

INTERAZIONI FARMACI - NUTRIENTI

Nei pazienti oncologici

Luana Ferri

Frascati 5-6 aprile 2014

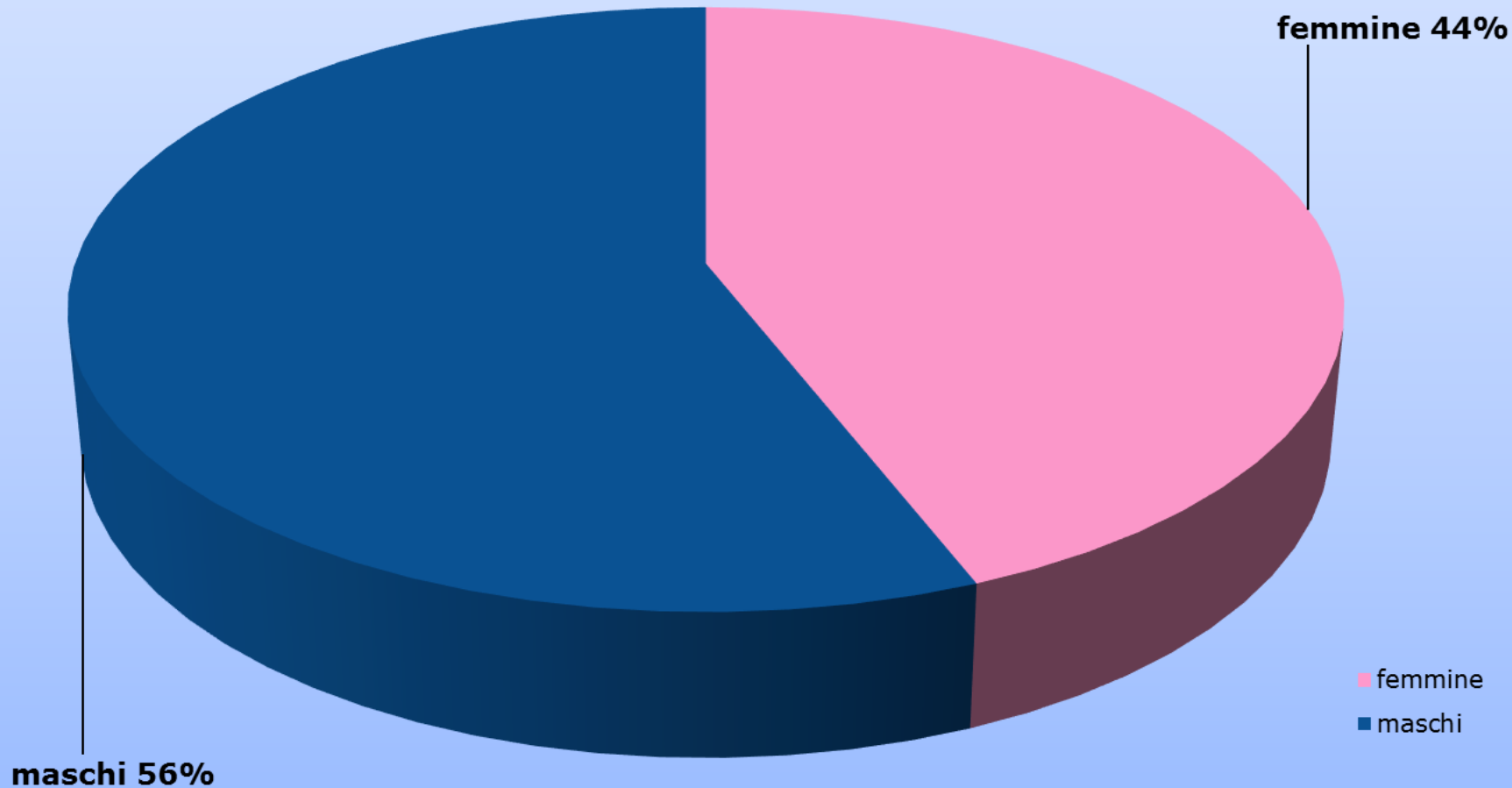
SIMPeSV
Società Italiana di Medicina
di Prevenzione e degli Stili di Vita

FIMG
Federazione Italiana
Medici Generalisti



Incidenza Tumori Maligni nel 2012 in Italia

364.000 nuovi casi



INTERAZIONI FARMACI - NUTRIENTI NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

1. Interazione dello stato nutrizionale del paziente sulla farmacocinetica e farmacodinamica di un farmaco
2. Influenza del farmaco sullo stato nutrizionale generale
3. Influenza del cibo o di specifici nutrienti sulla **biodisponibilità** del farmaco (**riduzione** con possibile diminuzione di efficacia del farmaco, **aumento** con possibile rischio di aumento tossicità ed effetti collaterali)

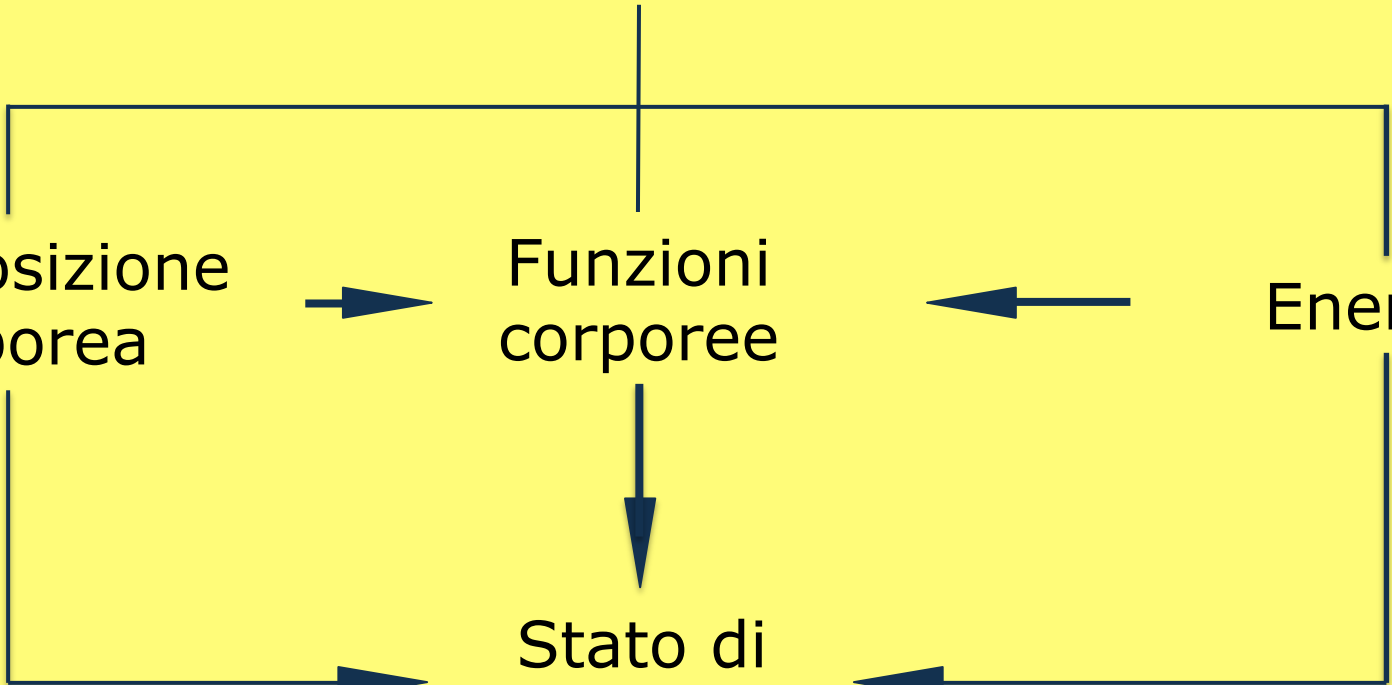
Stato
nutrizionale

Composizione
corporea

Funzioni
corporee

Energia

Stato di
Salute



La malnutrizione

Per malnutrizione si intende una condizione di alterazione funzionale, strutturale e di sviluppo dell'organismo conseguente allo squilibrio tra i fabbisogni, gli introiti e l'utilizzazione dei nutrienti, tale da comportare un eccesso di morbilità e mortalità o un'alterazione della qualità di vita.

