

Formulierung von Handlungsempfehlungen für Patienten mit Polypharmazie bei Multimorbidität – DGHO

Erläuterungen zur Terminologie:

Darf nicht = laut Fachinformation kontraindiziert

Soll nicht = auf der Grundlage prospektiver klinischer Studien

Sollte nicht = auf der Grundlage retrospektiver klinischer Studien

1. Empfehlung
2. Begründung
3. Management-Hinweis (ggf. Risiko, Ausnahme, etc.)
4. Hinweis für Patienten
5. Referenzen

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit 6-Mercaptopurin im Rahmen einer Erhaltungstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) soll eine Behandlung mit Allopurinol oder Febuxostat aufgrund des erhöhten Risikos einer hämatologischen Toxizität und damit schwerwiegender, potentiell tödlicher Nebenwirkungen durch einen in der Anwendung von 6-Mercaptopurin nicht qualifizierten und nicht erfahrenen Arzt nicht erfolgen.

Begründung:

6-Mercaptopurin wird über verschiedene Mechanismen in der Zelle zum aktiven Wirkstoff umgewandelt. Der systemische Abbau von 6-Mercaptopurin erfolgt unter anderem durch die Xanthinoxidase. Die gleichzeitige Gabe von Hemmstoffen der Xanthinoxidase wie Allopurinol oder Febuxostat kann demzufolge zu einer Akkumulation von Mercaptopurin und einer verstärkten Bildung aktiver Metaboliten führen. Untersuchungen an Patienten mit ALL in kompletter Remission zeigten, dass eine Einnahme von 75 mg/m² 6-Mercaptopurin oral nach einer dreimal täglichen Einnahme von 100 mg Allopurinol über 2 Tage die systemische Verfügbarkeit von 6-Mercaptopurin um 500% erhöhte (Zimm et al. 1983). In einer Analyse des US. FDA Adverse Event Reporting Systems (FAERS) konnte eine Fallserie identifiziert werden, in der die Einnahme von Febuxostat mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zu myelosuppressiven Ereignissen führte. Darunter befand sich ein Patient, der Febuxostat zusammen

mit 6-Mercaptopurin eingenommen hatte (Logan et al. 2020). Dass myelotoxische Ereignisse unter einer Kombination von Azathioprin und Allopurinol auftreten, ist gut dokumentiert (siehe Empfehlung III-2). Da 6-Mercaptopurin durch direkte Umwandlung aus Azathioprin entsteht und die Wirkungsweisen von Allopurinol und Febuxostat vergleichbar sind, ist davon auszugehen, dass es auch unter einer Kombination von 6-Mercaptopurin und Febuxostat zu vergleichbaren myelotoxischen Ereignissen kommt, wenn die Dosis von 6-Mercaptopurin nicht entsprechend reduziert wird.

Management-Hinweis:

Die gleichzeitige Gabe von 6-Mercaptopurin und den Hemmstoffen der Xanthinoxidase Allopurinol und Febuxostat sollte vermieden werden. Ist eine gleichzeitige Gabe zwingend erforderlich, muss die Dosis von Mercaptopurin auf ein Viertel reduziert werden. Dies sollte ausschließlich durch Ärzte erfolgen, die in der Anwendung von 6-Mercaptopurin qualifiziert und erfahren sind.

Hinweis für Patienten:

Die gleichzeitige Einnahme von 6-Mercaptopurin und Allopurinol oder Febuxostat kann zu einer schweren Schädigung des Knochenmarks und der Blutbildung führen und sollte daher vermieden werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Negativ-Hinweis

Bei einer Behandlung mit 5-Fluorouracil oder mit dessen oral verfügbaren Vorstufen Capecitabin und Tegafur im Rahmen eines onkologischen Therapieregimes darf eine gleichzeitige Behandlung mit Brivudin aufgrund des erhöhten Risikos hämatologischer Toxizität und damit schwerwiegender, potentiell tödlicher Nebenwirkungen nicht erfolgen.

5-Fluoruracil wird über verschiedene Mechanismen in aktive Wirkstoffe überführt. Der systemische Abbau erfolgt unter anderem über das Enzym Dihydropyridin-Dehydrogenase (DPD). Das Virostatikum Brivudin ist ein starker Hemmstoff der DPD. Bei einer gleichzeitigen Gabe von Brivudin und Arzneistoffen, die 5-Fluorouracil als Wirkkomponente besitzen, kommt es entsprechend zu einem verzögerten Abbau des 5-Fluorouracil (Keizer et al. 1994) und zu einer gesteigerten Bildung aktiver Metaboliten. Es sind Fälle von lebensbedrohlichen myelotoxischen Ereignissen beschrieben, die auf die Kombination von Brivudin und 5-Fluorouracil-enthaltenden Arzneimitteln im Rahmen von onkologischen Therapieregimen zurück zu führen sind (Tsifi et al. 2019; Baena-Cañada et al. 2010; Rätz Bravo et al. 2009).

Management-Hinweis:

Die gleichzeitige Gabe von 5-Fluorouracil, Capecitabin oder Tegafur und Brivudin ist kontraindiziert. Zwischen dem Ende der Einnahme von Brivudin und dem Beginn einer Therapie mit Fluoropyrimidin enthaltenden Arzneimitteln muss ein Abstand von mindestens vier Wochen eingehalten werden.

Hinweis für Patienten:

Die gleichzeitige Einnahme von 5-Fluorouracil, Capecitabin oder Tegafur mit Brivudin, einem Arzneimittel gegen den Erreger der Gürtelrose, kann zu schweren und lebensbedrohlichen Schädigungen des Knochenmarks und der Blutbildung führen. Daher dürfen diese Arzneistoffe nicht gemeinsam eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Cabozantinib sollte eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die das Risiko für eine Verlängerung der QTc-Zeit und damit für schwerwiegende, potentiell tödliche Herzrhythmusstörungen erhöhen, nicht erfolgen.

Begründung:

In einer retrospektiven Kohortenstudie der Mayo-Klinik, die im Zeitraum zwischen Januar 2005 und Dezember 2018 alle Patienten einschloss, die Tyrosinkinase-Hemmer einnahmen, trat bei 9 von 24 Patienten, die Cabozantinib einnahmen, eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf (27,3%). Bei drei dieser Personen entsprach die QTc-Verlängerung dem Schweregrad 3 (QTc-Intervall > 500 ms oder Verlängerung des QTc-Intervalls > 60 ms). Bei drei weiteren Personen entsprach die QTc-Verlängerung dem Schweregrad 4: eine Person entwickelte eine ventrikuläre Tachykardie, eine weitere litt an einer Torsade de pointes und eine weitere Person verstarb an plötzlichem Herztod (Abu Rmilah et al. 2020).

Management-Hinweis:

Kann nicht auf alternative Arzneistoffe ausgewichen werden, sollten das QTc-Intervall und Serumelektrolyte regelmäßig überwacht werden.

Hinweis für Patienten:

Cabozantinib erhöht das Risiko von gefährlichen Herzrhythmusstörungen. Es soll nicht mit anderen Arzneimitteln kombiniert werden, die ebenfalls derartige Herzrhythmusstörungen oder plötzlichen Herztod verursachen können.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Dasatinib sollte eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die das Risiko für eine Verlängerung der QTc-Zeit und damit für schwerwiegende, potentiell tödliche Herzrhythmusstörungen erhöhen, nicht erfolgen.

Begründung:

In einer retrospektiven Kohortenstudie der Mayo-Klinik, die im Zeitraum zwischen Januar 2005 und Dezember 2018 alle Patienten einschloss, die Tyrosinkinase-Hemmer einnahmen, trat bei 48 von 115 Patienten, die Dasatinib einnahmen, eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf (41,7%). Bei 22 dieser Personen entsprach die QTc-Verlängerung dem Schweregrad 3 (QTc-Intervall > 500 ms oder Verlängerung des QTc-Intervalls > 60 ms). Bei drei weiteren Personen entsprach die QTc-Verlängerung dem Schweregrad 4: zwei Personen entwickelten eine ventrikuläre Tachykardie, eine weitere litt an einer Torsade de pointes (Abu Rmilah et al. 2020).

Management:

Kann nicht auf alternative Arzneistoffe ausgewichen werden, sollten das QTc-Intervall und Serumelektrolyte regelmäßig überwacht werden.

