

Arzneimittelinteraktionen

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.1.1 Physikochemische Interaktionen	3
2.1.2 Pharmakokinetische Interaktionen.....	3
2.1.3 Resorptionsinteraktionen	4
2.1.4 Verteilungsinteraktionen.....	4
2.1.5 Metabolisierungsinteraktionen	4
2.1.6 Eliminationsinteraktionen	5
2.1.7 Pharmakodynamische Interaktionen.....	6
3 Spezifische Interaktionen	6
3.1 Methodik.....	6
3.2 Cytochrom P450 (CYP) 1A2.....	6
3.3 Cytochrom P450 (CYP) 2B6.....	7
3.4 Cytochrom P450 (CYP) 2C8.....	7
3.5 Cytochrom P450 (CYP) 2C9.....	8
3.6 Cytochrom P450 (CYP) 2C19.....	8
3.7 Cytochrom P450 (CYP) 2D6	9
3.8 Cytochrom P450 (CYP) 3A4.....	10
3.9 P-Glykoprotein (P-gp)	12
4 Spezifische Nebenwirkungen	12
4.1 QT-Zeit-Verlängerung.....	12
4.2 Verstärkung der Myelotoxizität	20
4.3 Modulation der Immunreaktion.....	21
4.3.1 Einleitung.....	21
4.3.2 Tumorthapeutika mit immunsuppressiven Effekten	21
4.3.3 Nicht-onkologische Therapeutika mit immunsuppressiven Effekten.....	22
4.3.4 Immunmodulatoren	23
4.3.5 Probiotika	23
4.3.6 Einfluss auf Impfungen	24
9 Literatur	24
15 Anschriften der Experten	24
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	25

Arzneimittelinteraktionen

Stand: Dezember 2020

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Christoph Ritter, Markus Horneber, Claudia Langebrake, Mathias Nietzke

für den Arbeitskreis Onkologische Pharmazie der DGHO

1 Zusammenfassung

Arzneimittelinteraktionen können sowohl zwischen verschiedenen Arzneimitteln auftreten als auch zwischen Arzneimitteln und Nahrungs- oder Genussmitteln. Häufig werden Arzneimittelinteraktionen als unerwünscht bezeichnet, es gibt jedoch auch solche, die bewusst therapeutisch genutzt werden. Als Beispiel seien hier Kombinationschemotherapien oder die Kombination des starken Cytochrom-P-450-Inhibitors Ritonavir mit anderen antiretroviralen Arzneistoffen (Proteaseinhibitoren) genannt, um deren Exposition zu erhöhen.

Das Potenzial für unerwünschte Arzneimittelinteraktionen in der Onkologie hat mit der wachsenden Anzahl verschiedener Substanzklassen und der immer größeren Komplexität der Pharmakotherapie schwer kranker Patienten erheblich zugenommen. Die Kenntnisse um solche Interaktionen sind in den letzten Jahren gestiegen – nicht zuletzt durch eindrucksvolle Beispiele aus der klinischen Praxis (z.B. erhebliche Toxizitäten bei gleichzeitiger Verwendung von Vincristin und Azol-Antimykotika oder von hochdosiertem Methotrexat (MTX) mit Arzneistoffen, die um die MTX-Ausscheidung konkurrieren oder andererseits der Wirkungsverlust von Carbapenem-Antibiotika bei gleichzeitiger Anwendung von Valproat).

Obwohl inzwischen die Verwendung von Interaktionsdatenbanken (ggf. in Verbindung mit einem elektronischen Arzneimittel-Verordnungssystem) weit verbreitet ist, ist es im klinischen Alltag nahezu unmöglich, alle klinisch relevanten Interaktionen am Patienten zu überblicken. Im Folgenden sollen daher die Mechanismen von Arzneimittelinteraktionen sowie allgemeine Grundsätze zu ihrer Vermeidung in der klinischen Praxis vermittelt werden.