Si possono identificare:

- 1. Una malnutrizione per eccesso** (sovranutrizione) : **obesità**
- 2. Una malnutrizione per difetto** (sottonutrizione), di cui si riconoscono:
 - La malnutrizione **tipo marasma** (deficit prevalentemente energetico)
 - La malnutrizione **tipo Kwashiorkor** (deficit prevalentemente proteico)
 - La malnutrizione combinata tipo misto **Kwashiorkor marasmico**

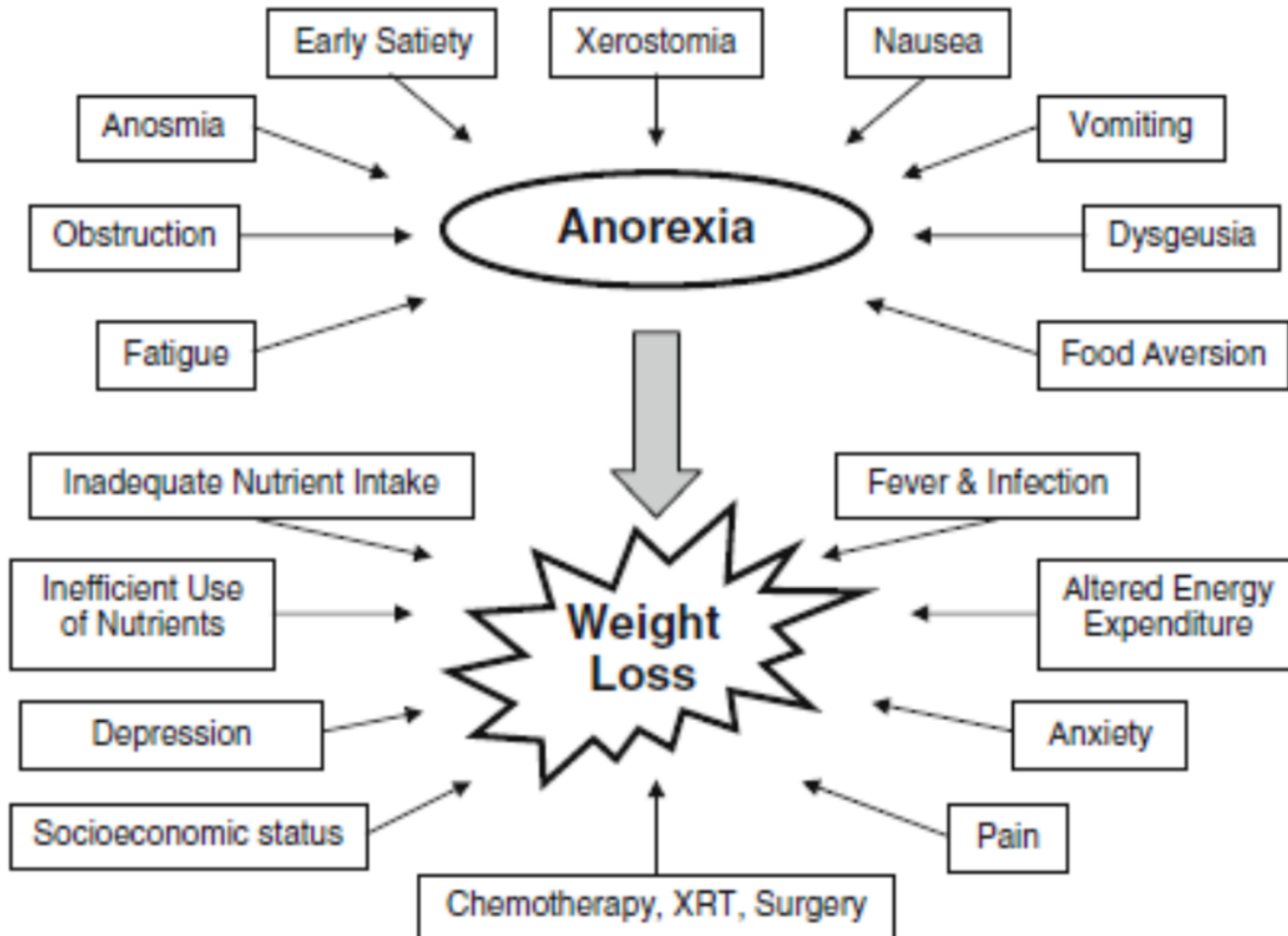
La prevalenza della malnutrizione nel paziente oncologico è legata al tipo di tumore

- **Pancreas** 80-85%
- **Stomaco** 65-85%
- **Testa-collo** 65-75%
- **Esofago** 60-80%
- **Polmone** 45-60%
- **Colon-retto** 30-60%
- **Ginecologici** 15%
- **Urologici** 10%

Le cause della malnutrizione nel paziente neoplastico

- Alterazioni anatomiche del tratto gastrointestinale che interferiscono con i meccanismi della nutrizione
- Ridotto introito alimentare conseguente a fattori psicologici e al dolore
- Effetti collaterali dei trattamenti chirurgici, radio e chemioterapici
- Alterazioni metaboliche e neuroendocrine, causate soprattutto da certi tipi di neoplasia, che caratterizzano la cachessia

