

Medicamenteuze interacties tijdens chemotherapie

Apr. Wim Borghys
Apr. Inge Sluys
19/11/2011

Overzicht

- Oncologische patiënt en polyfarmacie
- Fysico-chemische interacties
- Farmacokinetische interacties
- Farmacodynamische interacties
- Interacties met kruiden en voeding
- Besluit

2

Oncologische patiënt en polyfarmacie

- Cytostatica + supportieve therapie (anti-emetica, analgetica,...)
 - + eventuele co-morbiditeit R/ antihypertensiva, cholesterolverlagende middelen...
- => Polyfarmacie
- + vaak oudere populatie: lever – en nierfunctie ↓
 - Metabolisatie ↓ en excretie ↓ => ↑ toxiciteitsrisico
- => oncologische patiënt groot risico op klinisch relevante geneesmiddeleninteracties

3

FYSICO-CHEMISCHE INTERACTIE WAT ?

- Onverenigbaarheid tussen geneesmiddelen en/of verdunningsvloeistoffen, voeding, alcohol, tabak, ...
- ⇒Verandering van fysische / chemische stabiliteit
- ⇒Vorming van afbraakproducten, al dan niet werkzaam of toxisch (belangrijk bij GM met nauwe therapeutisch-toxische marge, vb.cytostatica)

FYSICO-CHEMISCHE INTERACTIE WAT ?

- In vitro of in vivo
- Zichtbaar of niet zichtbaar
 - Neerslag
 - Kleurverandering
- Meer relevant bij IV medicatie : groter risico
- Vaak over het hoofd gezien !

FYSICO-CHEMISCHE INTERACTIE OORZAKEN

- Concentratie : minimaal/maximaal

Maximale verdunning	Minimale verdunning
Etoposide	Venofer

- Temperatuur, licht
vb. Mannitol bij lagere temperatuur

Neerslag mannitol



FYSICO-CHEMISCHE INTERACTIE OORZAKEN

- Gebruik van materialen : PVC

Adsorptie aan PVC zak/trousse	Extractie van DEHP uit PVC
Diazepam, propofol	Etoposide, paclitaxel, ciclosporine

FYSICO-CHEMISCHE INTERACTIE OORZAKEN

- Zuurtegraad (pH)
 - elke stof in oplossing heeft een eigen pH
 - combinatie zuur + alkalisch geeft neerslag
 - ook in vivo : minder geïoniseerd => betere opname (vetoplosbaar)
vb. dasatinib (zuur) niet samen met zuurremmers

FYSICO-CHEMISCHE INTERACTIE OORZAKEN

- Aanwezigheid van ionen
 - Complexvorming => voorkeur voor bepaald verdunningsmiddel

Verdunnen in NaCl	Verdunnen in GLUC
Cisplatin, Augmentin, Diphantoine	Oxaliplatin, Fungizone

- Ook in vivo : meervoudige kationen (Ca^{2+} , Mg^{2+} , ...) in melk, antacida, Ca-supplementen : complexvorming met vb. quinolones, bisfosfonaten

FYSICO-CHEMISCHE INTERACTIE OORZAKEN

- Andere geneesmiddelen
 - Meestal gegevens over combinatie van twee geneesmiddelen : deze informatie moet kritisch worden bekeken vooraleer ze wordt toegepast
 - Invloed van :
 - Concentratie van beide geneesmiddelen
 - Hoe toegediend : zelfde infuus of via zijlijn
 - Contacttijd
 - Loopsnelheid

vb. fluoro-uracil en ondansetron (Zofran^o) via Y-connectie

Ondansetron 0,016 mg/ml + 5-FU 0,8 mg/ml	JA
Ondansetron 1 mg/ml + 5-FU 16 mg/ml	NEEN

FYSICO-CHEMISCHE INTERACTIE GEVOLGEN

Weinig of geen...

↓ Neerslag bij bereiding => opnieuw maken

Relatief ernstig...

↓ Occlusie katheter

Levensbedreigend !