Grundsätze zur Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelinteraktionen:

- Vermeidung von Substanzen mit Interaktionspotenzial, wenn nicht unbedingt erforderlich
- Auswahl von Substanzen mit dem niedrigsten Potenzial für bekannte Interaktionen
- Berücksichtigung von Grunderkrankung und eventuelle Organfunktionseinschränkungen
- Vermeidung von Substanzen mit Potenzial für schwere unerwünschte Wirkungen
- Beachtung möglicher überlappender Nebenwirkungen bei der nicht vermeidbaren Kombination entsprechender Substanzen

Die Reduktion bzw. Vermeidung von Arzneimittelinteraktionen ist ein zunehmend wichtiges Ziel der Pharmakotherapie von Patienten mit komplexen Grunderkrankungen. Die Kenntnis des Therapeuten über Mechanismen von Arzneimittelinteraktionen, von Substanzklassen und Einzelsubstanzen mit hohem Interaktionspotential sowie die in [Tabelle 1](#) dargelegten allgemeinen Grundsätze zu ihrer Vermeidung im klinischen Alltag sind ein wesentlicher Schritt, um unerwünschte Arzneimittelinteraktionen zu erkennen und nach Möglichkeit zu vermeiden. Eine besondere Bedeutung kommt hierbei der kontinuierlichen oralen Therapie zu, da sich unter die-

sen Bedingungen unerwünschte Interaktionen besonders häufig entwickeln können und typischerweise schlechter kontrolliert werden können.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Bei gleichzeitiger Applikation zweier oder mehrerer Arzneistoffe sind zahlreiche Effekte möglich, die sowohl die qualitative als auch die quantitative Wirkung der Einzelstoffe beeinflussen können. Die Folgen sind entweder ein unzureichender Effekt (bei verminderter Exposition) oder Toxizität (bei erhöhter Exposition). Grundsätzlich können physikochemische sowie pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkungen unterschieden werden, siehe [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Übersicht über die Arten von Arzneimittel-Interaktionen

Physikochemische (In-vitro-) Interaktionen	Pharmakokinetische Interaktionen	Pharmakodynamische Interaktionen
Veränderung der Löslichkeit, Komplexbildung, oxidative und Adsorptionsprozesse bei Verwendung von: <ul style="list-style-type: none"> • Mischspritzen, Mischinfusionen • Infusionsmischungen im Schlauchsystem • Mischlösungen mit parenteraler Ernährung • Mischungen mit enteraler Ernährung • oder gleichzeitiger oraler Einnahme 	<p>Absorption Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt</p> <p>Distribution Verteilung in Kompartimenten, Plasma-Proteinbindung</p> <p>Metabolisierung Induktion/Inhibition der Metabolisierung</p> <p>Elimination Induktion/Inhibition der Ausscheidung (Transportproteine)</p>	am Rezeptor/Erfolgsorgan, im Regelkreis: <ul style="list-style-type: none"> • Synergismus • Antagonismus

2.1.1 Physikochemische Interaktionen

Wechselwirkungen von Arzneimitteln sind bereits vor Aufnahme in den Körper möglich, wenn Medikamente zur parenteralen oder enteralen Verabreichung gleichzeitig über denselben Zugang bzw. über eine Sonde miteinander vermischt verabreicht werden. Im günstigeren Fall resultieren physikalische Veränderungen wie Ausflockung, Trübung, Phasentrennung oder Gasbildung, die mit bloßem Auge gut erkennbar sind. Chemische Reaktionen wie Oxidation, Reduktion, Komplexbildung verlaufen hingegen in den meisten Fällen unsichtbar. Das Ausmaß physikalisch-physikalisch-chemischer Wechselwirkungen ist unterschiedlich und wird von Variablen wie Kontaktzeit und Konzentration bzw. Stabilität der Trägerlösung beeinflusst. Mögliche pharmakologische Konsequenzen sind die Inaktivierung oder Veränderung der therapeutischen Wirkung einschließlich toxischer Effekte.

2.1.2 Pharmakokinetische Interaktionen

In vivo können Arzneimittelinteraktionen die Pharmakokinetik der Einzelsubstanzen (Resorption, Verteilung, Metabolisierung sowie Elimination) betreffen. Grunderkrankung, Alter, Geschlecht, pH-Wert-Verschiebungen im Magen oder im Urin, Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt, Veränderungen der Plasmaproteine oder Interaktionen mit Enzymen können das Auftreten von Wechselwirkungen zusätzlich begünstigen. Pharmakokinetische Wechselwirkungen sind während der gesamten Passage eines Arzneistoffs möglich und werden unterteilt in Resorptions-, Verteilungs-, Metabolisierungs- und Eliminationsinteraktionen.