FATTORI ASSOCIATI CON LA PERDITA DI PESO NEL CANCRO

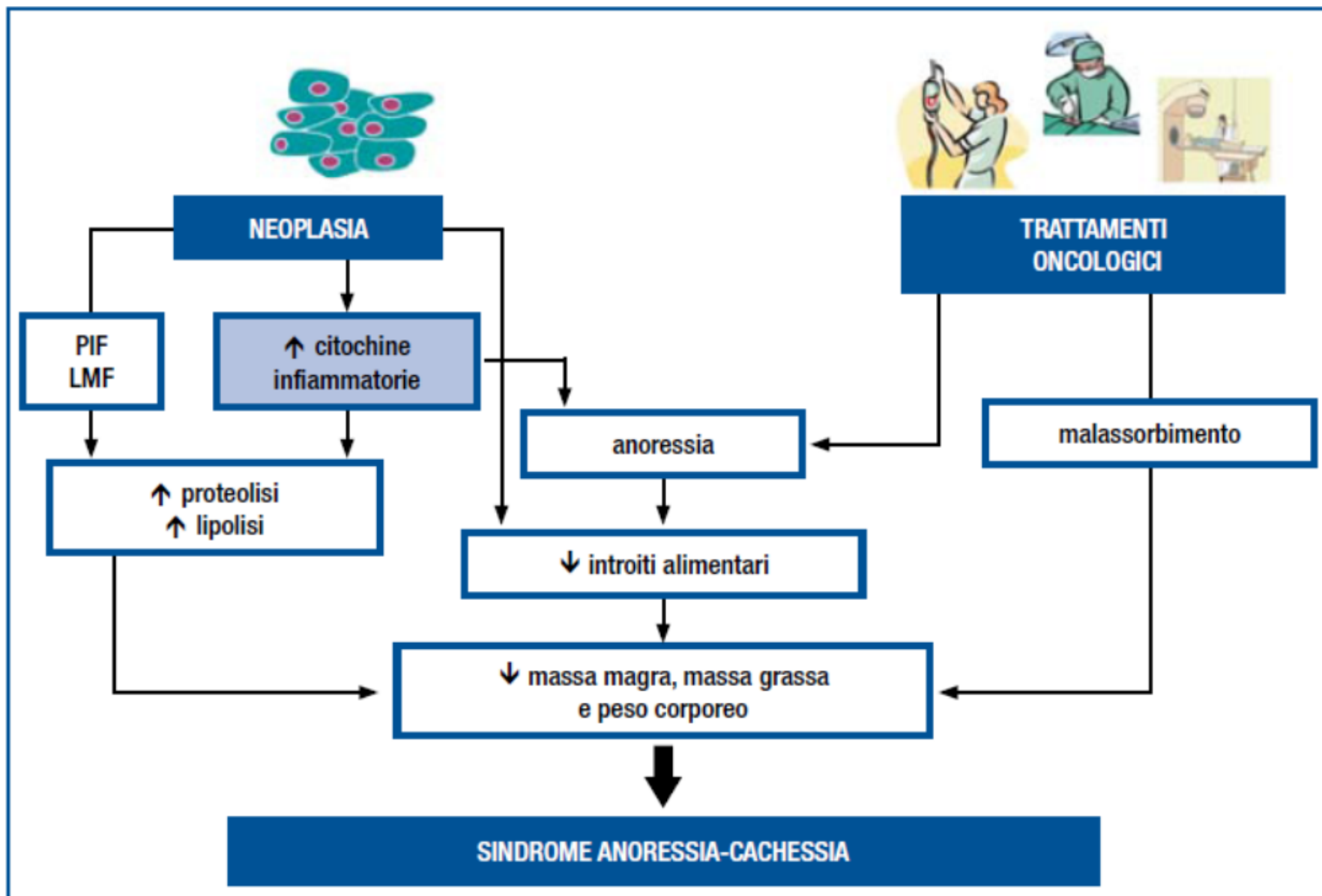


Il rischio nutrizionale nel paziente neoplastico

- La malnutrizione è una malattia nella malattia che provoca autonomamente un declino dello stato funzionale e condiziona una ridotta tolleranza ai trattamenti antitumorali determinando un aumento del rischio di tossicità della chemioterapia e della radioterapia
- Un soggetto malnutrito spesso non riesce a portare a termine i protocolli di trattamento antitumorale pianificati

CACHESSIA NEOPLASTICA

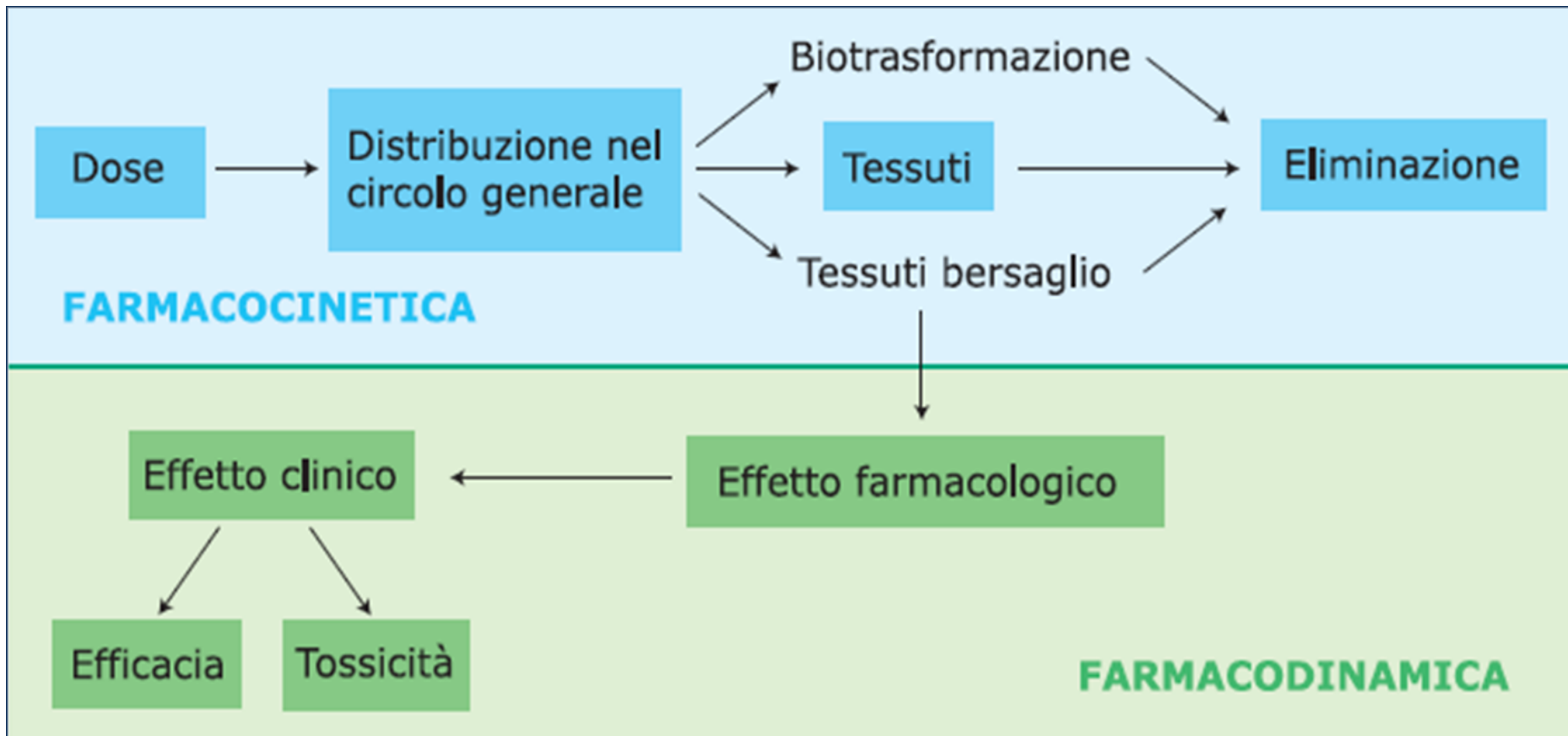
- E' una sindrome paraneoplastica che consegue ad uno **stato infiammatorio generalizzato** dell'organismo che provoca alterazioni metaboliche e neuroendocrine
- In genere si associa agli stadi più avanzati del tumore, ma nel **carcinoma gastrico, polmonare, pancreatico e nelle neoplasie del distretto cefalico insorge molto precocemente**
- Consegue ad **anomalie metaboliche e neuroendocrine** che impediscono un uso efficiente delle sostanze nutritive
- Il **dispendio energetico è aumentato**
- Come **fonte energetica** viene utilizzato non solo il **pannicolo adiposo**, ma anche la **massa magra muscolare** in conseguenza di un marcato catabolismo proteico
- In particolare durante il processo infiammatorio, sia all'interno della massa tumorale che da parte delle cellule del sistema immunitario, viene liberata una serie di **citochine** responsabili delle alterazioni del metabolismo proteico, lipidico e glucidico
- A livello ipotalamico vengono inoltre rilasciati **neurotrasmettitori** responsabili della **anoressia neoplastica**, che, in realtà, più che una mancanza di appetito, è una sazietà precoce.