Hinweis für Patienten:

Dasatinib erhöht das Risiko von gefährlichen Herzrhythmusstörungen. Es soll nicht mit anderen Arzneimitteln kombiniert werden, die ebenfalls derartige Herzrhythmusstörungen oder plötzlichen Herztod verursachen können.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Imatinib sollte eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die das Risiko für eine Verlängerung der QTc-Zeit und damit für schwerwiegende, potentiell tödliche Herzrhythmusstörungen erhöhen, nicht erfolgen.

Begründung:

In einer retrospektiven Kohortenstudie der Mayo-Klinik, die im Zeitraum zwischen Januar 2005 und Dezember 2018 alle Patienten einschloss, die Tyrosinkinase-Hemmer einnahmen, trat bei 48 von 165 Patienten, die Dasatinib einnahmen, eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf (29,1%). Bei 19 dieser Personen entsprach die QTc-Verlängerung dem Schweregrad 3 (QTc-Intervall > 500 ms oder Verlängerung des QTc-Intervalls > 60 ms). Bei zwei weiteren Personen entsprach die QTc-Verlängerung dem Schweregrad 4: diese entwickelten eine ventrikuläre Tachykardie (Abu Rmilah et al. 2020).

Management-Hinweis:

Kann nicht auf alternative Arzneistoffe ausgewichen werden, sollten das QTc-Intervall und Serumelektrolyte regelmäßig überwacht werden.

Hinweis für Patienten:

Imatinib erhöht das Risiko von gefährlichen Herzrhythmusstörungen. Es soll nicht mit anderen Arzneimitteln kombiniert werden, die ebenfalls derartige Herzrhythmusstörungen oder plötzlichen Herztod verursachen können.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Lenvatinib sollte eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die das Risiko für eine Verlängerung der QTc-Zeit und damit für schwerwiegende, potentiell tödliche Herzrhythmusstörungen erhöhen, nicht erfolgen.

Begründung:

In einer retrospektiven Kohortenstudie der Mayo-Klinik, die im Zeitraum zwischen Januar 2005 und Dezember 2018 alle Patienten einschloss, die Tyrosinkinase-Hemmer einnahmen, trat bei 12 von 21 Patienten, die Lenvatinib einnahmen, eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf (57,1%). Bei einer dieser Personen entsprach die QTc-Verlängerung dem Schweregrad 3 (QTc-Intervall > 500 ms oder Verlängerung des QTc-Intervalls > 60 ms). Bei einer weiteren Person entsprach die QTc-Verlängerung dem Schweregrad 4: diese entwickelte eine ventrikuläre Tachykardie (Abu Rmilah et al. 2020).

Management-Hinweis:

Kann nicht auf alternative Arzneistoffe ausgewichen werden, sollten das QTc-Intervall und Serumelektrolyte regelmäßig überwacht werden.

Hinweis für Patienten:

Lenvatinib erhöht das Risiko von gefährlichen Herzrhythmusstörungen. Es soll nicht mit anderen Arzneimitteln kombiniert werden, die ebenfalls derartige Herzrhythmusstörungen oder plötzlichen Herztod verursachen können.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Pazopanib sollte eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die das Risiko für eine Verlängerung der QTc-Zeit und damit für schwerwiegende, potentiell tödliche Herzrhythmusstörungen erhöhen, nicht erfolgen.

Begründung:

In einer retrospektiven Kohortenstudie der Mayo-Klinik, die im Zeitraum zwischen Januar 2005 und Dezember 2018 alle Patienten einschloss, die Tyrosinkinase-Hemmer

einnahmen, trat bei 32 von 165 Patienten, die Pazopanib einnahmen, eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf (19,4%). Bei 7 dieser Personen entsprach die QTc-Verlängerung dem Schweregrad 3 (QTc-Intervall > 500 ms oder Verlängerung des QTc-Intervalls > 60 ms). Bei drei weiteren Personen entsprach die QTc-Verlängerung dem Schweregrad 4: zwei Personen entwickelten eine ventrikuläre Tachykardie, eine weitere verstarb an plötzlichem Herztod (Abu Rmilah et al. 2020).

Management-Hinweis:

Kann nicht auf alternative Arzneistoffe ausgewichen werden, sollten das QTc-Intervall und Serumelektrolyte regelmäßig überwacht werden.

Hinweis für Patienten:

Pazopanib erhöht das Risiko von gefährlichen Herzrhythmusstörungen. Es soll nicht mit anderen Arzneimitteln kombiniert werden, die ebenfalls derartige Herzrhythmusstörungen oder plötzlichen Herztod verursachen können.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Sunitinib sollte eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die das Risiko für eine Verlängerung der QTc-Zeit und damit für schwerwiegende, potentiell tödliche Herzrhythmusstörungen erhöhen, nicht erfolgen.

Begründung:

In einer retrospektiven Kohortenstudie der Mayo-Klinik, die im Zeitraum zwischen Januar 2005 und Dezember 2018 alle Patienten einschloss, die Tyrosinkinase-Hemmer einnahmen, trat bei 26 von 134 Patienten, die Sunitinib einnahmen, eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf (19,4%). Bei zwei dieser Personen entsprach die QTc-Verlängerung dem Schweregrad 3 (QTc-Intervall > 500 ms oder Verlängerung des QTc-Intervalls > 60 ms). Bei zwei weiteren Personen entsprach die QTc-Verlängerung dem Schweregrad 4: eine Person entwickelte eine ventrikuläre Tachykardie, eine weitere verstarb an plötzlichem Herztod (Abu Rmilah et al. 2020).

Management-Hinweis:

Kann nicht auf alternative Arzneistoffe ausgewichen werden, sollten das QTc-Intervall und Serumelektrolyte regelmäßig überwacht werden.

Hinweis für Patienten:

Sunitinib erhöht das Risiko von gefährlichen Herzrhythmusstörungen. Es soll nicht mit anderen Arzneimitteln kombiniert werden, die ebenfalls derartige Herzrhythmusstörungen oder plötzlichen Herztod verursachen können.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Negativ-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Vandetanib in einer Dosierung von 300 mg darf eine gleichzeitige Behandlung mit folgenden Arzneistoffen, die das Risiko für eine Verlängerung der QTc-Zeit und damit für schwerwiegende, potentiell tödliche Herzrhythmusstörungen erhöhen, nicht erfolgen: Cisaprid, intravenös appliziertes Erythromycin, Toremifen, Mizolastin, Moxifloxacin, arsenhaltige Arzneistoffe und Antiarrhythmika der Klassen IA und III.

Begründung:

Im Rahmen einer Phase III-Studie wurde bei Patienten, die Vandetanib in einer Dosierung von 300 mg täglich erhielten, bei 11% der Patienten eine QTc-Verlängerung bis über 500 ms beobachtet. Die führte gelegentlich auch zum Auftreten von ventrikulären Tachykardien und Torsade de pointes (EPAR PI Caprelsa).

Management-Hinweis:

Die gleichzeitige Einnahme von Vandetanib mit Cisaprid, intravenös appliziertem Erythromycin, Toremifen, Mizolastin, Moxifloxacin, arsenhaltigen Arzneimitteln und Antiarrhythmika der Klassen IA und III ist kontraindiziert.

Hinweis für Patienten:

Vandetanib erhöht das Risiko von gefährlichen Herzrhythmusstörungen. Es darf nicht mit bestimmten anderen Arzneimitteln kombiniert werden, die ebenfalls derartige Herzrhythmusstörungen oder plötzlichen Herztod verursachen können.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Vandetanib in einer Dosierung von 300 mg soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die das Risiko für eine Verlängerung der QTc-Zeit und damit für schwerwiegende, potentiell tödliche Herzrhythmusstörungen erhöhen und die nicht in Empfehlung xxx dieser Leitlinie genannt sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Im Rahmen einer Phase III-Studie wurde bei Patienten, die Vandetanib in einer Dosierung von 300 mg täglich erhielten, bei 11% der Patienten eine QTc-Verlängerung bis über 500 ms beobachtet. Die führte gelegentlich auch zum Auftreten von ventrikulären Tachykardien und Torsade de pointes (EPAR PI Caprelsa).

Management-Hinweis:

Kann nicht auf alternative Arzneistoffe ausgewichen werden, müssen das QTc-Intervall und Serumelektrolyte regelmäßig überwacht werden.