2.1.3 Resorptionsinteraktionen

Bei peroraler Gabe haben Änderungen der Kinetik der Aufnahme bzw. der insgesamt resorbierten Menge eines Arzneistoffs Auswirkungen auf den Plasmaspiegel. Potenziell besteht die Gefahr, dass wirksame Zielkonzentrationen zu langsam aufgebaut bzw. gar nicht erreicht werden.

Der *pH-Wert* im Magen beeinflusst die Resorptionsquote mancher Substanzen, da er ihren Dissoziationsgrad und ihren passiven Transport in die Zellen bzw. die Blutbahn bestimmt. Schwach dissoziierte (ionisierte) Substanzen werden besser aufgenommen als stark dissoziierte.

Die gleichzeitige Applikation von Antazida, H₂-Antagonisten oder insbesondere Protonenpumpeninhibitoren vermindert die Resorption zahlreicher Arzneistoffe. Für die Onkologie ist hier an erster Stelle die Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren zu nennen, von denen zahlreiche Vertreter eine pH-Wert-abhängige Resorption aufweisen. Ist eine gleichzeitige Medikation unumgänglich, kann in manchen Fällen die zeitlich versetzte Einnahme die Resorptionsquote erhöhen.

Eine *Beschleunigung der Magen-Darm-Passage*, z. B. durch das Prokinetikum Metoclopramid, kann Einfluss auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Arzneistoffen haben und muss gegebenenfalls berücksichtigt werden.

Ein wichtiges Beispiel für Interaktionen durch *Komplexierung mit mehrwertigen Kationen* ist die gleichzeitige orale Applikation von L-Thyroxin oder Fluorochinolonen (Mercaptopurin, Estramustin) mit polyvalenten Kationen wie Al³⁺, Ca²⁺, Fe²⁺ oder Mg²⁺, was zu einer klinisch relevanten Verminderung ihrer Plasmakonzentrationen um bis zu 50% führt.

2.1.4 Verteilungsinteraktionen

Nach der Resorption eines Arzneistoffs erfolgt seine Verteilung im Körper. Die chemische Struktur des Arzneistoffes entscheidet über seine Affinität zu Proteinen in Plasma und Gewebe. Bei Arzneistoffen mit hoher Plasmaproteinbindung kommt es zu einer Art Depoteffekt, da nur die ungebundene Substanzmenge zum pharmakologischen Effekt beiträgt. Es herrscht ein Gleichgewicht zwischen ungebundener und gebundener Substanz; wird Arzneistoff aus dem Körper ausgeschieden, so verlässt gebundene Substanz die Proteinbindung und steht in wirksamer Form zu Verfügung. Konkurrieren zwei Arzneistoffe um das im Plasma vorhandene Albumin oder andere Plasmaproteine, kann der Arzneistoff mit höherer Affinität den mit schwächerer Affinität aus seiner Plasmaproteinbindung verdrängen.

Dadurch wird dessen ungebundener Anteil erhöht, was mit stärkeren erwünschten oder unerwünschten pharmakologischen Wirkungen sowie einer rascheren Metabolisierung und Exkretion verbunden sein kann. Antimikrobielle Substanzen mit ausgeprägter Plasmaproteinbindung sind z. B. die Penizilline. Von besonderem Interesse sind solche Interaktionen bei Arzneistoffen mit steilen Dosis-Wirkungskurven und geringer therapeutischer Breite sowie bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz sowie bereits vorgeschädigten Zielorganen.

2.1.5 Metabolisierungsinteraktionen

Wird der Metabolismus eines Arzneistoffs beeinflusst, so verändert sich seine Halbwertszeit. Ein beschleunigter Abbau führt zu einer Verkürzung der Wirkdauer, während ein verlangsamter Metabolismus eine Kumulation der Substanz auslösen kann. Arzneistoffe können die Aktivität zahlreicher Enzyme im Körper verändern oder als deren Substrate auftreten. Häufig wird die Synthese solcher Enzyme in Gegenwart von Arzneistoffen angeregt oder gehemmt. Das Phänomen tritt insbesondere an Enzymen der Leber, aber auch an anderen Organen auf.