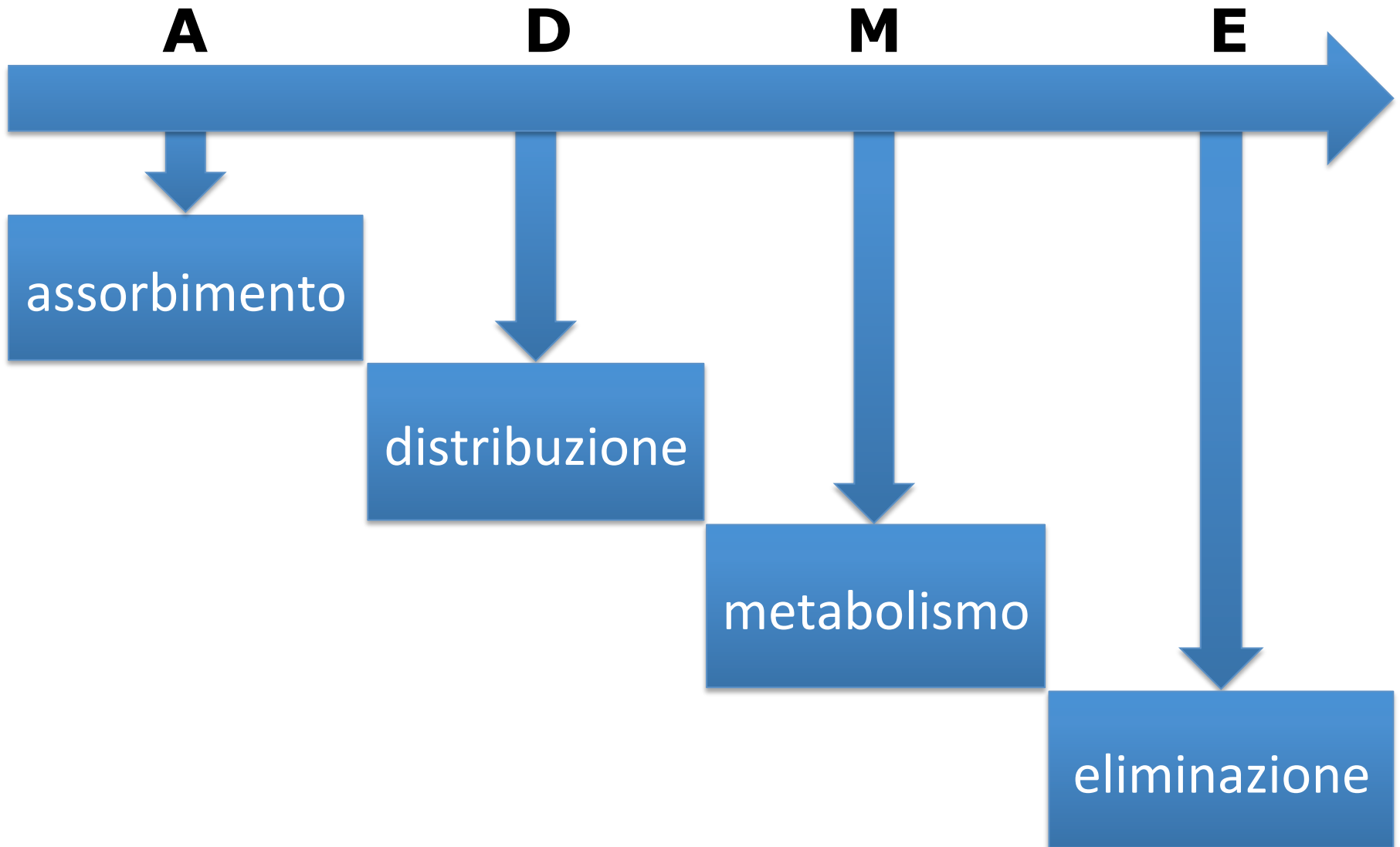
Principali alterazioni metaboliche riscontrate in corso di cachessia neoplastica, condizionanti i parametri farmacocinetici e farmacodinamici

Metabolismo	Effetto
Glucidico	
Turnover del Glucosio	Aumentato
Resistenza all'Insulina	Aumentata
Deposito di Glicogeno	Ridotto
Proteico	
Catabolismo muscolare	Aumentato
Sintesi proteica muscolare	Ridotta
Lipidico	
Attività delle Lipoproteinlipasi	Diminuita
Turnover Acidi Grassi	Aumentato
Depositi lipidici	Ridotti
Basale	Aumentato
Ossidativo	
(associato al citocromo P 450)	Ridotto

Correlazione tra Farmacocinetica e Farmacodinamica



Le quattro fasi della farmacocinetica



Variazione dei Parametri farmacocinetici nel paziente oncologico

Parametro	Modificazioni	Meccanismi patogenetici
Assorbimento gastrointestinale	Diminuito	Diminuita superficie mucosa Diminuzione circolazione splancnica Diminuita motilità gastrica Diminuita secrezione enzimatica
Volume di Distribuzione (Vd)	Diminuito per farmaci liposolubili Aumentato per farmaci idrosolubili	Aumentato contenuto idrico, diminuito contenuto adiposo Ridotta circolazione di proteine plasmatiche Ridotta concentrazione emoglobinica
Metabolismo epatico dei farmaci	Diminuita attivazione e disattivazione di farmaci (fase 1)	Ridotta concentrazione di enzimi correlati al sistema del citocromo P 450 Interazione farmacologica Diminuita circolazione epatica
Escrezione renale	Diminuita	Riduzione del filtrato glomerulare

Common Drug-Induced Alterations in Nutrient Substrate Utilization (24,25)

<i>Nutrient Altered</i>	<i>Interfering Drug(s)</i>
Glucose metabolism - <u>Hyperglycemia</u> , altered insulin sensitivity	<u>Corticosteroids</u> Catecholamines (<i>epinephrine, norepinephrine, dopamine</i>) Megesterol <u>Fluoroquinolones</u> <u>Diuretics</u> Octreotide Tacrolimus
Glucose metabolism - <u>Hypoglycemia</u>	<u>Fluoroquinolones</u> Pentamidine (<i>increased insulin secretion</i>) <u>Octreotide</u> (<i>reduced glucagon secretion</i>) Corticosteroids
Protein metabolism* - <u>Elevated blood urea nitrogen and urinary nitrogen losses, peripheral muscle wasting</u>	Cyclosporine
Fat metabolism - <u>Hypertriglyceridemia</u>	Tacrolimus Propofol

* Elevated BUN may occur from hypovolemia with diuretics and from renal vasoconstriction with amphotericin B or cyclosporine

Common Drug–Electrolyte Interactions in Cancer Patients

<i>Disorder</i>	<i>Interfering Drug(s) and Mechanism of Action</i>
<u>Hypernatremia</u>	Amphotericin B – <i>Nephrogenic diabetes insipidus</i> <u>Lactulose</u> – <i>Fecal water loss from diarrhea</i>
Hyponatremia	Diuretics (<i>loop > thiazide</i>) – <i>Increased renal Na⁺ losses</i> Cisplatin – <i>Renal tubular defect in Na⁺ handling</i> Cyclophosphamide, vincristine, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) – <i>SIADH</i>
<u>Hyperkalemia</u>	Trimethoprim, triamterene, amiloride, pentamidine – <i>Inhibits renal K⁺ secretion</i> <u>Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors</u> – <i>Inhibits ACE and aldosterone</i> Heparin, spironolactone, cyclosporine, tacrolimus – <i>Inhibits aldosterone</i> <u>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)</u> – <i>Decreased renal blood flow</i>
<u>Hypokalemia</u>	Antineoplastics – <i>Tumor lysis syndrome</i> <u>Diuretics</u> (<i>loop > thiazide</i>), amphotericin B, ifosfamide – <i>Increased renal K⁺ losses</i> Corticosteroids (<i>hydrocortisone</i>) – <i>aldosterone-induced K⁺ losses</i> <u>Insulin, dextrose, β-agonists, and sodium bicarbonate</u> – <i>Intracellular shift of K⁺</i> Foscarnet – <i>Unknown mechanism</i>