Hinweis für Patienten:

Vandetanib erhöht das Risiko von gefährlichen Herzrhythmusstörungen. Es soll nicht mit anderen Arzneimitteln kombiniert werden, die ebenfalls derartige Herzrhythmusstörungen oder plötzlichen Herztod verursachen können.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Atezolizumab sollte eine gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpenhemmern nicht erfolgen.

Begründung:

Mehrere retrospektive Untersuchungen zeigen, dass Patienten, die während der Therapie mit Atezolizumab über einen längeren Zeitraum Protonenpumpenhemmer einnahmen, eine schlechtere Überlebensprognose hatten (Chalabi et al. 2020; Hopkins et al. 2022a; Hopkins et al. 2020; Hopkins et al. 2022b). Der genaue Mechanismus dieser Wechselwirkung ist derzeit unklar, es wird eine Veränderung des Darmmikrobioms diskutiert.

Management-Hinweis:

Patienten, die mit Atezolizumab behandelt werden und bei denen eine Erhöhung des Magen-pH-Wertes erforderlich ist, sollte statt eines Protonenpumpenhemmers alternativ ein H₂-Blocker oder ein lokal wirkendes Antazidum gegeben werden.

Hinweis für Patienten:

Bei Patienten, die Atezolizumab gleichzeitig mit Säureblockern, sogenannten Protonenpumpenhemmern, einnahmen, wurde eine Abschwächung der Wirkung von Atezolizumab beobachtet. Daher sollte eine Kombination dieser Arzneistoffe mit Atezolizumab vermieden werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Erlotinib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpenhemmern nicht erfolgen.

Begründung:

Die Löslichkeit von Erlotinib ist abhängig vom pH-Wert. Erlotinib ist daher nur unter sauren Bedingungen im Magen ausreichend löslich. Die gleichzeitige Gabe des Protonenpumpenhemmers Esomeprazol senkte die Bioverfügbarkeit von Erlotinib bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom um 47% (Veerman et al. 2021). Mehrere retrospektive Untersuchungen zeigen, dass Patienten, die während der Therapie mit Erlotinib über einen längeren Zeitraum Protonenpumpenhemmer einnahmen, eine schlechtere Überlebensprognose hatten (Chu et al. 2015; Lam et al. 2016; Lee et al. 2022; Nieves Sedano et al. 2018)

Management-Hinweis:

Patienten, die mit Erlotinib behandelt werden und bei denen eine Erhöhung des Magen-pH-Wertes erforderlich ist, sollte statt eines Protonenpumpenhemmers alternativ ein H₂-Blocker oder ein lokal wirkendes Antazidum gegeben werden. Dabei sollte die Einnahme im Abstand von mindestens zwei Stunden nach der Einnahme von Erlotinib erfolgen. Alternativ kann das Antazidum mindestens vier Stunden bzw. der H₂-Blocker mindestens zehn Stunden vor der Einnahme von Erlotinib eingenommen werden.

Hinweis für Patienten:

Bei Patienten, die Erlotinib gleichzeitig mit Säureblockern, sogenannten Protonenpumpenhemmern, einnahmen, wurde eine Abschwächung der Wirkung von Erlotinib beobachtet. Daher sollte eine Kombination dieser Arzneistoffe mit Erlotinib vermieden werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Palbociclib sollte eine gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpenhemmern nicht erfolgen.

Begründung:

Die Löslichkeit von Palbociclib ist abhängig vom pH-Wert. Palbociclib ist daher nur unter sauren Bedingungen im Magen ausreichend löslich. Die gleichzeitige Gabe des Protonenpumpenhemmers Rabeprazol senkte die Bioverfügbarkeit von Palbociclib um 62%. Das Ausmaß dieser Wechselwirkung war bei Einnahme von Palbociclib zusammen mit einer Mahlzeit vernachlässigbar (Product Information EPAR). Allerdings zeigen zwei retrospektive Untersuchungen, dass Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die während der Therapie mit Palbociclib über einen längeren Zeitraum Protonenpumpenhemmer einnahmen, eine schlechtere Überlebensprognose hatten (Eser et al. 2022; Del Re et al. 2021).

Management-Hinweis:

Patienten, die mit Palbociclib behandelt werden und bei denen eine Erhöhung des Magen-pH-Wertes erforderlich ist, sollten angewiesen werden, Palbociclib immer mit Nahrung einzunehmen. Alternativ kann ein lokal wirkendes Antazidum gegeben werden. Dabei sollte das Antazidum im Abstand von mindestens vier Stunden vor der Einnahme von Palbociclib eingenommen werden.

Hinweis für Patienten:

Bei Patienten, die Palbociclib gleichzeitig mit Säureblockern, sogenannten Protonenpumpenhemmern, einnahmen, wurde eine Abschwächung der Wirkung von Palbociclib beobachtet. Daher sollte eine Kombination dieser Arzneistoffe mit Palbociclib vermieden werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung von Patienten mit Weichteilsarkomen mit Pazopanib sollte eine gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpenhemmern nicht erfolgen.

Begründung:

Die Löslichkeit von Pazopanib ist abhängig vom pH-Wert. Pazopanib ist daher nur unter sauren Bedingungen im Magen löslich. Die gleichzeitige Gabe des Protonenpumpenhemmers Esomeprazol senkte die Bioverfügbarkeit von Pazopanib bei Patienten mit soliden Tumoren um 40% (Tan et al. 2013). Zwei retrospektive Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit Weichteilsarkom, die während der Therapie mit Pazopanib über einen längeren Zeitraum Protonenpumpenhemmer einnahmen, eine schlechtere Überlebensprognose hatten (Mir et al. 2019; Pisano et al. 2019).

Management-Hinweis:

Patienten, die mit Pazopanib behandelt werden und bei denen eine Erhöhung des Magen-pH-Wertes erforderlich ist, sollte statt eines Protonenpumpenhemmers alternativ ein lokal wirkendes Antazidum gegeben werden. Dabei sollte die Einnahme im Abstand von mindestens zwei Stunden nach der Einnahme von Pazopanib erfolgen. Alternativ kann das Antazidum mindestens vier Stunden vor der Einnahme von Pazopanib eingenommen werden.

Hinweis für Patienten:

Bei Patienten, die Pazopanib gleichzeitig mit Säureblockern, sogenannten Protonenpumpenhemmern, einnahmen, wurde eine Abschwächung der Wirkung von Pazopanib beobachtet. Daher sollte eine Kombination dieser Arzneistoffe mit Pazopanib vermieden werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Ribociclib sollte eine gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpenhemmern nicht erfolgen.

Begründung:

In einer retrospektiven Untersuchung wurde bei Patientinnen mit Weichteilsarkom, die während der Therapie mit Ribociclib über einen längeren Zeitraum Protonenpumpenhemmer einnahmen, eine schlechtere Überlebensprognose festgestellt (Eser et al. 2022). Der genaue Mechanismus dieser Wechselwirkung ist derzeit unklar.

Management-Hinweis:

Patienten, die mit Ricociclib behandelt werden und bei denen eine Erhöhung des Magen-pH-Wertes erforderlich ist, sollte statt eines Protonenpumpenhemmers alternativ ein lokal wirkendes Antazidum gegeben werden. Dabei sollte die Einnahme im Abstand von mindestens zwei Stunden nach der Einnahme von Ribociclib erfolgen. Alternativ kann das Antazidum mindestens vier Stunden vor der Einnahme von Ribociclib eingenommen werden.

Hinweis für Patienten:

Bei Patienten, die Ribociclib gleichzeitig mit Säureblockern, sogenannten Protonenpumpenhemmern, einnehmen, wurde eine Abschwächung der Wirkung von Ribociclib beobachtet. Daher sollte eine Kombination dieser Arzneistoffe mit Ribociclib vermieden werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Imatinib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die Johanniskrautextrakte enthalten, nicht erfolgen.

Begründung:

Imatinib wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt und über das Transportprotein P-Glykoprotein ausgeschieden. Extrakte von Johanniskraut sind in der Lage die Bildung von CYP3A4 und P-Glykoprotein vor allem im Darm zu verstärken. Dadurch kann die Bioverfügbarkeit von Imatinib gesenkt sein. In zwei kontrollierten Studien mit gesunden Freiwilligen senkte die dreimal tägliche Einnahme von 300 mg eines Johanniskrautextraktes über 14 Tage die Bioverfügbarkeit von Imatinib um 30% bzw. 32% (Frye et al. 2004; Smith et al. 2004).