Von großer Bedeutung für zahlreiche Interaktionen und die Wirkung von Arzneistoffen sind die Enzyme des *Cytochrom-P450-Systems (CYP450)*. Das insbesondere in der Leber angesiedelte mischfunktionelle Monooxygenase-System dient der Biotransformation von Substanzen und der Synthese körpereigener Verbindungen, wie z.B. den Steroiden. Diese Phase-I-Reaktionen transformieren lipophile Moleküle durch Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse in polarere und hydrophilere Moleküle. Die Zahl der dem CYP450 zugeordneten Isoenzyme ist hoch (>50 Vertreter). Sie werden nach ihrer Aminosäure-Sequenz und ihren Substrat- und Inhibitoreigenschaften in Familien und Unterfamilien klassifiziert. Die Subfamilie CYP3A gilt derzeit als wichtigste Enzym-Gruppe zur oxidativen Metabolisierung lipophiler Arzneistoffe in Leber und Dünndarm. Häufig werden diese bereits vor Erreichen der systemischen Zirkulation degradiert (First-pass-Effekt). Daher ist der im Darm absorbierte Anteil der Dosis (Absorptionsquote) größer als der in der systemischen Zirkulation ankommende Anteil (Bioverfügbarkeit). Beeinflussungen dieses Systems verändern die Bioverfügbarkeit und/oder Elimination vieler peroral applizierter, vor allem lipophiler Substanzen.

Häufig erfolgt die *Induktion* über die Aktivierung eines Rezeptors. Dieser verbindet sich mit dem Induktor und transloziert als Komplex zum Zellkern, um dort eine vermehrte Synthese verschiedener Enzyme auszulösen. Durch die Induktion werden dann Enzyme verstärkt angeboten. Der Effekt eines Induktors tritt in der Regel mit einer zeitlichen Verzögerung ein und hält auch nach dem Absetzen des Induktors noch an, abhängig von der Halbwertszeit der Enzyme. Beispiele für Enzyminduktoren sind u. a. Carbamazepin, Enzalutamid, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin oder Johanniskraut.

Die *Inhibition* von CYP-Enzymen erfolgt, sobald der Hemmstoff im entsprechenden Gewebe angeflutet ist, kann also bei parenteraler Applikation innerhalb von Sekunden stattfinden. Die Dauer richtet sich nach der Art der Inhibition (kompetitiv oder irreversibel) sowie der Halbwertszeit des Inhibitors. Klassische Inhibitoren sind unter anderen die antimykotischen Azole, Idelalisib, Makrolide (besonders Clarithromycin) oder Proteaseinhibitoren (z.B. Darunavir, Ritonavir, Lopinavir) oder Inhaltsstoffe der Grapefruit (irreversible Hemmung, die mindestens fünf Tage anhält).

Interaktionen können auch durch Wechselwirkungen mit membranständigen Transportern wie dem *P-Glykoprotein (P-gp)* oder *organischen Anionentransportern (OATP)* ausgelöst werden. Viele Arzneistoffe, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, sind auch Substrate für P-gp. Dies erklärt pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Arzneistoffen, die nicht oder kaum biotransformiert werden. Besonders betroffen sind Arzneistoffe mit hohem First-Pass-Effekt wie Immunsuppressiva oder stark metabolisierte HIV-Proteaseinhibitoren: Da der Firstpass-Effekt sowohl durch Biotransformation als auch durch P-gp verursacht ist, können bereits geringe Funktionsänderungen große Variationen von Bioverfügbarkeit und Elimination bedingen. Die gleichzeitige Gabe dieser Substanzen mit Induktoren oder Inhibitoren des P-gp birgt daher ein besonders hohes Interaktionsrisiko, siehe Kapitel [3.9](#).

