

Therapie des Prostatakarzinoms und Arzneimittelinteraktionen (Cytochrom P450)

A. Lunacek

Die zunehmenden Möglichkeiten in der Behandlung des Prostatakarzinoms bringen neben etlichen Vorteilen bei einem großen Anteil des behandelten Patientenkollektives auch die Gefahr von Wechselwirkungen. Das ergibt sich aus der Multimorbidität bei zunehmend älter werdenden Patienten mit einem therapiebedürftigen Prostatakarzinom.

Wechselwirkungen können zu Veränderungen des therapeutischen Effektes von Wirkstoffen und/oder zu unerwünschten Wirkungen führen.

In der Regel nimmt ein 65-jähriger Patient durchschnittlich 5 Medikamente gleichzeitig ein. Die meisten Verordnungen gibt es in der Gruppe der 75–84-Jährigen. Im Durchschnitt nehmen 81-Jährige > 6 Medikamente ein.

Eine österreichische Studie zeigt, dass neu hospitalisierte Patienten (medianes Alter 82 Jahre) zum Zeitpunkt der Aufnahme $7,5 \pm 3,8$ Medikamente einnehmen. Dabei wurden 36 % der verordneten Präparate von den Studienautoren als verzichtbar angesehen und 30 % als inadäquat für alte Menschen.

Bei 10 % waren der Aufnahmegrund die unerwünschten Arzneimittelwirkungen und bei manchen Patienten falsche oder nicht adäquat angepasste Dosierungen, vor allem bei niereninsuffizienten Patienten.

Bei der Einnahme mehrerer Medikamente kann es zu den oben bereits angesprochenen pharmakodynamischen Interaktionen kommen. Darunter versteht man Wechselwirkungen, bei der sich die einzelnen Präparate in ihrer Wirkung beeinflussen. Zum Teil können synergistische und antagonistische Wirkungen von Vorteil sein. Ein Synergismus im Bereich der Schmerztherapie oder Infektbehandlung, der die Wirkung erhöht, ist oftmals von Vorteil. Es können sich aber auch unerwünschte Wirkungen verstärken, wie zum Beispiel eine Hyperkaliämie bei der Kombination von ACE-Hemmern und kaliumsparenden Diuretika.

Als häufigste Ursache für Medikamenteninteraktionen wird die Hemmung des Abbaus von Arzneimitteln angesehen. Dabei kommt es zu einer Phase-I-Oxidation bei mehr als der Hälfte aller Medikamente durch das in der Leber exprimierte Cytochrom P450 (CYP).

Cytochrom P450 ist ein Hämprotein, das vor allem in der Leber synthetisiert wird und von dem es 57 Isoformen gibt. CYPs oxidieren wasserunlösliche Stoffe, die nach der Oxidation leichter ausgeschieden werden können.

Vor allem das Isoenzym CYP3A4 hat ausgeprägte Interaktionen mit Medikamenten, da es ein sehr breites Substratspektrum aufweist.

Daher ist bei der Behandlung des Prostatakarzinoms mit Antiandrogenen, LHRH-Antagonisten, Abirateronacetat, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel darauf zu achten, dass diese ebenfalls Substrate von CYP sind und es damit in Kombination mit CYP-Inhibitoren und -Induktoren zu Wechselwirkungen kommen kann.

■ Antiandrogene

Es kann bei der Verabreichung von nichtsteroidalen Antiandrogenen wie z. B. Bicalutamid (ein CYP-Inhibitor) in Kombination mit Antihistaminika (z. B. Cimetidin) zu einer erhöhten Plasmakonzentration und damit zu einer Zunahme der Nebenwirkungen kommen, ebenso kann die gleichzeitige Verwendung mit Kalziumkanalblockern zu einem ungewollten synergistischen Effekt führen, daher sollte eine Dosisanpassung durchgeführt werden.

Die Therapie mit Bicalutamid mit den Antihistaminika Terfenadin und Astemizol ist kontraindiziert. Zusätzlich gibt es *In-vitro*-Studien, die zeigen, dass Bicalutamid Antikoagulantien vom Cumarintyp aus der Proteinbindung verdrängt und daher die Blutungszeit verlängert. Eine engmaschige Kontrolle der Prothrombinzeit wird empfohlen.

■ Abirateronacetat

Bei der Anwendung von Abirateronacetat zeigen sich vielseitige Wechselwirkungen bei Präparaten unterschiedlichster Wirkungen. So sollten Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital sowie Johanniskraut (CYP3A4-Induktoren) bei der Behandlung mit Abirateronacetat nicht verwendet werden, außer es gibt keine therapeutische Alternative.