Management-Hinweis:

Die Anwendung von Johanniskraut haltigen Arzneimitteln gleichzeitig mit Imatinib soll vermieden werden.

Hinweis für Patienten:

Johanniskraut kann die Wirksamkeit von Imatinib abschwächen oder aufheben. Imatinib soll daher nicht mit Johanniskraut-haltigen Arzneimittel eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Bosutinib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die moderate oder starke Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Bosutinib wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Bosutinib mit moderaten oder starken Hemmstoffen dieses Enzyms kann die Bioverfügbarkeit von Bosutinib stark erhöht sein und es können schwere unerwünschte Wirkungen auftreten. In einer kontrollierten Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Hemmstoffs Ketoconazol die Bioverfügbarkeit von Bosutinib auf das 8,6-Fache, der moderate CYP3A4-Hemmstoff Aprepitant erhöhte die Bioverfügbarkeit von Bosutinib auf das Doppelte. Die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin reduzierte die Bioverfügbarkeit von Bosutinib um 94% (Abbas et al. 2015; Abbas et al. 2011; Hsyu et al. 2017).

Management-Hinweis:

Eine Kombination aus Bosutinib und Arzneistoffen, die moderate oder starken Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, sollte vermieden werden.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können den Abbau von Bosutinib im Körper verzögern oder beschleunigen. Dies kann vermehrt zu Nebenwirkungen oder zu einer Abschwächung der Wirkung von Bosutinib führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Bosutinib eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Brigatinib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die starke Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Brigatinib wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Brigatinib mit starken Hemmstoffen dieses Enzyms kann die Bioverfügbarkeit von Brigatinib stark erhöht sein und es können schwere unerwünschte Wirkungen auftreten. In einer kontrollierten Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Hemmstoffs Itraconazol die Bioverfügbarkeit von Brigatinib auf das Doppelte. Die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin reduzierte die Bioverfügbarkeit von Brigatinib um 80% (Tugnait et al. 2020).

Management-Hinweis:

Ist die gleichzeitige Einnahme von Brigatinib mit einem starken Hemmstoff von CYP3A4 erforderlich, sollte die Dosis von Brigatinib um 50% reduziert werden. Dies sollte ausschließlich durch Ärzte durchgeführt werden, die im Umgang mit Brigatinib erfahren sind.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können den Abbau von Brigatinib im Körper verzögern oder beschleunigen. Dies kann vermehrt zu Nebenwirkungen oder zu einer Abschwächung der Wirkung von Brigatinib führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Brigatinib eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Ceritinib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die starke Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Ceritinib wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Ceritinib mit starken Hemmstoffen dieses Enzyms kann die Bioverfügbarkeit von Ceritinib stark erhöht sein und es können schwere unerwünschte Wirkungen auftreten. In einer kontrollierten Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Hemmstoffs Ketoconazol die Bioverfügbarkeit von Ceritinib um 118,5%. Die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin reduzierte die Bioverfügbarkeit von Ceritinib um 70% (Product Information EPAR).

Management-Hinweis:

Ist die gleichzeitige Einnahme von Ceritinib mit einem starken Hemmstoff von CYP3A4 erforderlich, sollte die Dosis von Ceritinib um ein Drittel reduziert werden, dabei ist die Dosis auf das nächste Vielfache einer Dosis von 150 mg zu runden. Dies sollte ausschließlich durch Ärzte durchgeführt werden, die im Umgang mit Ceritinib erfahren sind.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können den Abbau von Ceritinib im Körper verzögern oder beschleunigen. Dies kann vermehrt zu Nebenwirkungen oder zu einer Abschwächung der Wirkung von Ceritinib führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Ceritinib eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Cobimetinib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die starke oder moderate Hemmstoffe oder starke oder moderate Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Cobimetinib wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Cobimetinib mit Hemmstoffen dieses Enzyms kann die Bioverfügbarkeit von Cobimetinib erhöht sein und es können schwere unerwünschte Wirkungen auftreten. Eine gleichzeitige Einnahme mit einem Induktor kann die Wirksamkeit von Cobimetinib verringern. In einer kontrollierten Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Hemmstoffs Itraconazol die Bioverfügbarkeit von Cobimetinib um das 6-Fache und die gleichzeitige Einnahme der moderaten Hemmstoffe Erythromycin oder Diltiazem dessen Bioverfügbarkeit im Durchschnitt um das 3-Fache. Eine gleichzeitige Einnahme mit dem starken Induktor Rifampicin bzw. dem moderaten Induktor Efavirenz reduzierte die Bioverfügbarkeit von Cobimetinib um 83% bzw. 72% (Product Information EPAR).

Management-Hinweis:

Ist die gleichzeitige Einnahme von Cobimetinib mit einem starken oder moderaten Hemmstoff von CYP3A4 erforderlich, sollte auf unerwünschte Wirkungen von Cobimetinib geachtet und gegebenenfalls dessen Dosis reduziert werden. Dies sollte ausschließlich durch Ärzte durchgeführt werden, die im Umgang mit Cobimetinib erfahren sind.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können die Umwandlung von Cobimetinib im Körper verzögern oder beschleunigen. Dies kann vermehrt zu Nebenwirkungen oder zu einer Abschwächung der Wirkung von Cobimetinib führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Cobimetinib eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Crizotinib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die starke Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Crizotinib wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Crizotinib mit Hemmstoffen dieses Enzyms kann die Bioverfügbarkeit von Crizotinib erhöht sein und es können schwere unerwünschte Wirkungen auftreten. Eine gleichzeitige Einnahme mit einem Induktor kann die Wirksamkeit von Crizotinib verringern. In einer kontrollierten Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Hemmstoffs Ketoconazol die Bioverfügbarkeit von Crizotinib auf das 3,2-Fache. Eine gleichzeitige Einnahme mit dem starken Induktor Rifampicin reduzierte die Bioverfügbarkeit von Crizotinib um 84% bzw. 72% (Xu et al. 2015).

Management-Hinweis:

Eine Kombination aus Crizotinib und Arzneistoffen, die starken Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, sollte vermieden werden.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können die Umwandlung von Crizotinib im Körper verzögern oder beschleunigen. Dies kann vermehrt zu Nebenwirkungen oder zu einer Abschwächung der Wirkung von Crizotinib führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Crizotinib eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Dasatinib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die starke Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Dasatinib wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Dasatinib mit Hemmstoffen dieses Enzyms kann die Bioverfügbarkeit von Dasatinib erhöht sein und es können schwere unerwünschte Wirkungen auftreten. Eine gleichzeitige Einnahme mit einem Induktor kann die Wirksamkeit von Dasatinib verringern. In einer kontrollierten Studie mit Patienten erhöhte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Hemmstoffs Ketocozazol die Bioverfügbarkeit von Dasatinib auf das 4,8-Fache (Johnson et al. 2010). Eine gleichzeitige Einnahme mit dem starken Induktor Rifampicin reduzierte die Bioverfügbarkeit von Dasatinib um 84% (Product Information EPAR).

Management-Hinweis:

Ist die gleichzeitige Einnahme von Dasatinib mit einem starken Hemmstoff von CYP3A4 erforderlich, wird eine Dosisreduktion empfohlen: tägliche Dosen von 140 mg sollten auf 40 mg, tägliche Dosen von 100 mg oder 70 mg auf 20 mg reduziert werden. Eine Dosisreduktion bei niedrigeren täglichen Dosen kann durch die Anwendung des Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erfolgen. Dies sollte ausschließlich durch Ärzte durchgeführt werden, die im Umgang mit Dasatinib erfahren sind.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können die Umwandlung von Dasatinib im Körper verzögern oder beschleunigen. Dies kann vermehrt zu Nebenwirkungen oder zu einer Abschwächung der Wirkung von Dasatinib führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Dasatinib eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Entrectinib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die starke Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Entrectinib wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Entrectinib mit Hemmstoffen dieses Enzyms kann die Bioverfügbarkeit von Entrectinib erhöht sein und es können schwere unerwünschte Wirkungen auftreten. Eine gleichzeitige Einnahme mit einem Induktor kann die Wirksamkeit von Entrectinib verringern. In einer kontrollierten Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Hemmstoffs Itraconazol die Bioverfügbarkeit von Entrectinib auf das 6-Fache. Eine gleichzeitige Einnahme mit dem starken Induktor Rifampicin reduzierte die Bioverfügbarkeit von Entrectinib um 77% (Meneses-Lorente et al. 2022).