2.1.6 Eliminationsinteraktionen

Substanzen mit überwiegend renaler Elimination können sich durch unterschiedliche Mechanismen gegenseitig in ihrer Elimination beeinflussen. So führt eine pH-Verschiebung des Urins zu einer Veränderung der tubulären Rückresorption (passive Diffusion) von Arzneistoffen. Schwache Säuren wie Penicilline oder Methotrexat werden in undissoziierter Form (niedriger pH-Wert) besser rückresorbiert und verbleiben dadurch länger im Organismus. Bei hohem pH-Wert, zum Beispiel nach Alkalisierung, wird ihre Rückresorption hingegen vermindert und ihre Elimination beschleunigt. Weitere Mechanismen für Interaktionen auf renaler Ebene sind die kompetitive Nutzung von aktiven tubulären Exkretionssystemen (Beispiel: Kombination von Probenecid und

Cidofovir) sowie die in ihrer Bedeutung noch nicht vollständig verstandene Inhibition von tubulären P-gp Transportern.

2.1.7 Pharmakodynamische Interaktionen

Unter pharmakodynamischen Interaktionen werden solche Interaktionen verstanden, die in einer direkten Wechselwirkung an der molekularen Endstrecke des pharmakologischen Effektes resultieren.

Unterschieden werden synergistische von antagonistischen Effekten; beim Synergismus werden Wirkungen additiv oder überadditiv (überproportional) verstärkt, beim Antagonismus kommt es zu einer Abschwächung bzw. Aufhebung der Wirkung. Beim Angriff am gleichen Rezeptor spricht man von kompetitiven (konkurrierenden), bei unterschiedlichen Rezeptortypen von funktionellen Synergismen bzw. Antagonismen. Beim funktionellen Antagonismus lösen zwei Agonisten an unterschiedlichen Rezeptoren gegensinnige Antworten (Effekte) aus. Pharmakodynamische Interaktionen etablierter Substanzen sind in der Regel gut untersucht und dokumentiert. Sie unterliegen weniger interindividuellen Schwankungen und sind meist gut vorhersehbar.

3 Spezifische Interaktionen

3.1 Methodik

Die Tabellen ab Kapitel 3.2 enthalten eine Auswahl klinisch relevanter Substrate, Inhibitoren und Induktoren der wichtigsten Stoffwechsellzyme und Transportproteine. Die Auswahl erfolgte entsprechend der Leitlinie zur Untersuchung von Arzneimittelwechselwirkungen im Rahmen der Arzneimittelentwicklung der FDA [1].

Als sensitive bzw. moderat sensitive Substrate für Stoffwechsellzyme gelten Arzneistoffe, deren Bioverfügbarkeit in klinischen Studien durch die gemeinsame Verabreichung starker Hemmstoffe um mindestens das Fünffache bzw. zwischen dem Zweifachen und dem Fünffachen ansteigen. Klinisch relevante Substrate für Transportproteine sind Arzneistoffe, die *in vitro* durch Transportproteine transportiert werden, aber keinem relevantem Stoffwechsel unterliegen, und deren Bioverfügbarkeit in klinischen Studien durch Hemmstoffe um mindestens das Zweifache gesteigert wird.

Inhibitoren von Stoffwechsellzymen gelten als stark, moderat oder schwach, wenn die Bioverfügbarkeit eines sensitiven Substrates des jeweiligen Stoffwechsellzyms in klinischen Studien durch den Inhibitor um mindestens das Fünffache, zwischen dem Zweifachen und dem Fünffachen oder zwischen dem 1,25-Fachen und dem Zweifachen gesteigert wird. Als klinische relevante Inhibitoren von Transportproteinen gelten Arzneistoffe, die *in vitro* die Aktivität des jeweiligen Transportproteins hemmen und in klinischen Studien die Bioverfügbarkeit eines relevanten Substrates um mindestens das Zweifache steigern.

Induktoren von Stoffwechsellzymen gelten als stark, moderat oder schwach, wenn sie in klinischen Studien die Bioverfügbarkeit sensitiver Substrate um mindestens 80%, zwischen 50% und 80% oder zwischen 20% und 50% herabsetzen. Arzneistoffe gelten als klinisch relevante Induktoren von Transportproteinen, wenn sie die Bioverfügbarkeit eines relevanten Substrates des jeweiligen Transportproteins um mindestens 20% herabsetzen.