Common Drug–Electrolyte Interactions in Cancer Patients

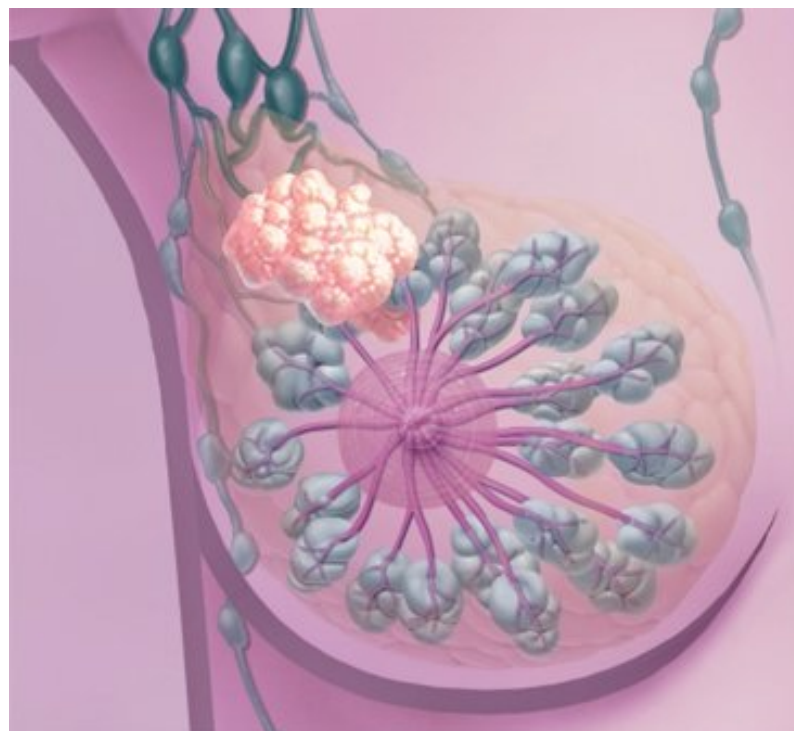
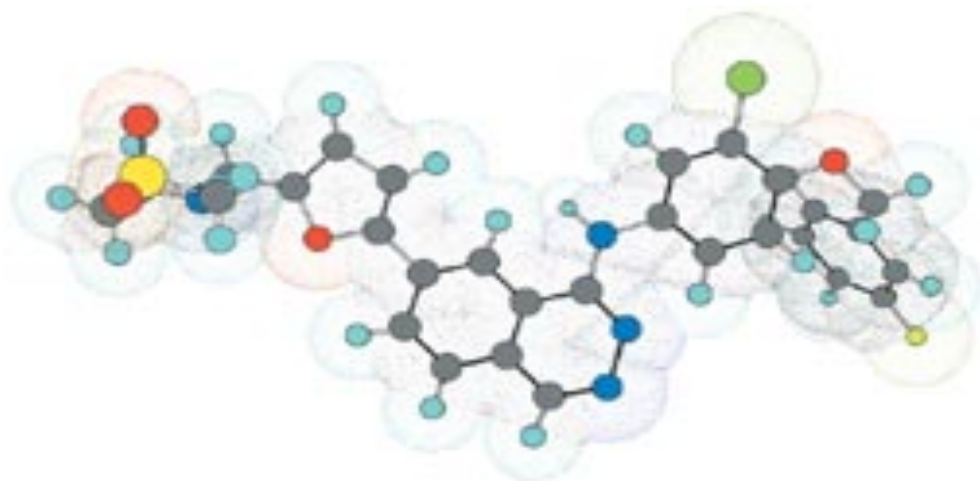
<i>Disorder</i>	<i>Interfering Drug(s) and Mechanism of Action</i>
<u>Hyperphosphatemia</u>	Antineoplastics – <i>Tumor lysis syndrome</i> <u>Phosphate-containing laxatives</u> – <i>Increased PO_4 intake</i>
Hypophosphatemia	Aluminum-containing antacids, sucralfate, Ca^{++} supplements – <i>Increased binding of PO_4</i> Dextrose – <i>Intracellular shift of PO_4</i> Foscarnet – <i>Unknown mechanism</i> Corticosteroids, ifosfamide, cidofovir – <i>Increased renal PO_4 losses</i>
<u>Hypermagnesemia</u>	<u>Magnesium-containing antacids and laxatives</u> – <i>Increased Mg^{++} intake</i>
Hypomagnesemia	Diuretics (<i>loop > thiazide</i>), amphotericin B, cisplatin, carboplatin, cetuximab, cyclosporine, tacrolimus, aminoglycosides – <i>Increased renal Mg^{++} losses</i> Foscarnet – <i>Chelation of Mg^{++}</i>
<u>Hypercalcemia</u>	Thiazide diuretics – <i>Decreased renal Ca^{++} losses</i> <u>Vitamin D</u> – <i>Increased GI Ca^{++} absorption</i>
Hypocalcemia	Loop diuretics, corticosteroids – <i>Increased renal Ca^{++} losses</i> Foscarnet – <i>Chelation of Ca^{++}</i>

SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone

Common Drug-Induced Acid–Base Disorders in Cancer Patients (26–29)

<i>Disorder</i>	<i>Interfering Drug(s) and Mechanism of Action</i>
Metabolic <u>alkalosis</u>	<u>Corticosteroids</u> – <i>Increased renal hydrogen losses and bicarbonate reabsorption, hypokalemia</i> Diuretics (<i>loop > thiazide</i>) – <i>Same as above with hypovolemia</i> Sodium bicarbonate, acetate, and citrate, Lactated Ringer’s – <i>Source of alkali or bicarbonate precursor</i>
Metabolic <u>acidosis</u>	<u>Acetazolamide, ifosfamide</u> – <i>Increased renal bicarbonate losses</i> Amphotericin B, ifosfamide, cidofovir – <i>Renal tubular acidosis (distal and proximal)</i>

Lapatinib (Tykerb)



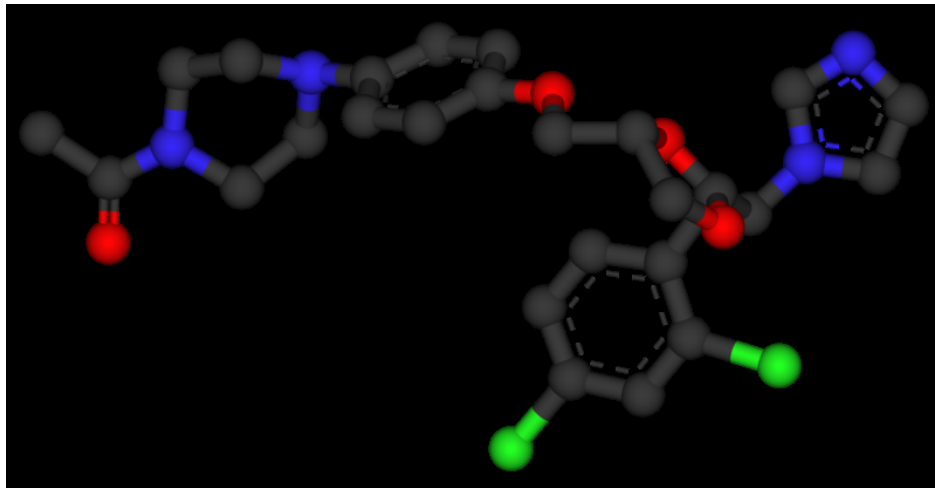
Uno dei farmaci più recenti e promettenti nella terapia del cancro al seno

LAPATINIB

- Assumendo il farmaco a stomaco pieno anziché a digiuno migliora del 40% l'efficacia del farmaco
- Se somministrato con una dieta calibrata ricca di grassi I valori del farmaco erano aumentate del 325%
- Vantaggi per i pazienti grazie alla riduzione della tossicità del farmaco e degli effetti collaterali
- Risparmi del 40% dei costi