Management-Hinweis:

Ist die gleichzeitige Einnahme von Entrectinib mit einem starken Hemmstoff von CYP3A4 erforderlich, wird eine Reduktion der Dosis von Entrectinib auf 100 mg empfohlen. Dies sollte ausschließlich durch Ärzte durchgeführt werden, die im Umgang mit Entrectinib erfahren sind.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können die Umwandlung von Entrectinib im Körper verzögern oder beschleunigen. Dies kann vermehrt zu Nebenwirkungen oder zu einer Abschwächung der Wirkung von Entrectinib führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Entrectinib eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Everolimus soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die starke oder moderate Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Everolimus wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Everolimus mit Hemmstoffen dieses Enzyms kann die Bioverfügbarkeit von Everolimus erhöht sein und es können schwere unerwünschte Wirkungen auftreten. Eine gleichzeitige Einnahme mit einem Induktor kann die Wirksamkeit von Everolimus verringern. In einer kontrollierten Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Hemmstoffs Ketoconazol die Bioverfügbarkeit von Everolimus um das 14-Fache und die gleichzeitige Einnahme der moderaten Hemmstoffe Erythromycin oder Verapamil dessen Bioverfügbarkeit im Durchschnitt um das 2-Fache. Eine gleichzeitige Einnahme mit dem starken Induktor Rifampicin reduzierte die Bioverfügbarkeit von Everolimus um 63% (Product Information EPAR).

Management-Hinweis:

Ist die gleichzeitige Einnahme von Everolimus mit einem moderaten Hemmstoff von CYP3A4 erforderlich, wird eine Überwachung der Patient*innen hinsichtlich der Nebenwirkungen von Everolimus empfohlen, es kann außerdem eine Dosisreduktion auf 5 mg oder 2,5 mg täglich erwogen werden. Ist die gleichzeitige Einnahme von Everolimus mit einem starken oder moderaten Induktor von CYP3A4 erforderlich, kann eine schrittweise Dosiserhöhung von Everolimus auf 20 mg/Tag erwogen werden. Dabei kann die Dosis vier und acht Tage nach erstmaliger Gabe des Induktors um jeweils 5 mg erhöht werden. Dies sollte ausschließlich durch Ärzte durchgeführt werden, die im Umgang mit Everolimus erfahren sind.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können die Umwandlung von Everolimus im Körper verzögern oder beschleunigen. Dies kann vermehrt zu Nebenwirkungen oder zu einer Abschwächung der Wirkung von Everolimus führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Everolimus eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Gilteritinib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die starke Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Gilteritinib wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Gilteritinib mit Hemmstoffen dieses Enzyms kann die Bioverfügbarkeit von Gilteritinib erhöht sein und es können schwere unerwünschte Wirkungen auftreten. Eine gleichzeitige Einnahme mit einem Induktor kann die Wirksamkeit von Gilteritinib verringern. In einer kontrollierten Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Hemmstoffs Itraconazol die Bioverfügbarkeit von Gilteritinib auf das 2,2-Fache. Eine gleichzeitige Einnahme mit dem starken Induktor Rifampicin reduzierte die Bioverfügbarkeit von Gilteritinib um 70% (Product Information EPAR).

Management-Hinweis:

Eine Kombination aus Gilteritinib und Arzneistoffen, die starken Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, sollte vermieden werden.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können die Umwandlung von Gilteritinib im Körper verzögern oder beschleunigen. Dies kann vermehrt zu Nebenwirkungen oder zu einer Abschwächung der Wirkung von Gilteritinib führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Gilteritinib eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Glasdegib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die starke Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Glasdegib wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Glasdegib mit Hemmstoffen dieses Enzyms kann die Bioverfügbarkeit von Glasdegib erhöht sein und es können schwere unerwünschte Wirkungen auftreten. Eine gleichzeitige Einnahme mit einem Induktor kann die Wirksamkeit von Glasdegib verringern. In einer kontrollierten Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Hemmstoffs Ketoconazol die Bioverfügbarkeit von Glasdegib auf das 2,4-Fache. Eine gleichzeitige Einnahme mit dem starken Induktor Rifampicin reduzierte die Bioverfügbarkeit von Glasdegib um 70% (Shaik et al. 2018; Shaik et al. 2014).

Management-Hinweis:

Ist die gleichzeitige Einnahme von Glasdegib mit einem starken Induktor von CYP3A4 erforderlich, wird eine Erhöhung der täglichen Dosis von Glasdegib von 100 mg auf 200 mg bzw. von 50 mg auf 100 mg empfohlen. Dies sollte ausschließlich durch Ärzte durchgeführt werden, die im Umgang mit Glasdegib erfahren sind.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können die Umwandlung von Glasdegib im Körper verzögern oder beschleunigen. Dies kann vermehrt zu Nebenwirkungen oder zu einer Abschwächung der Wirkung von Glasdegib führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Glasdegib eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Ibrutinib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die moderate oder starke Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Ibrutinib wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Ibrutinib mit Hemmstoffen dieses Enzyms kann die Bioverfügbarkeit von Ibrutinib erhöht sein und es können schwere unerwünschte Wirkungen auftreten. Eine gleichzeitige Einnahme mit einem Induktor kann die Wirksamkeit von Ibrutinib verringern. In einer kontrollierten Studie mit Patienten mit B-Zell-Malignomen erhöhte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Hemmstoffs Voriconazol die Bioverfügbarkeit von Ibrutinib auf das 5,7-Fache und die gleichzeitige Einnahme des moderaten CYP3A4-Hemmstoffs Erythromycin die

Bioverfügbarkeit von Ibrutinib auf das 3-Fache. Eine gleichzeitige Einnahme mit dem starken Induktor Rifampicin reduzierte die Bioverfügbarkeit von Ibrutinib um 90% (Product Information EPAR).

Management-Hinweis:

Ist die gleichzeitige Einnahme von Ibrutinib mit einem starken Hemmstoff von CYP3A4 erforderlich, wird eine Reduktion der täglichen Dosis von Ibrutinib auf 140 mg bzw. bei der gleichzeitigen Einnahme mit einem moderaten Hemmstoff auf 280 mg empfohlen. Dies sollte ausschließlich durch Ärzte durchgeführt werden, die im Umgang mit Ibrutinib erfahren sind.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können die Umwandlung von Ibrutinib im Körper verzögern oder beschleunigen. Dies kann vermehrt zu Nebenwirkungen oder zu einer Abschwächung der Wirkung von Ibrutinib führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Ibrutinib eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Idelalisib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die starke Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Idelalisib wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Eine gleichzeitige Einnahme mit einem CYP3A4-Induktor kann die Wirksamkeit von Imatinib verringern. In einer kontrollierten Studie mit gesunden Freiwilligen reduzierte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin die Bioverfügbarkeit von Imatinib um 75% (Product Information EPAR).

Management-Hinweis:

Eine Kombination aus Crizotinib und Arzneistoffen, die starke Induktoren von CYP3A4 sind, sollte vermieden werden.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können die Umwandlung von Crizotinib im Körper beschleunigen. Dies kann zu einer Abschwächung der Wirkung von Crizotinib führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Crizotinib eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Ixazomib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die starke Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung: Ixazomib wird zwar untergeordnet über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Eine gleichzeitige Einnahme mit einem CYP3A4-Induktor kann die Wirksamkeit von Ixazomib dennoch verringern. In einer kontrollierten Studie mit Patienten reduzierte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin die Bioverfügbarkeit von Ixazomib um 74% (Gupta et al. 2018).

Management-Hinweis:

Eine Kombination aus Crizotinib und Arzneistoffen, die starke Induktoren von CYP3A4 sind, sollte vermieden werden.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können die Umwandlung von Crizotinib im Körper beschleunigen. Dies kann vermehrt zu einer Abschwächung der Wirkung von Crizotinib führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Crizotinib eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Imatinib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die starke Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung: Imatinib wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Eine gleichzeitige Einnahme mit einem CYP3A4-Induktor kann die Wirksamkeit von Imatinib verringern. In einer kontrollierten Studie mit gesunden Freiwilligen reduzierte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin die Bioverfügbarkeit von Imatinib um 73% (Product Information EPAR).