3.2 Cytochrom P450 (CYP) 1A2

Arzneistoffe, die an Interaktionen über den Cytochrom P450 1A2-Stoffwechselweg beteiligt sein können, sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Auswahl klinisch relevanter Substrate, Inhibitoren und Induktoren des CYP1A2

Substrate	Inhibitoren	Induktoren
Clozapin*	Aciclovir	Phenytoin*
Coffein	Allopurinol	Rifampicin*
Duloxetin*	Cimetidin*	Ritonavir*
Pirfenidon	Ciprofloxacin*	Teriflunomid*
Theophyllin	Fluvoxamin*	
Tizanidin*	Methoxsalen	
	Mexiletin	
	Östrogene	
	Peginterferon alpha-2a	
Legende:		
sensitives Substrat; starker Inhibitor/Induktor		
moderat sensibles Substrat; moderater Inhibitor/Induktor		
schwacher Inhibitor/Induktor		
*Zu diesem Arzneistoff liegen Hinweise für Interaktionen über weitere Stoffwechselwege vor. Bitte nutzen Sie die Suchfunktion innerhalb dieses Dokumentes.		

3.3 Cytochrom P450 (CYP) 2B6

Arzneistoffe, die an Interaktionen über den Cytochrom P450 2B6-Stoffwechselweg beteiligt sein können, sind in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

Tabelle 3: Auswahl klinisch relevanter Substrate, Inhibitoren und Induktoren des CYP2B6

Substrate	Inhibitoren	Induktoren
Bupropion*	Clopidogrel*	Carbamazepin*
Efavirenz*	Tenofovir	Efavirenz*
	Ticlopidin*	Nevirapin
	Voriconazol*	Rifampicin*
		Ritonavir*
Legende:		
Sensitives Substrat; starker Inhibitor/Induktor		
moderat sensibles Substrat; moderater Inhibitor/Induktor		
schwacher Inhibitor/Induktor		
*Zu diesem Arzneistoff liegen Hinweise für Interaktionen über weitere Stoffwechselwege vor. Bitte nutzen Sie die Suchfunktion innerhalb dieses Dokumentes.		

3.4 Cytochrom P450 (CYP) 2C8

Arzneistoffe, die an Interaktionen über den Cytochrom P450 2C8-Stoffwechselweg beteiligt sein können, sind in [Tabelle 4](#) zusammengefasst.

Tabelle 4: Auswahl klinisch relevanter Substrate, Inhibitoren und Induktoren des CYP2C8

Substrate	Inhibitoren	Induktoren
Montelukast	Clopidogrel*	Rifampicin*
Pioglitazon	Deferasirox	
Repaglinid	Gemfibrozil	
Rosiglitazon	Teriflunomid*	
	Trimethoprim	
Legende:		
sensitives Substrat; starker Inhibitor/Induktor		
moderat sensibles Substrat; moderater Inhibitor/Induktor		
schwacher Inhibitor/Induktor		
*Zu diesem Arzneistoff liegen Hinweise für Interaktionen über weitere Stoffwechselwege vor. Bitte nutzen Sie die Suchfunktion innerhalb dieses Dokumentes.		

3.5 Cytochrom P450 (CYP) 2C9

Arzneistoffe, die an Interaktionen über den Cytochrom P450 2C9-Stoffwechselweg beteiligt sein können, sind in [Tabelle 5](#) zusammengefasst.

Tabelle 5: Auswahl klinisch relevanter Substrate, Inhibitoren und Induktoren des CYP2C9

Substrate	Inhibitoren	Induktoren
Celecoxib*	Amiodaron*	Apalutamid*
Glimepirid	Fluconazol*	Aprepitant*
Phenytoin*	Fluvastatin	Carbamazepin*
Tolbutamid	Fluvoxamin*	Enzalutamid*
Warfarin	Miconazol	Rifampicin*
	Voriconazol*	Ritonavir*
Legende:		
sensitives Substrat; starker Inhibitor/Induktor		
moderat sensibles Substrat; moderater Inhibitor/Induktor		
schwacher Inhibitor/Induktor		
*Zu diesem Arzneistoff liegen Hinweise für Interaktionen über weitere Stoffwechselwege vor. Bitte nutzen Sie die Suchfunktion innerhalb dieses Dokumentes.		