Embool omwille van toegediende klonters

FYSICO-CHEMISCHE INTERACTIE VOORKOMEN

- Geen zuren en alkali combineren
- Zijleiding zo dicht mogelijk bij de patiënt
- Keuze oplos- en verdunningsmiddel
- Visuele controle !
- Zoveel mogelijk gescheiden toedienen
 - Aparte lumina
 - Spoelen tussen twee toedieningen

FYSICO-CHEMISCHE INTERACTIE VOORKOMEN

- Alternatieven :
 - Andere toedieningsweg zoeken : per os, subcutaan, IR
 - Toedieningstijd aanpassen

Bij twijfel : raadpleeg een apotheker !

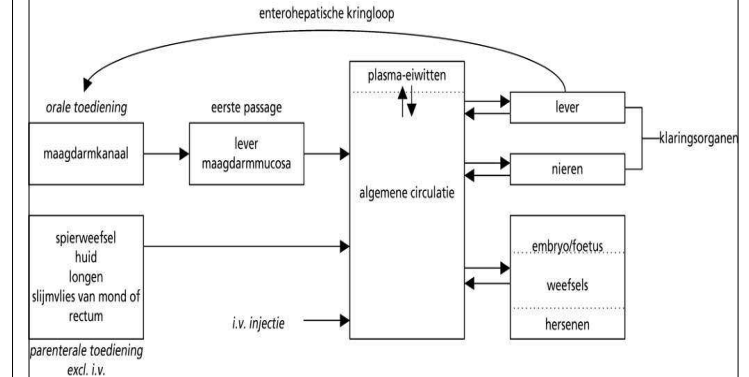
FYSICO-CHEMISCHE INTERACTIE SAMENGEVAT

- Verenigbaarheid = complexe aangelegenheid
- Visuele controle leidingen en infuus
- Spoelen tussen 2 geneesmiddelen
- Y-connectie: zo dicht mogelijk bij patiënt
- Meerdere lumina beschikbaar : gebruik ze !!

FARMACOKINETISCHE INTERACTIES

= wijziging van de **absorptie, distributie, metabolisatie** en/of **excretie** van een geneesmiddel veroorzaakt door een ander geneesmiddel (of door voedsel, tabak of alcohol)

FARMACOKINETIEK



ABSORPTIE

- Gewijzigde opname van een bepaald geneesmiddel t.h.v. het maagdarmkanaal
=> (↓)Risico op therapeutisch falen/(↑) ongewenste effecten
- Ijzer, calcium, magnesium... + Ciproxine®
=> onabsorbeerbaar complex => inname spreiden
- Verandering in maagpH (antacida, omeprazole, Zantac...) => Sporanox®, Sprycel® ... => ↓opname
- Effluxpomp: P-glycoproteïne
 - P-gp inhibitie: verapamil + digoxine => ↑ biologische beschikbaarheid digoxine
- Presystemische metabolisatie thv de darm (CYP3A4)

DISTRIBUTIE

- Verdringing van het ene eiwitgebonden geneesmiddel door een ander geneesmiddel
=> stijging van de vrije fractie = het werkzame deel
 - Men vermoedt dat voor de meeste geneesmiddelen de vrije fractie tijdelijk stijgt, maar door metabolisatie en distributie zal de vrije fractie snel terug dalen tot het oorspronkelijke level
 - Meestal niet klinisch relevant

METABOLISATIE

- Doel: lipofiele stoffen => polaire stoffen (lever)
 - Fase I: oxidatie, reductie, hydrolyse (**CYP450**) => (in)actieve metabolieten
 - Fase II: conjugatie => meestal inactieve metabolieten
- Pro-drug => actief geneesmiddel
- Actief geneesmiddel => (in)actieve metabolieten

METABOLISATIE

- CYP-450 => 6 enzymen van belang voor metabolisatie GM: CYP1A2, 3A4, 2C9, 2C19, 2D6 en 2E1
- Substraat
- Inhibitor/remmer: activiteit van het enzym ↓ => minder afbraak van substraat => toxiciteit tenzij prodrug (=> minder werking)
- Inductor: activiteit van het enzym ↑ => meer afbraak van substraat => onderdosering tenzij prodrug (=> toxiciteit)