Management-Hinweis:

Eine Kombination aus Imatinib und Arzneistoffen, die starke Induktoren von CYP3A4 sind, sollte vermieden werden.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können die Umwandlung von Imatinib im Körper beschleunigen. Dies kann zu einer Abschwächung der Wirkung von Imatinib führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Imatinib eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Larotrectinib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die starke Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Larotrectinib wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Larotrectinib mit Hemmstoffen dieses Enzyms kann die Bioverfügbarkeit von Larotrectinib erhöht sein und es können schwere unerwünschte Wirkungen auftreten. Eine gleichzeitige Einnahme mit einem Induktor kann die Wirksamkeit von Larotrectinib verringern. In einer kontrollierten Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Hemmstoffs Itraconazol die Bioverfügbarkeit von Larotrectinib auf das 4,3-Fache. Eine gleichzeitige Einnahme mit dem starken Induktor Rifampicin reduzierte die Bioverfügbarkeit von Entrectinib um 81% (Product Information EPAR).

Management-Hinweis:

Ist die gleichzeitige Einnahme von Larotrectinib mit einem starken Hemmstoff von CYP3A4 erforderlich, wird eine Reduktion der Dosis von Larotrectinib um 50% empfohlen. Dies sollte ausschließlich durch Ärzte durchgeführt werden, die im Umgang mit Larotrectinib erfahren sind.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können die Umwandlung von Larotrectinib im Körper verzögern oder beschleunigen. Dies kann vermehrt zu Nebenwirkungen oder zu einer Abschwächung der Wirkung von Larotrectinib führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Larotrectinib eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Midostaurin soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die starke Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Midostaurin wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Midostaurin mit Hemmstoffen dieses Enzyms kann die Bioverfügbarkeit von Midostaurin erhöht sein und es können schwere unerwünschte Wirkungen auftreten. Eine gleichzeitige Einnahme mit einem Induktor kann die Wirksamkeit von Midostaurin verringern. In einer kontrollierten Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Hemmstoffs Ketoconazol die Bioverfügbarkeit von Midostaurin auf das 10-Fache. Eine gleichzeitige Einnahme mit dem starken Induktor Rifampicin reduzierte die Bioverfügbarkeit von Midostaurin um 96% (Dutreix et al. 2013).

Management-Hinweis:

Eine Kombination aus Midostaurin und Arzneistoffen, die starke Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, sollte vermieden werden.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können die Umwandlung von Midostaurin im Körper verzögern oder beschleunigen. Dies kann vermehrt zu Nebenwirkungen oder zu einer Abschwächung der Wirkung von Midostaurin führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Midostaurin eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Nilotinib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die starke Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Nilotinib wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Nilotinib mit Hemmstoffen dieses Enzyms kann die Bioverfügbarkeit von Nilotinib erhöht sein und es können schwere unerwünschte Wirkungen auftreten. Eine gleichzeitige Einnahme mit einem Induktor kann die Wirksamkeit von Nilotinib verringern. In einer kontrollierten Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Hemmstoffs Ketoconazol die Bioverfügbarkeit von Midostaurin auf das 3-Fache. Eine gleichzeitige Einnahme mit dem starken Induktor Rifampicin reduzierte die Bioverfügbarkeit von Midostaurin um 80% (Tanaka et al. 2011).

Management-Hinweis:

Eine Kombination aus Nilotinib und Arzneistoffen, die starke Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, sollte vermieden werden.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können die Umwandlung von Nilotinib im Körper verzögern oder beschleunigen. Dies kann vermehrt zu Nebenwirkungen oder zu einer Abschwächung der Wirkung von Nilotinib führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Nilotinib eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Olaparib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die starke oder moderate Hemmstoffe oder starke oder moderate Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Olaparib wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Olaparib mit Hemmstoffen dieses Enzyms kann

die Bioverfügbarkeit von Olaparib erhöht sein und es können schwere unerwünschte Wirkungen auftreten. Eine gleichzeitige Einnahme mit einem Induktor kann die Wirksamkeit von Olaparib verringern. In einer kontrollierten Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Hemmstoffs Itraconazol die Bioverfügbarkeit von Olaparib um 161% und die gleichzeitige Einnahme des moderaten Hemmstoffs Fluconazol dessen Bioverfügbarkeit im Durchschnitt um 115%. Eine gleichzeitige Einnahme mit dem starken Induktor Rifampicin bzw. dem moderaten Induktor Efavirenz reduzierte die Bioverfügbarkeit von Olaparib um 79% bzw. 57% (Product Information EPAR).

Management-Hinweis:

Ist die gleichzeitige Einnahme von Olaparib mit einem starken oder moderaten Hemmstoff von CYP3A4 erforderlich, wird eine Reduktion der Dosis von Olaparib empfohlen:

Reduktion bei geplanter Olaparib-Dosierung 400 mg zweimal täglich

- bei einem starken CYP3A4-Hemmer: Reduktion auf 150 mg zweimal täglich
- bei einem moderaten CYP3A4-Hemmer: Reduktion der Olaparib-Dosis auf 200 mg zweimal täglich

Reduktion bei geplanter Olaparib-Dosierung 300 mg zweimal täglich

- bei einem starken CYP3A4-Hemmer: Reduktion auf 100 mg zweimal täglich
- bei einem moderaten CYP3A4-Hemmer auf 150 mg zweimal täglich.

Dies sollte ausschließlich durch Ärzte durchgeführt werden, die im Umgang mit Olaparib erfahren sind.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können die Umwandlung von Olaparib im Körper verzögern oder beschleunigen. Dies kann vermehrt zu Nebenwirkungen oder zu einer Abschwächung der Wirkung von Olaparib führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Olaparib eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Ruxolitinib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, starke duale Induktoren von CYP3A4 und CYP2C9 sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Ruxolitinib wird überwiegend über die Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 und CYP2C9 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Ruxolitinib mit dualen Hemmstoffen dieser Enzyme kann die Bioverfügbarkeit von Ruxolitinib erhöht sein und es können schwere unerwünschte Wirkungen auftreten. In einer kontrollierten

Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte die gleichzeitige Einnahme des starken dualen CYP3A4/2C9-Hemmstoffs Fluconazol die Bioverfügbarkeit von Ruxolitinib auf das 2,3-Fache (Aslanis et al. 2019).

Management-Hinweise:

Ist die gleichzeitige Einnahme von Ruxolitinib mit einem starken dualen Hemmstoff von CYP3A4 und CYP2C9 erforderlich, sollte die Dosis von Ruxolitinib um 50% reduziert werden. Dies sollte ausschließlich durch Ärzte durchgeführt werden, die im Umgang mit Ruxolitinib erfahren sind.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können die Umwandlung von Ruxolitinib im Körper verzögern oder beschleunigen. Dies kann vermehrt zu Nebenwirkungen oder zu einer Abschwächung der Wirkung von Ruxolitinib führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Ruxolitinib eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Sonidegib soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die starke Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Sonidegib wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Sonidegib mit Hemmstoffen dieses Enzyms kann die Bioverfügbarkeit von Sonidegib erhöht sein und es können schwere unerwünschte Wirkungen auftreten. Eine gleichzeitige Einnahme mit einem Induktor kann die Wirksamkeit von Sonidegib verringern. In einer kontrollierten Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Hemmstoffs Ketoconazol die Bioverfügbarkeit von Sonidegib um 125%. Eine gleichzeitige Einnahme mit dem starken Induktor Rifampicin reduzierte die Bioverfügbarkeit von Sonidegib um 77% (Product Information EPAR).

Management-Hinweis:

Ist die gleichzeitige Einnahme von Sonidegib mit einem starken Hemmstoff von CYP3A4 erforderlich, sollte die Dosis von Sonidegib in Schritten von 200 mg bis zu einer Tagesdosis von 400-800 mg erhöht werden. Der starke CYP3A4-Induktor sollte nicht länger als 14 Tage angewendet werden, um die Wirksamkeit des Sonidegibs nicht zu beeinträchtigen. Ist die gleichzeitige Einnahme von Sonidegib mit einem starken Induktor von CYP3A4 erforderlich, sollten die Patient*innen hinsichtlich der Nebenwirkungen von Sonidegib überwacht, die Dosis von Sonidegib auf 200 mg reduziert und diese Dosis nur an jedem zweiten Tag gegeben werden. Dies sollte ausschließlich durch Ärzte durchgeführt werden, die im Umgang mit Sonidegib erfahren sind.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können die Umwandlung von Sonidegib im Körper verzögern oder beschleunigen. Dies kann vermehrt zu Nebenwirkungen oder zu einer Abschwächung der Wirkung von Sonidegib führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Sonidegib eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Risiko-Hinweis

Bei einer Behandlung mit Venetoclax soll eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die moderate oder starke Hemmstoffe oder starke Induktoren von CYP3A4 sind, nicht erfolgen.