3.6 Cytochrom P450 (CYP) 2C19

Arzneistoffe, die an Interaktionen über den Cytochrom P450 2C19-Stoffwechselweg beteiligt sein können, sind in [Tabelle 6](#) zusammengefasst.

Tabelle 6: Auswahl klinisch relevanter Substrate, Inhibitoren und Induktoren des CYP2C19

Substrate	Inhibitoren	Induktoren
Diazepam	Felbamat*	Apalutamid*
Lansoprazol*	Fluconazol*	Efavirenz*
Omeprazol*	Fluoxetin*	Enzalutamid*
Rabeprazol	Fluvoxamin*	Phenytoin*
Voriconazol*	Omeprazol*	Rifampicin*
	Ticlopidin*	Ritonavir*
	Voriconazol*	
Legende:		
sensitives Substrat; starker Inhibitor/Induktor		
moderat sensibles Substrat; moderater Inhibitor/Induktor		
schwacher Inhibitor/Induktor		
*Zu diesem Arzneistoff liegen Hinweise für Interaktionen über weitere Stoffwechselwege vor. Bitte nutzen Sie die Suchfunktion innerhalb dieses Dokumentes.		

3.7 Cytochrom P450 (CYP) 2D6

Arzneistoffe, die an Interaktionen über den Cytochrom P450 2D6-Stoffwechselweg beteiligt sein können, sind in [Tabelle 7](#) zusammengefasst.

Tabelle 7: Auswahl klinisch relevanter Substrate, Inhibitoren und Induktoren des CYP2D6

Substrate	Inhibitoren	Induktoren
Atomoxetin*	Abirateron*	
Desipramin*	Amiodaron*	
Dextromethorphan	Bupropion*	
Eliglustat*	Celecoxib*	
Imipramin*	Chinidin*	
Metoprolol	Cimetidin*	
Nebivolol	Cinacalcet	
Nortriptylin*	Clobazam	
Perphenazin*	Cobicistat	
Propafenon*	Duloxetin*	
Propranolol	Escitalopram*	
Tolterodin*	Fluoxetin*	
Tramadol*	Fluvoxamin*	
Trimipramin*	Mirabegron*	
R-Venlafaxin	Paroxetin*	
S-Venlafaxin	Ritonavir*	
	Sertralin*	
	Terbinafin	
	Vemurafenib*	
Legende:		
sensitives Substrat; starker Inhibitor/Induktor		
moderat sensibles Substrat; moderater Inhibitor/Induktor		
schwacher Inhibitor/Induktor		
*Zu diesem Arzneistoff liegen Hinweise für Interaktionen über weitere Stoffwechselwege vor. Bitte nutzen Sie die Suchfunktion innerhalb dieses Dokumentes.		

3.8 Cytochrom P450 (CYP) 3A4

Arzneistoffe, die an Interaktionen über den Cytochrom P450 3A4-Stoffwechselweg beteiligt sein können, sind in [Tabelle 8](#) zusammengefasst.

Tabelle 8: Auswahl klinisch relevanter Substrate, Inhibitoren und Induktoren des CYP3A4

Substrate	Inhibitoren	Induktoren
Alfentanil	Aprepitant*	Apalutamid*
Alprazolam	Boceprevir	Bosentan
Aprepitant*	Ciclosporin	Carbamazepin*
Atorvastatin	Cimetidin*	Efavirenz*
Avanafil	Ciprofloxacin*	Enzalutamid*
Budesonid	Clarithromycin*	Etravirin
Buspiron	Clotrimazol	Johanniskraut*#
Colchicin	Cobicistat*	Mitotan
Darunavir	Crizotinib*	Modafinil
Dasatinib*	Diltiazem	Phenobarbital
Dronedaron*	Dronedaron*	Phenytoin*
Ebastin	Erythromycin*	Primidon
Eliglustat*	Fluconazol*	Rifampicin*
Eplerenon	Fluvoxamin*	Rufinamid
Everolimus	Fosaprepitant	
Felodipin	Idelalisib	
Ibrutinib	Imatinib	
Indinavir	Itraconazol*	
Lovastatin	Ivacaftor	
Maraviroc	Ketoconazol*	
Midazolam	Posaconazol*	
Naloxegol	Ranitidin	
Nisoldipin	Ritonavir*	
Pimozid*	Telaprevir*	
Quetiapin*	Telithromycin*	
Rilpivirin*	Ticagrelor	
Rivaroxaban	Verapamil	
Sildenafil	Voriconazol*	
Simvastatin		
Sirolimus		
Tacrolimus*		
Tadalafil		
Ticagrelor		
Tipranavir		
Tolvaptan		
Triazolam		