Bei der Behandlung mit Antihypertensiva, Antiarrhythmika, Neuroleptika, Antidepressiva und Opioidanalgetika (Metoprolol, Propranolol, Desipramin, Venlafaxin, Haloperidol, Risperidon, Propafenon, Flecainid, Codein, Oxycodon, Tramadol), die durch CYP2D6 metabolisiert werden, sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

■ Enzalutamid

Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor (CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19) und verstärkt die Synthese verschiedener Enzyme. Dadurch kann es bei der gleichzeitigen Verwendung von verschiedenen Präparaten zu einer Wirkungsreduktion oder einem Wirkungsverlust kommen.

Es kann folgende Arzneimittel beeinflussen: Analgetika (z. B. Fentanyl, Tramadol), Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Doxycyclin), Krebsarzneimittel (z. B. Cabazitaxel), Antikoa-

gulanzen (z. B. Acenocoumarol, Warfarin), Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Clonazepam, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure), Antipsychotika (z. B. Haloperidol), Betablocker (z. B. Bisoprolol, Propranolol), Kalziumantagonisten (z. B. Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Verapamil), Herzglykoside (z. B. Digoxin), Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Prednisolon), antivirale HIV-Arzneimittel (z. B. Indinavir, Ritonavir), Hypnotika (z. B. Diazepam, Midazolam, Zolpidem), Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Atorvastatin, Simvastatin), und Schilddrüsenhormone (z. B. Levothyroxin).

■ Cabazitaxel

Auch Cabazitaxel wird über Cytochrom P450 metabolisiert und daher kann es bei der Verwendung von Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin und Voriconazol (starke CYP3A-Inhibitoren) zu einer Erhöhung der Cabazitaxelkonzentration kommen. Deshalb sollte auf eine gleichzeitige Gabe verzichtet werden, wenn dies möglich ist. Analog dazu kommt es bei der gleichzeitigen Verabreichung von den Präparaten Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital (starke CYP3A-Induktoren) und Cabazitaxel zu einem starken Abfall der Konzentration. Auch hier ist an eine Therapiealternative oder Dosisanpassung zu denken.

■ Docetaxel

Beim klassischen Chemotherapeutikum Docetaxel, das über CYP metabolisiert wird, sollte auch bei der gleichzeitigen Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (s. o.) an eine Dosisanpassung gedacht werden.

■ LHRH-Agonisten (z. B. Leuporelinacetat)

Die Therapie mit LHRH-Agonisten weist im Gegensatz zu den aufgezählten Präparaten keine wechselseitigen Abschwächungen oder Potenzierungen der Wirkung auf.

■ Fazit für die Praxis

Aus dieser Darstellung kann man klar erkennen, dass wir mit den CYP-Inhibitoren und -Induktoren täglich in unserer klinischen Praxis zu tun haben und dass ein Großteil der Präparate regelmäßig verordnet wird, auch bei Patienten mit einem Prostatakarzinom, die sich einer Hormonentzugs- oder Chemotherapie unterziehen. Diese potenten Enzyminduktoren können zu einem Verlust oder zu einer ungewollten Verstärkung der Effektivität führen. Um diesen unerwünschten Ereignissen entgegenzuwirken, wird empfohlen, sich vor einer Behandlung eines Prostatakarzinoms einen Überblick über die gleichzeitig vorgeschriebenen Medikamente zu verschaffen. Sinnvoll ist, gegebenenfalls in einem interdisziplinären Konsil, die Polypharmazie der Patienten zu hinterfragen und gegebenenfalls zu modifizieren bzw. zu reduzieren.



Partner der Urologen

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Andreas Lunacek
Urologische Abteilung
Hanusch-Krankenhaus
A-1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30
E-Mail: andreas.lunacek@wgkk.at



TRAA01153, Stand Jänner 2015

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion: Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl, c/o Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Klin. Abt. f. gynäkolog. Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: franz.fischl@meduniwien.ac.at, **Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:** Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810, Internet: www.kup.at/urologie, **Lektorat:** Krause & Pachernegg GmbH, Mag. Stefanie Bachl, **Layout:** Krause & Pachernegg GmbH, Dr. Th. Haunold, H. Manz, **Druck:** Bernsteiner Print Company GmbH A-1220 Wien, Rautenweg 10, **Verlagsort:** A-3003 Gablitz, **Erscheinungsweise:** 4× im Jahr, **Abonnement:** EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-