CYP3A4

Substraten	Inhibitoren	Inductoren
Bortezomib	Clarithromycine, Erythromycine	Rifadine
TKI's (erlotinib, ...)	Azoles	Sint-Janskruid
Cyclofosfamide/ifosfamide	Diltiazem, Verapamil	Carbamazepine
Aprepitant (Emend®)	Amiodarone
Dexamethasone	Protease-inhibitoren	
Methylprednisolone	Pompelmoessap	
Paclitaxel, docetaxel	Aprepitant (Emend®)	
Vinca-alkaloïden	Imatinib (Glivec®)	
Temsirolimus	
Irinotecan		
Doxorubicin		
Busulfan		
Etoposide		
Statines,		
immuunsuppressiva,....		

METABOLISATIE: voorbeelden

- Purinethol® + Zyloric®
 - Purinethol® wordt door xanthine oxidase omgezet tot inactieve metaboliet (lever, darm)
 - Zyloric® inhibeert XO => ↑ toxiciteit Purinethol (dosisreductie!)
- Nolvadex® + Seroxat®/Prozac®
 - Nolvadex® CYP2D6=> Endoxifen: actieve metaboliet, sterkere anti-oestrogene werking
 - Seroxat® inhibeert CYP2D6 => werking Nolvadex® ↓
- Xeloda® + Marevan®
 - Xeloda® inhibeert de afbraak van Marevan® => INR↑

EXCRETIE

- Minder uitscheiding van het geneesmiddel => risico op opstapeling => ↑ toxiciteitsrisico
 - Methotrexaat (hoge dosis)/Pemetrexed + NSAIDs => blokkering uitscheiding (tubulaire secretie) van methotrexaat => meer kans op nevenwerkingen bv. beenmergonderdrukking
 - Methotrexaat + protonpompinhibitoren (bv. omeprazole) => toxiciteit MTX ↑
 - Methotrexaat meer oplosbaar in basisch dan zuur milieu => hoge dosis MTX + natriumbicarbonaat => preventie neerslag MTX in renale tubuli

25

FARMACODYNAMISCHE INTERACTIES

- (Neven)Effect wordt versterkt (additie, synergisme)
 - Combinatie cytostatica => meer antitumorale activiteit
 - Combinatie geneesmiddelen die het CZS onderdrukken: bv. antidepressiva, benzodiazepines, alcohol,...
- Effect thv doelwitorgaan ↓
 - Vitamin K + orale anticoagulantia => ↓ INR
 - Levodopa (Prolopa®) + Primperan® => dopamine agonist + dopamine antagonist => toename Parkinsonsymptomen

26

INTERACTIES MET KRUIDEN EN VOEDING

- **Sint-Janskruid** (inductor CYP3A4 en PgP) + irinotecan => minder actieve metaboliet => ↓ antitumorale activiteit
- **Pompelmoessap** irreversiebele remming CYP3A4 darmwand (minimale hoeveelheden, tot vele uren na inname!) => ↑ biologische beschikbaarheid TKI's (Glivec®, Iressa®, Sutent®, ...)
- **Groene thee** + Velcade® => chemische inactivering => ↓ antitumorale activiteit
- **1 g Vitamine C/dag** + Velcade® => celdodend effect ↓
- Vetzuren aanwezig in **visoliecapsules** (omega 3 en 6) zouden kankercellen resistent kunnen maken voor vrijwel alle vormen van chemotherapie (UMC Utrecht)

27

INTERACTIES MET KRUIDEN EN VOEDING

- Voedsel + Nexavar® ... => ↓ opname Nexavar® (nuchter innemen!!)
- Voedsel + Tarceva®, Tassigna®, Tyberb®, Votrient®,... => ↑ opname (nuchter innemen!!)

28

BESLUIT

- Oncologische patiënt = risicopatiënt voor interacties
- Een volledig beeld van de thuismedicatie is zeer belangrijk (inclusief kruiden!)



29