leber ist. Daraus folgt, dass Substrate von CYP3A4 bei gleichzeitiger Einnahme eines Johanniskrautextrakt-Präparates ungewöhnlich schnell metabolisiert werden und für eine pharmakologische Wirkung dann nicht mehr zur Verfügung stehen.

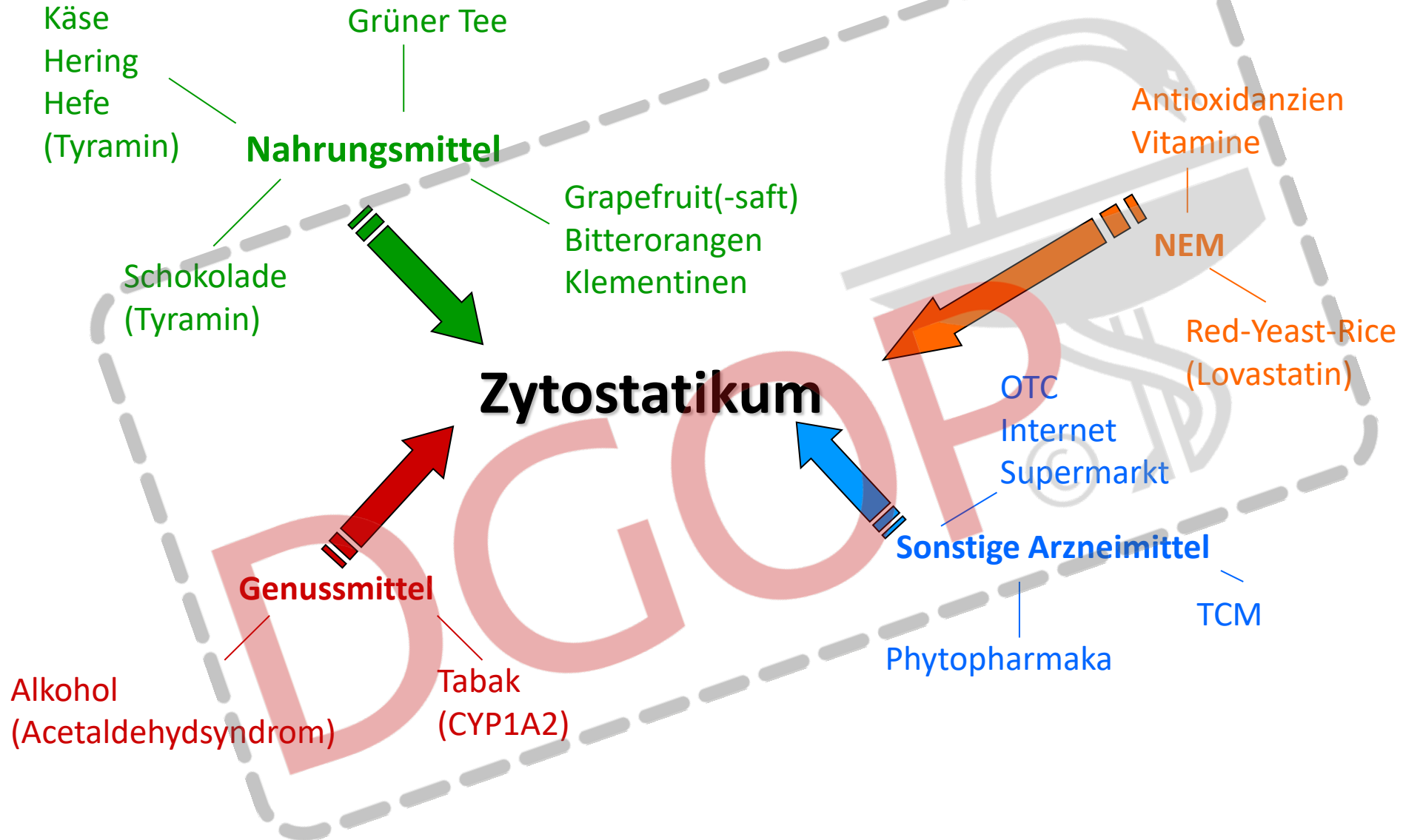
# P-gp-Induktor

# Pgp Substrate – kein Anspruch auf Vollständigkeit

INN	Drug-Transportersubstrat
Abemaciclib	<b>P-gp</b> , BCRP
Acalabrutinib	<b>P-gp</b> , BCRP
Afatinib	BCRP, <b>P-gp</b>
Alectinib	M4-Metabolit: <b>P-gp</b>
Bosutinib	<b>P-gp</b>
Brigatinib	<b>P-gp</b> , BCRP
Cobimetinib	<b>P-gp</b> , UGT2B7
Dabrafrenib	BCRP, <b>P-gp</b>
Erlotinib	<b>P-gp</b>
Everolimus	<b>P-gp</b>
Gefitinib	<b>P-gp</b>
Lapatinib	BCRP, OATP1B1, <b>P-gp</b>
Lenvatinib	<b>P-gp</b> , BCRP
Nilotinib	<b>P-gp</b>
Nintedanib	UGT1A1, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A10, <b>P-gp</b>
Osimertinib	<b>P-gp</b> , BCRP
Pazopanib	BCRP, <b>P-gp</b>
Trametinib	(BSEP), <b>P-gp</b>
Vemurafenib	<b>P-gp</b> , UGT
Ixazomib	<b>P-gp</b> (low-affinity, nicht relevant)
Niraparib	<b>P-gp</b> , BCRP
Olaparib	<b>P-gp</b>
Rucaparib	<b>P-gp</b> , BCRP
Venetoclax	<b>P-gp</b> , BCRP

FI  
FPI

# Lebensstil und andere Störfaktoren



# Lebensstil und andere Störfaktoren

- Es gibt viele Fallstricke
- An die man nicht unbedingt denkt
- Bitte bedenken Sie
  - Was ist der korrekte Einnahmezeitpunkt?
  - Womit?
  - Mit wie viel?
  - Womit nicht?

# Nahrungsergänzungsmittel / Vitamine / Spurenelemente

- Nicht alles, was im Ruf steht „gut“ oder gesund zu sein, ist in jedem Fall förderlich