- **Effect of food on lapatinib pharmacokinetics.** Messori A. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 20;
- **The value meal: how to save \$1,700 per month or more on lapatinib.** Ratain MJ, Cohen EE. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 10; Epub 2007 Jul 16.
- **The value meal: effect of food on lapatinib bioavailability.** Rahman A, Pazdur R, Wang Y, Huang SM, Lesko I. *J Clin Oncol.* 2007 Nov
- **The value of label recommendations: how to dose lapatinib.** Koch KM, Beelen AP, Ho PT, Roychowdhury DF. *J Clin Oncol.* 2007 Nov

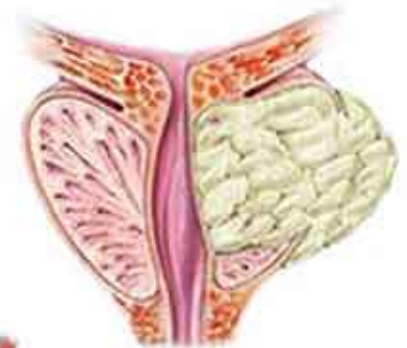
Abiraterone acetato (Zytiga)



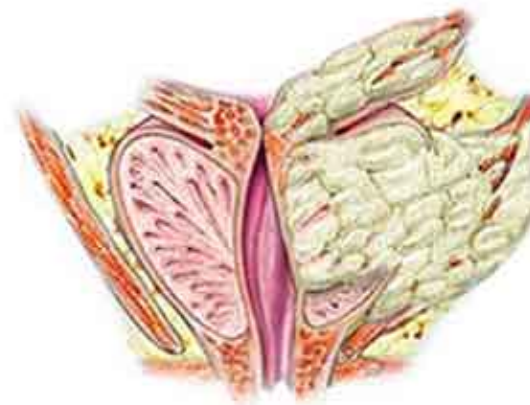
Utilizzato nel cancro della prostata



Stage 2



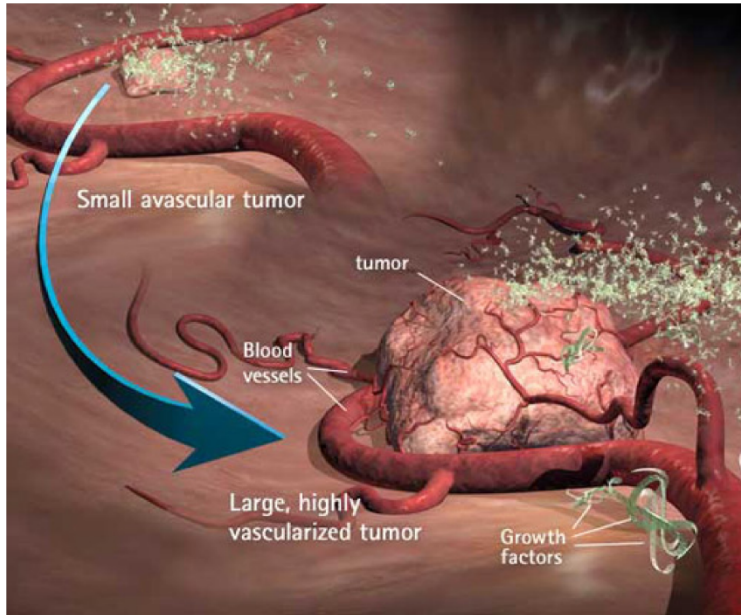
Stage 3



Stage 4



Axitinib (Inlyta)



Angiogenesi ruolo chiave nella progressione di diverse neoplasie

Axitinib: inibitore selettivo dei VEGFR 1,2,3

- 1) Inibizione della vascolarizzazione del tumore
- 2) Inibizione delle cellule endoteliali con inibizione angiogenesi
- 3) Inibizione linfoangiogenesi con blocco della diffusione ai linfonodi regionali



Axitinib in Renal Cell Carcinoma

- The second-generation VEGFR kinase inhibitor axitinib (Inlyta) was approved for the treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of one prior systemic therapy.
- The recommended dose of axitinib is 5 mg twice daily; after 2 weeks, if no serious adverse events have occurred, the dose may be increased to 7 mg and then to 10 mg twice daily in normotensive patients not receiving antihypertensive medication.



Relazione tra Axitinib e cibo

- Si è valutato, su volontari sani, l'effetto del cibo sulla farmacocinetica dell'Axitinib
- E' stato somministrato il farmaco dopo il digiuno notturno, dopo un digiuno di breve periodo, dopo l'assunzione di un pasto regolare, un pasto ricco di grassi, un pasto ad alto contenuto calorico ma moderato di grassi
- Conclusioni: **non vi erano differenze significative nella farmacocinetica dell'Axitinib** nelle differenti condizioni di rapporto con i pasti.

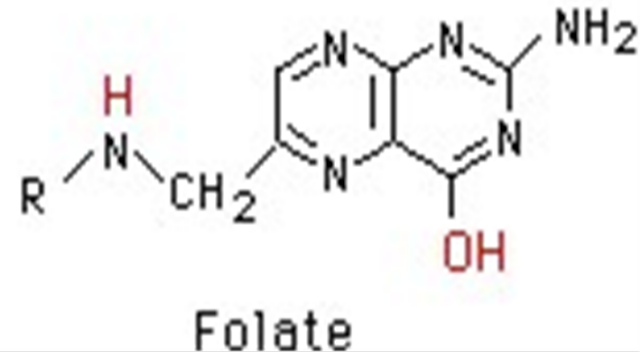
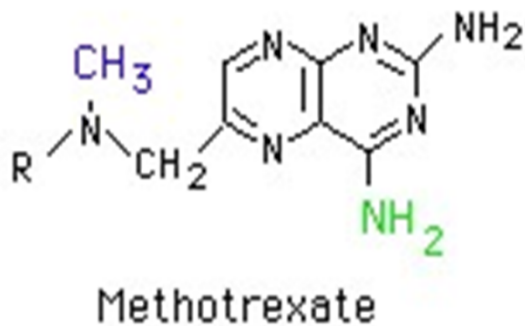
Il farmaco può essere somministrato con o senza cibo.

Evaluation of the effect of food on the pharmacokinetics of axitinib in healthy volunteers

Pithavala YK, Chen Y, Toh M, Selaru P, LaBadie RR, Garrett M, Hee B, Mount J, Ni G, Klamerus KJ, Tortorici MA.
Cancer Chemother Pharmacol. 2012 Jul.

Il Metotrexate

- E' un farmaco antineoplastico usato nel trattamento di leucemie acute e malattie trofoblastiche gestazionali con associate attività antiinfiammatoria ed immunosoppressiva.
- La presenza di **cibo riduce l'assorbimento intestinale** quando il farmaco è somministrato per via orale.
- L'assunzione di acido folico riduce gli effetti tossici del MTX; **l'efficacia del MTX** somministrato per via sistemica può essere **ridotta dalla contemporanea somministrazione di alte dosi di folati.**



Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis.

Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, Bombardier C, Wells GA, Tugwell Cochrane database Syst Rev. 2013 may

Cibi che contengono i folati



Interazione 5-fluoruracile e l-metionina

Dei ricercatori giapponesi hanno condotto uno studio su 14 pazienti affetti da cancro gastrico divisi casualmente in due gruppi: il primo gruppo è stato trattato, per sette giorni prima dell'intervento di gastrectomia, con 5-Fluoruracile ed una dieta parenterale impoverita di l-metionina, l'altro di controllo ha assunto una dieta regolare e 5-Fluoruracile

Dopo l'intervento sono stati analizzati istologicamente i tessuti asportati e si è evidenziata una marcata degenerazione dei tessuti del cancro

Clinical evaluation of anticancer effect of methionine-depleting total parenteral nutrition with 5-fluorouracil and/or mitomycin C].

Goseki N., Maruyama M, Nagai K, Kando F, Endo M, Shimoju K, Wada Y

Synergistic effect of methionine-depleting total parenteral nutrition with 5-fluorouracil on human gastric cancer: a randomized, prospective clinical trial.