Begründung:

Venetoclax wird überwiegend über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Venetoclax mit Hemmstoffen dieses Enzyms kann die Bioverfügbarkeit von Venetoclax erhöht sein und es können schwere unerwünschte Wirkungen auftreten. Eine gleichzeitige Einnahme mit einem Induktor kann die Wirksamkeit von Venetoclax verringern. In einer kontrollierten Studie mit Patienten erhöhte die gleichzeitige Einnahme des starken CYP3A4-Hemmstoffs Ketoconazol die Bioverfügbarkeit von Venetoclax auf das 6,4-Fache. Eine gleichzeitige Einnahme mit dem starken Induktor Rifampicin reduzierte die Bioverfügbarkeit von Venetoclax um 71% (Agarwal et al. 2016; Agarwal et al. 2017).

Management-Hinweis:

Ist die gleichzeitige Einnahme von Venetoclax mit einem starken Hemmstoff von CYP3A4 erforderlich, sollte die Dosis von Venetoclax um mindestens 75%, bei gleichzeitiger Einnahme mit einem moderaten Hemmstoff um mindestens 50% reduziert werden. Dies sollte ausschließlich durch Ärzte durchgeführt werden, die im Umgang mit Venetoclax erfahren sind.

Hinweis für Patienten:

Einige Arzneistoffe können die Umwandlung von Venetoclax im Körper verzögern oder beschleunigen. Dies kann vermehrt zu Nebenwirkungen oder zu einer Abschwächung der Wirkung von Venetoclax führen. Solche Arzneistoffe sollten möglichst nicht in Kombination mit Venetoclax eingenommen werden.

Referenzen: siehe Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

Abbas, Richat; Boni, Joseph; Sonnichsen, Daryl (2015): Effect of rifampin on the pharmacokinetics of bosutinib, a dual Src/Abl tyrosine kinase inhibitor, when administered concomitantly to healthy subjects. In: *Drug metabolism and personalized therapy* 30 (1), S. 57–63. DOI: 10.1515/dmdi-2014-0026.

Abbas, Richat; Hug, Bruce A.; Leister, Cathie; Burns, Jaime; Sonnichsen, Daryl (2011): Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of oral bosutinib in healthy subjects. In: *Journal of clinical pharmacology* 51 (12), S. 1721–1727. DOI: 10.1177/0091270010387427.

Abu Rmilah, Anan A.; Lin, Grace; Begna, Kebede H.; Friedman, Paul A.; Herrmann, Joerg (2020): Risk of QTc prolongation among cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors. In: *International journal of cancer* 147 (11), S. 3160–3167. DOI: 10.1002/ijc.33119.

Agarwal, Suresh K.; Hu, Beibei; Chien, David; Wong, Shekman L.; Salem, Ahmed Hamed (2016): Evaluation of Rifampin's Transporter Inhibitory and CYP3A Inductive Effects on the Pharmacokinetics of Venetoclax, a BCL-2 Inhibitor: Results of a Single- and Multiple-Dose Study. In: *Journal of clinical pharmacology* 56 (11), S. 1335–1343. DOI: 10.1002/jcph.730.

Agarwal, Suresh K.; Salem, Ahmed Hamed; Danilov, Alexey V.; Hu, Beibei; Puvvada, Soham; Gutierrez, Martin et al. (2017): Effect of ketoconazole, a strong CYP3A inhibitor, on the pharmacokinetics of venetoclax, a BCL-2 inhibitor, in patients with non-Hodgkin lymphoma. In: *British journal of clinical pharmacology* 83 (4), S. 846–854. DOI: 10.1111/bcp.13175.

Aslanis, Vassilios; Umehara, Kenichi; Huth, Felix; Ouatas, Taoufik; Bharathy, Savita; Butler, Andrew Avigdor et al. (2019): Multiple administrations of fluconazole increase plasma exposure to ruxolitinib in healthy adult subjects. In: *Cancer chemotherapy and pharmacology* 84 (4), S. 749–757. DOI: 10.1007/s00280-019-03907-1.

Baena-Cañada, José M.; Martínez, María J.; García-Olmedo, Obdulia; Jiménez-Bárceñas, Reyes; Muriel-Cueto, Pedro (2010): Interaction between capecitabine and brivudin in a patient with breast cancer. In: *Nature reviews. Clinical oncology* 7 (1), S. 55–58. DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.185.

Chalabi, M.; Cardona, A.; Nagarkar, D. R.; Dhawahir Scala, A.; Gandara, D. R.; Rittmeyer, A. et al. (2020): Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton pump inhibitors: pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 31 (4), S. 525–531. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.01.006.

Chu, Michael P.; Ghosh, Sunita; Chambers, Carole R.; Basappa, Naveen; Butts, Charles A.; Chu, Quincy et al. (2015): Gastric Acid suppression is associated with decreased erlotinib efficacy in non-small-cell lung cancer. In: *Clinical lung cancer* 16 (1), S. 33–39. DOI: 10.1016/j.clc.2014.07.005.

Del Re, M.; Omarini, C.; Diodati, L.; Palleschi, M.; Meattini, I.; Crucitta, S. et al. (2021): Drug-drug interactions between palbociclib and proton pump inhibitors may significantly affect clinical outcome of metastatic breast cancer patients. In: *ESMO open* 6 (5), S. 100231. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100231.

Dutreix, Catherine; Munarini, Florence; Lorenzo, Sebastien; Roesel, Johannes; Wang, Yanfeng (2013): Investigation into CYP3A4-mediated drug-drug interactions on midostaurin in healthy volunteers. In: *Cancer chemotherapy and pharmacology* 72 (6), S. 1223–1234. DOI: 10.1007/s00280-013-2287-6.

- Eser, Kadir; Önder, Arif Hakan; Sezer, Emel; Çil, Timuçin; İnal, Ali; Öztürk, Banu et al. (2022): Proton pump inhibitors may reduce the efficacy of ribociclib and palbociclib in metastatic breast cancer patients based on an observational study. In: *BMC cancer* 22 (1), S. 516. DOI: 10.1186/s12885-022-09624-y.
- Frye, Reginald F.; Fitzgerald, Sara M.; Lagattuta, Theodore F.; Hruska, Matthew W.; Egorin, Merrill J. (2004): Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. In: *Clinical pharmacology and therapeutics* 76 (4), S. 323–329. DOI: 10.1016/j.clpt.2004.06.007.
- Gupta, Neeraj; Hanley, Michael J.; Venkatakrishnan, Karthik; Bessudo, Alberto; Rasco, Drew W.; Sharma, Sunil et al. (2018): Effects of Strong CYP3A Inhibition and Induction on the Pharmacokinetics of Ixazomib, an Oral Proteasome Inhibitor: Results of Drug-Drug Interaction Studies in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma and a Physiologically Based Pharmacokinetic Analysis. In: *Journal of clinical pharmacology* 58 (2), S. 180–192. DOI: 10.1002/jcph.988.
- Hopkins, Ashley M.; Badaoui, Sarah; Kichenadasse, Ganessan; Karapetis, Christos S.; McKinnon, Ross A.; Rowland, Andrew; Sorich, Michael J. (2022a): Efficacy of Atezolizumab in Patients With Advanced NSCLC Receiving Concomitant Antibiotic or Proton Pump Inhibitor Treatment: Pooled Analysis of Five Randomized Control Trials. In: *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 17 (6), S. 758–767. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.02.003.
- Hopkins, Ashley M.; Kichenadasse, Ganessan; Karapetis, Christos S.; Rowland, Andrew; Sorich, Michael J. (2020): Concomitant Proton Pump Inhibitor Use and Survival in Urothelial Carcinoma Treated with Atezolizumab. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 26 (20), S. 5487–5493. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1876.
- Hopkins, Ashley M.; Kichenadasse, Ganessan; McKinnon, Ross A.; Abuhelwa, Ahmad Y.; Logan, Jessica M.; Badaoui, Sarah et al. (2022b): Efficacy of first-line atezolizumab combination therapy in patients with non-small cell lung cancer receiving proton pump inhibitors: post hoc analysis of IMpower150. In: *British journal of cancer* 126 (1), S. 42–47. DOI: 10.1038/s41416-021-01606-4.
- Hsyu, Poe-Hir; Pignataro, Daniela Soriano; Matschke, Kyle (2017): Effect of aprepitant, a moderate CYP3A4 inhibitor, on bosutinib exposure in healthy subjects. In: *European journal of clinical pharmacology* 73 (1), S. 49–56. DOI: 10.1007/s00228-016-2108-z.
- Johnson, Faye M.; Agrawal, Shruti; Burris, Howard; Rosen, Lee; Dhillon, Navneet; Hong, David et al. (2010): Phase 1 pharmacokinetic and drug-interaction study of dasatinib in patients with advanced solid tumors. In: *Cancer* 116 (6), S. 1582–1591. DOI: 10.1002/cncr.24927.
- Keizer, H. J.; Bruijn, E. A. de; Tjaden, U. R.; Clercq, E. de (1994): Inhibition of fluorouracil catabolism in cancer patients by the antiviral agent (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine. In: *Journal of cancer research and clinical oncology* 120 (9), S. 545–549. DOI: 10.1007/BF01221032.
- Lam, Lisa H.; Capparelli, Edmund V.; Kurzrock, Razelle (2016): Association of concurrent acid-suppression therapy with survival outcomes and adverse event incidence in oncology patients receiving erlotinib. In: *Cancer chemotherapy and pharmacology* 78 (2), S. 427–432. DOI: 10.1007/s00280-016-3087-6.
- Lee, Chia-Han; Shen, Mei-Chiou; Tsai, Ming-Ju; Chang, Jung-San; Huang, Yaw-Bin; Yang, Yi-Hsin; Hsieh, Kun-Pin (2022): Proton pump inhibitors reduce the survival of advanced lung cancer patients with therapy of gefitinib or erlotinib. In: *Scientific reports* 12 (1), S. 7002. DOI: 10.1038/s41598-022-10938-x.