- Beispiel: die Einnahme von Folsäure/Folinsäure verstärkt die Toxizität von Capecitabin

**bedrohlich**

# Fingerprints Disappear During Capecitabine Therapy

- Risikoreiche Interaktion mit CF
  - Phase II: MTD 2 x 1 g/m<sup>2</sup>/d + 60 mg CF
- **Keine Folate zu Capecitabin**
  - (Multi-)Vitaminpräparate!
    - [Clippe et al. Clin Oncol \(R Coll Radiol\) 2003;15:299-300](#)
- Erhöhte Tox. von Cape in USA wegen „*policies for folate fortification*“
  - *food with folic acid, and requires that all flour, rice, pasta, cornmeal and other grain products are enriched with 140 µg folic acid per 100 g.*
    - [Midgley R, Kerr DJ. Nat Clin Pract Oncol 2009;6:17-24](#)

# Capecitabin und Interaktionen mit Vitaminen/vitaminähnlichen Substanzen

- **Keine Folate zu Capecitabin**
  - (Multi-)Vitaminpräparate!
    - [Clippe et al. Clin Oncol \(R Coll Radiol\) 2003;15:299-300](#)
- **Achtung!** Lebensstil

DGOP

# Nahrungsergänzungsmittel / Vitamine / Spurenelemente

- Nicht alles was im Ruf steht „gut“ oder gesund zu sein ist in jedem Fall förderlich
- Beispiel: die Einnahme von Folsäure/Folinsäure verstärkt die Toxizität von Capecitabin

**bedrohlich**

- Der Tumor profitiert auch von den Vitaminen/Spurenelementen



# Lebensstil und andere Störfaktoren

- Spurenelemente/Mikronährstoffe
  - Sind notwendig und essenziell
  - Heißen so, weil man sie in *niedrigen* Dosen benötigt
  - Viel hilft viel war noch nie richtig
  - Unkontrolliert = ohne Blutspiegelkontrolle können sie **gefährlich** werden
  - Vit. D; i. Allg. o.k.
  - Selen??????