Goseki N, Yamazaki S, Shimojyu K, Kando F, Maruyama M, Endo M, Koike M, Takahashi H.

La Procarbazine

Chemioterapico usato principalmente nella terapia del Linfoma di Hodgkin e nel glioblastoma

Possiede la capacità di inibire la MAO, enzima che metabolizza serotonina e catecolamine, portando ad un aumento di questi neurotrasmettitori

Tiramina simpaticomimetico presente in molti cibi

L'effetto IMAO della procarbazine può causare la risposta pressoria alla tiramina in presenza di un alto introito alimentare

Si legge in scheda tecnica: Evitare alcuni alimenti come il formaggio, lievito o estratti di carne baccelli di fave, aringhe in salamoia, salumi salsicce, mortadella, frutta troppo matura, birre analcoliche, birre chiare e vini e altri alimenti che non sono freschi, in particolare se sono stati fermentati, in salamoia, affumicati, 'appesi' o stagionati.

Cibi ricchi di Tiramina



Il miele di acacia



FLAVONOIDI

Crisina
Apigenina
Quercetina

ACIDI FENOLICI

Acido clorogenico
Acido cumarico
Acido gallico



La Crisina

- La Crisina rappresenta il 50% dei metaboliti attivi del miele di Acacia
- E' un potente **inibitore dell'enzima aromatasi**, è un potente antiossidante ed efficace antinfiammatorio
- **Possiede azione proapoptotica** inibente cellule maligne di diversi tipi di cancro
- **Sensibilizza le cellule tumorali** più resistenti all'azione dei farmaci pro- apoptotici di nuova generazione

Composti bioattivi presenti nel miele: azioni e confronto con farmaci nella chemioprevenzione

Pichichero E., Canini A., Centro Ricerche Miele, Dipartimento di Biologia, Università degli Studi Tor Vergata, Roma 2010 Dic

Apigenin sensitizes colon cancer cells to anti-tumor activity of ABT-263.Shao H, Jing K, Mahmoud E, Huang H, Fang X, Yu C. Mol Cancer Ther. 2013 Oct 14.

Chrysin overcomes TRAIL resistance of cancer cells through Mcl-1 downregulation by inhibiting STAT3 phosphorylation

Lirdprapamongkol K, Sakurai H, Abdelhamed S,

The anticancer activity of propolis.Sawicka D, Car H, Borawska MH, Nikliński J. Aprile 2012

La Quercetina



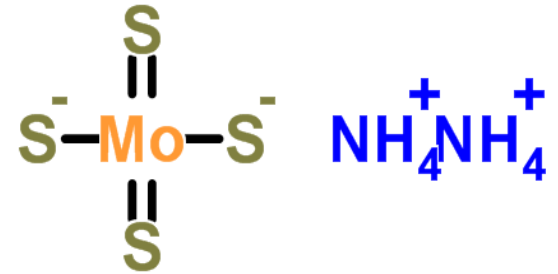
Potenzia l'effetto dei chemioterapici nella leucemia linfatica cronica sensibilizzando le cellule tumorali più resistenti all'azione dei chemioterapici



Quercetin enhances CD95 and TRAIL induced apoptosis in leukemia cell lines, Leukemia, marzo, 2007

Russo M., Nigro P., Rosiello R., D'Arienzo R., Russo G.L

Rame e Tetratiomolibdato



Rame

La riduzione di rame blocca la crescita del tumore inibendo l'angiogenesi

Treatment of metastatic cancer with tetrathiomolybdate, an anticopper, antiangiogenic agent: Phase I study.

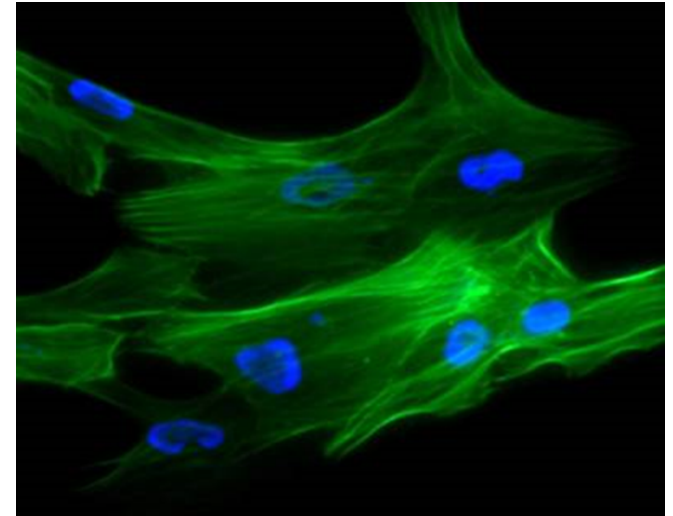
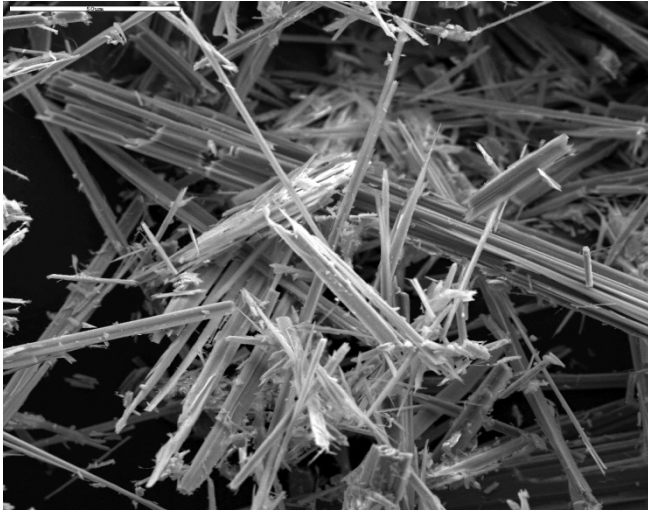
Brewer GJ, Dick RD, Grover DK, LeClaire V, Tseng M, Wicha M, Pienta K, Redman BG, Jahan T, Sondak VK, Strawderman M, LeCarpentier G, Merajver SD. Clin Cancer Res 2000 Jan

Cibi che contengono Rame



NUOVE POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE CONTRO IL MESOTELIOMA

uno studio italiano



- Il mesotelioma è un tumore maligno strettamente correlato all'esposizione all'amianto
- Terapia con combinazione di ascorbato, EGCG (un polifenolo estratto dal the verde) e gemcitabina
- Risulta essere efficace nel contrasto tumorale: forte riduzione della massa ed assenza di metastasi

L'uso del sulforafano e dell'epigallocatechina gallato per vincere la resistenza alla chemioterapia con Cisplatino e con Paclitaxel nel carcinoma ovarico



Sulforafano



Epigallocatechin 3 gallato

Enhancement of Cisplatin-Mediated Apoptosis in Ovarian Cancer Cells through Potentiating G2/M Arrest and p21 Upregulation by Combinatorial Epigallocatechin Gallate and Sulforaphane

Chen H, Landen CN, Li Y, Alvarez RD, Tollefsbol TO. J Oncol. 2013

Epigallocatechin gallate and sulforaphane combination treatment induce apoptosis in paclitaxel-resistant ovarian cancer cells through hTERT and Bcl-2 down-regulation.