Logan, Jill K.; Wickramaratne Senarath Yapa, Shalini; Harinstein, Lisa; Saluja, Bhawana; Muñoz, Monica; Sahajwalla, Chandahas et al. (2020): Drug Interaction Between Febuxostat and Thiopurine Antimetabolites: A Review of the FDA Adverse Event Reporting System and Medical Literature. In: *Pharmacotherapy* 40 (2), S. 125–132. DOI: 10.1002/phar.2362.

Meneses-Lorente, Georgina; Fowler, Stephen; Guerini, Elena; Kowalski, Karey; Chow-Maneval, Edna; Yu, Li et al. (2022): In vitro and clinical investigations to determine the drug-drug interaction potential of entrectinib, a small molecule inhibitor of neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK). In: *Investigational new drugs* 40 (1), S. 68–80. DOI: 10.1007/s10637-021-01156-9.

Mir, Olivier; Touati, Nathan; Lia, Michela; Litière, Saskia; Le Cesne, Axel; Sleijfer, Stefan et al. (2019): Impact of Concomitant Administration of Gastric Acid-Suppressive Agents and Pazopanib on Outcomes in Soft-Tissue Sarcoma Patients Treated within the EORTC 62043/62072 Trials. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 25 (5), S. 1479–1485. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2748.

Nieves Sedano, Marcos; Manuel Caro Teller, José; García Muñoz, Carmen; Fernandez Redondo, Delia; Ponce Aix, Santiago; Menéndez Orenga, Miguel; Miguel Ferrari Piquero, José (2018): Clinical impact of gastric acid suppressing medication on the effectiveness of tyrosine kinase inhibitors in lung cancer patients. In: *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology* 23 (3), S. 647–653.

Pisano, Sorana G.; Hoffman, Sarah E.; Legasto, Carlo S.; McLaughlin, Eric M.; Porter, Kyle; Chen, James L. (2019): Effect of Acid-Suppressive Strategies on Pazopanib Efficacy in Patients With Soft-Tissue Sarcoma. In: *Clinical and translational science* 12 (5), S. 529–533. DOI: 10.1111/cts.12648.

Rätz Bravo, Alexandra E.; Hofer, Silvia; Krähenbühl, Stephan; Ludwig, Christian (2009): Fatal drug-drug interaction of brivudine and capecitabine. In: *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 48 (4), S. 631–633. DOI: 10.1080/02841860802660502.

Shaik, M. Naveed; Hee, Brian; Wei, Hua; LaBadie, Robert R. (2018): Evaluation of the effect of rifampin on the pharmacokinetics of the Smoothened inhibitor glasdegib in healthy volunteers. In: *British journal of clinical pharmacology* 84 (6), S. 1346–1353. DOI: 10.1111/bcp.13568.

Shaik, M. Naveed; LaBadie, Robert R.; Rudin, Dan; Levin, Wendy J. (2014): Evaluation of the effect of food and ketoconazole on the pharmacokinetics of the smoothened inhibitor PF-04449913 in healthy volunteers. In: *Cancer chemotherapy and pharmacology* 74 (2), S. 411–418. DOI: 10.1007/s00280-014-2502-0.

Smith, Patrick; Bullock, Julie M.; Booker, Brent M.; Haas, Curtis E.; Berenson, Charles S.; Jusko, William J. (2004): The influence of St. John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. In: *Pharmacotherapy* 24 (11), S. 1508–1514. DOI: 10.1592/phco.24.16.1508.50958.

Tan, Antoinette R.; Gibbon, Darlene G.; Stein, Mark N.; Lindquist, Diana; Edenfield, Jeffery W.; Martin, Julie C. et al. (2013): Effects of ketoconazole and esomeprazole on the pharmacokinetics of pazopanib in patients with solid tumors. In: *Cancer chemotherapy and pharmacology* 71 (6), S. 1635–1643. DOI: 10.1007/s00280-013-2164-3.

Tanaka, Chiaki; Yin, Ophelia Q. P.; Smith, Tom; Sethuraman, Venkat; Grouss, Karen; Galitz, Lawrence et al. (2011): Effects of rifampin and ketoconazole on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy participants. In: *Journal of clinical pharmacology* 51 (1), S. 75–83. DOI: 10.1177/0091270010367428.

Tsifi, Angeliki; Papaxoinis, George; Diamantopoulos, Panagiotis; Mantzourani, Marina; Antoniadou, Vasiliki; Halioti, Asimina; Gogas, Helen (2019): A life-threatening drug-drug interaction between capecitabine and brivudine in a patient with metastatic breast cancer. In: *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)* 31 (7-8), S. 424–427. DOI: 10.1080/1120009X.2019.1665875.

Tugnait, Meera; Gupta, Neeraj; Hanley, Michael J.; Sonnichsen, Daryl; Kerstein, David; Dorer, David J. et al. (2020): Effects of Strong CYP2C8 or CYP3A Inhibition and CYP3A Induction on the Pharmacokinetics of Brigatinib, an Oral Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitor, in Healthy Volunteers. In: *Clinical pharmacology in drug development* 9 (2), S. 214–223. DOI: 10.1002/cpdd.723.

Veerman, G. D. Marijn; Husaarts, Koen G A M; Peric, Robert; Oomen-de Hoop, Esther; Landa, Kersten D.; van der Leest, Cor H et al. (2021): Influence of Cow's Milk and Esomeprazole on the Absorption of Erlotinib: A Randomized, Crossover Pharmacokinetic Study in Lung Cancer Patients. In: *Clinical pharmacokinetics* 60 (1), S. 69–77. DOI: 10.1007/s40262-020-00910-1.

Xu, Huiping; O'Gorman, Melissa; Tan, Weiwei; Brega, Nicoletta; Bello, Akintunde (2015): The effects of ketoconazole and rifampin on the single-dose pharmacokinetics of crizotinib in healthy subjects. In: *European journal of clinical pharmacology* 71 (12), S. 1441–1449. DOI: 10.1007/s00228-015-1945-5.

Zimm, S.; Collins, J. M.; O'Neill, D.; Chabner, B. A.; Poplack, D. G. (1983): Inhibition of first-pass metabolism in cancer chemotherapy: interaction of 6-mercaptopurine and allopurinol. In: *Clinical pharmacology and therapeutics* 34 (6), S. 810–817. DOI: 10.1038/clpt.1983.254.