# Vitamin D

- Diverse Publikationen zu besserem Outcome wenn Vit. D „gut“
  - Kolorektal
    - [Zgaga et al. Plasma Vitamin D Concentration Influences Survival Outcome After a Diagnosis of Colorectal Cancer J Clin Oncol. 2014; 32: 2430-2439](#)
  - Mamma
    - [Mohr et al. Meta-analysis of Vitamin D Sufficiency for Improving Survival of Patients with Breast Cancer Anticancer Res. 2014; 34\(3\):1163-1166](#)
  - CLL
    - [Molica et al. Vitamin D insufficiency predicts time to first treatment \(TFT\) in early chronic lymphocytic leukemia \(CLL\) Leuk Res \(2011\), doi:10.1016/j.leukres.2011.10.004](#)
  - NHL
    - [Drake et al. Vitamin D Insufficiency and Prognosis in Non-Hodgkin's Lymphoma J Clin Oncol. 2010; 28: 4191-4198](#)
  - NSCLC
    - [Zhou et al. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels Predict Survival in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. J Clin Oncol 2007; 25: 479-485](#)
- Reduktion von Nebenwirkungen → AI
  - [Rastelli et al. Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms \(AIMSS\): a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial Breast Cancer Res Treat. 2011;129:107-116](#)

# Vitamin D

Aber bitte nicht im Blindflug



Blutspiegel

# Lebensstil und andere Störfaktoren

- Denken Sie dran:

**Man kann sich nicht  
„mit aller Gewalt“  
gesund essen**

- Obwohl es einen Ernährungsstil gibt, der der Gesundheit abträglich ist

# Nicht alles was im Ruf steht gesund zu sein ist auch förderlich



## The dark side of curcumin

Estefanía Burgos-Morón<sup>1</sup>, José Manuel Calderón-Montaño<sup>1</sup>, Javier Salvador<sup>2</sup>, Antonio Robles<sup>3</sup> and Miguel López-Lázaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Seville, Spain

<sup>2</sup>Oncology Unit, Hospital Universitario de Valme, Seville, Spain

<sup>3</sup>Department of Pathology, Hospital Universitario de Valme, Seville, Spain

## Sehverlust unter Selen

### Fallbericht sensibilisiert für Folgen einer Überdosierung

Eine etwa 50-jährige Frau klagte über einen seit zwei Monaten fortschreitenden Sehverlust, der begleitet war von kognitiven Einschränkungen. Sie hatte hoch dosiert Selen zur Stärkung des Immunsystems eingenommen.



## How Healthy Is Too Healthy? EU Warns About Green Tea Supplements

By Reuters Staff

April 19, 2018

SCIENTIFIC OPINION



ADOPTED: 14 March 2018  
doi: 10.2903/j.efsa.2018.5239

### Scientific opinion on the safety of green tea catechins

BRUSSELS (Reuters) - Taking high doses of supplements containing green tea extracts may be associated with liver damage, according to new research from the European Food Safety Authority (EFSA).

Tea infusions, as used for brewed tea, are still considered safe. Instant tea drinks are also fine as they contain lower levels of the antioxidants naturally present in green tea, Parma-based EFSA said.

Consuming too many of these antioxidants can be harmful, which is why the amount contained in supplements can have a harmful effect on the liver.

Most supplements provide an intake of 5 mg to 1000 mg, while tea infusions typically only contain 90 mg to 300 mg, EFSA, which oversees food safety in the European Union, said.

## Herb Tied to 'Remarkable' Number of Liver Cancers in Asia

Megan Brooks

October 25, 2017

Chinese herbal medicines containing aristolochic acids and their derivatives (collectively known as AAs) are widely implicated in hepatocellular carcinoma (HCC) in Taiwan and throughout Asia, a new study shows.

# Deshalb

- Machen Sie keine dichtotome Abfrage: nehmen Sie sonst noch etwas ein?
  - Ja
  - Nein
  - ⇒ „Brown Bag“ Counseling?
  - ⇒ Wie verlässlich ist das?

# Herzlichen Dank fürs Zuhören



[juergen.barth@innere.med.uni-giessen.de](mailto:juergen.barth@innere.med.uni-giessen.de)