Chen H, Landen CN, Li Y, Alvarez RD, Tollefsbol TO. Exp Cell Res. 2013 Mar

Leiterio

Peschiera fuchsiaeefolia



**Pianta originaria del sud America
Dalla quale si estrae la Voacamina**

VOACAMINA

- Alkaloido bisindolico estratto dalla *Peschiera fuchsiaefolia*
- Effetto chemiosensibilizzante su cellule tumorali farmacoresistenti trattate con la Doxorubicina
- Aumenta l'effetto citotossico della Vinblastina su cellule tumorali di natura linfoblastica
- Ha capacità di chemiosensibilizzare le cellule tumorali reagendo con la Pgp
- Induce la morte cellulare per autofagia
- Possibilità di future ed interessanti applicazioni cliniche

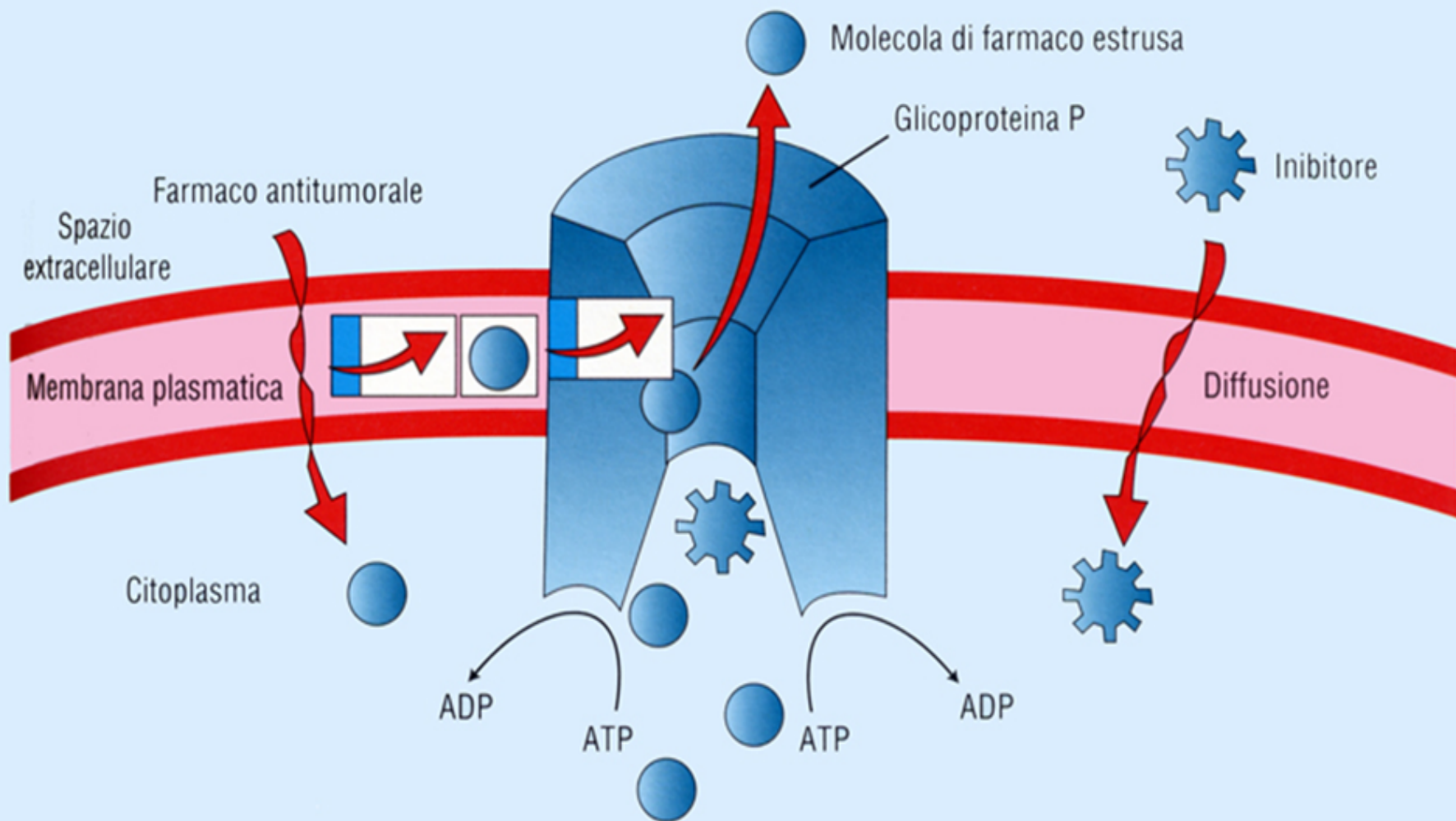
Voacamine, a bisindolic alkaloid from *Peschiera fuchsiaefolia*, enhances the cytotoxic effect of doxorubicin on multidrug-resistant tumor cells.

Meschini S, Marra M, Calcabrini A, Federici E, Galeffi C, Arancia G. *Int. J. Oncol.* 2003

Voacamine, an alkaloid extracted from *Peschiera fuchsiaefolia*, inhibits P-glycoprotein action in multidrug-resistant tumor cells.

Meschini S, Marra M, Condello M, Calcabrini A, Federici E, Dupuis ML, Cianfriglia M, Arancia G. *International Journal of Oncology* 2005.

The plant alkaloid voacamine induces apoptosis-independent autophagic cell death on both sensitive and multidrug resistant human osteosarcoma cells Meschini S, Condello M, Calcabrini A, Marra M, Formisano G, Lista P, De Milito A, Federici E, Arancia G., *Autophagy* 2008;

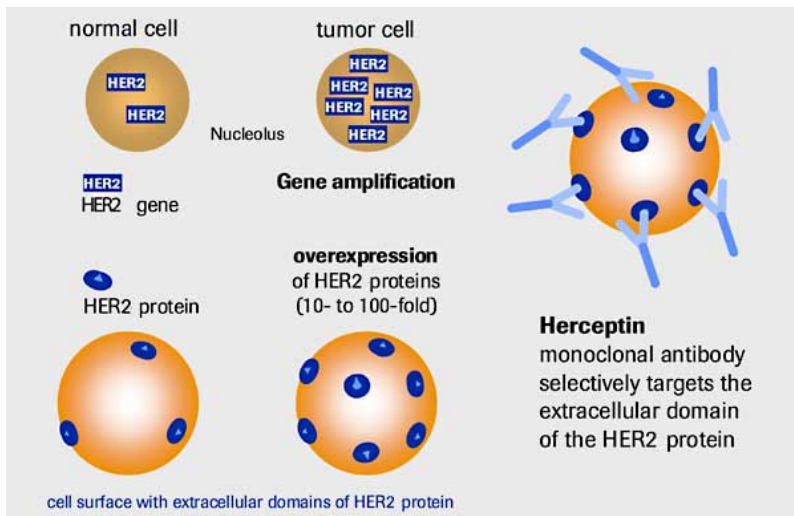


Rappresentazione schematica dell'attività della P-glicoproteina per l'estrusione di chemioterapici.



L'olio di oliva coadiuva l'azione di Herceptin

L'olio di oliva ha azione protettiva sul ca del seno. Infatti è in grado di ridurre l'iperpressione del gene HER2 presente. Questo gene stimola la cellula cancerosa a proliferare. Da un punto di vista terapeutico svolge un'azione sinergica con il trastuzumab (Herceptin), anticorpo monoclonale in grado di interferire con il recettore HER2



Olive oil's bitter principle reverses acquired autoresistance to trastuzumab (Herceptin) in HER2-overexpressing breast cancer cells.
 Menendez JA, Vazquez-Martin A, Colomer R, Brunet J, Carrasco-Pancorbo A, Garcia-Villalba R, Fernandez-Gutierrez A, Segura-Carretero A.
 BMC Cancer. 2007 May

Caffè e tamoxifene per prevenire le recidive di cancro al seno



Studio condotto su circa 600 donne in Svezia

Il tamoxifene e la caffeina sono metabolizzati dagli stessi enzimi CYP 1A2 e CYP2C8

Le donne sottoposte a terapia con Tamoxifene e che avevano un consumo medio alto di tazzine di caffè presentavano meno della metà di recidive





GRAZIE PER L'ATTENZIONE