Substrate	Inhibitoren	Induktoren
Vardenafil*		
Legende:		
sensitives Substrat; starker Inhibitor/Induktor		
moderat sensibles Substrat; moderater Inhibitor/Induktor		
schwacher Inhibitor/Induktor		
*Zu diesem Arzneistoff liegen Hinweise für Interaktionen über weitere Stoffwechselwege vor. Bitte nutzen Sie die Suchfunktion innerhalb dieses Dokumentes.		
#Der Induktionseffekt von Johanniskraut ist Präparate-abhängig und variiert je nach Gehalt an Hyperforin.		

3.9 P-Glykoprotein (P-gp)

Arzneistoffe, die an Interaktionen über das Transportprotein P-Glykoprotein (P-gp) beteiligt sein können, sind in [Tabelle 9](#) zusammengefasst [2].

Tabelle 9: Auswahl klinisch relevanter Substrate, Inhibitoren und Induktoren des P-gp [2]

Substrate#	Inhibitoren#	Induktoren#
Dabigatran	Amiodaron*	Carbamazepin
Digoxin	Carvedilol	Johanniskraut###
Fexofenadin	Chinidin*	Phenytoin
	Clarithromycin*	Rifampicin
	Dronedaron*	
	Itraconazol*	
	Lapatinib*	
	Propafenon*	
	Ranolazin*	
	Ritonavir*	
	Telaprevir*	
	Verapamil	

Legende:

* Zu diesem Arzneistoff liegen Hinweise für Interaktionen über weitere Stoffwechselwege vor. Bitte nutzen Sie die Suchfunktion innerhalb dieses Dokumentes.

Die Daten zur Intensität der Interaktionen sind nicht ausreichend für eine Graduierung wie in den vorhergehenden Tabellen.

Der Induktionseffekt von Johanniskraut ist Präparate-abhängig und variiert je nach Gehalt an Hyperforin.

4 Spezifische Nebenwirkungen

4.1 QT-Zeit-Verlängerung

Herzrhythmusstörungen können in vielerlei Ausprägungen auftreten. Die Tachykardie ist durch einen abnormal schnellen, die Bradykardie durch einen abnormal langsamen Herzschlag gekennzeichnet. Aber auch bei normaler Herzfrequenz können Störungen des Herzrhythmus,

z.B. in Form von Extrasystolen oder Ersatzrhythmen, die nicht vom Sinusknoten gebildet werden, auftreten.

Die Dauer der elektrischen Aktivität, welche den Herzschlag steuert, wird im Elektrokardiogramm (EGK) durch das QT-Intervall abgebildet. Bei einer vorliegenden QT-Zeit-Verlängerung ist dieses Intervall abnormal verlängert. Dieses Syndrom kann angeboren sein oder durch äußere Einflüsse wie eine Verschiebung von Elektrolyten oder die Einnahme von Arzneimitteln ausgelöst werden. Die Gefahr bei einer QT-Zeit-Verlängerung besteht im Auftreten von Torsades de Pointes (TdP), einer polymorphen ventrikulären Arrhythmie, die zum plötzlichen Herztod führen kann.

Zahlreiche Arzneistoffe können z.B. durch Blockade von Kaliumkanälen das QT-Intervall verlängern [4]. Die Risiken werden folgendermaßen klassifiziert:

- **Bekanntes Risiko:** Ein bekanntes Risiko für TdP liegt dann vor, wenn der betreffende Arzneistoff das QT-Intervall verlängert und mit einem Risiko für TdP verbunden ist, selbst wenn er wie empfohlen angewendet wird.
- **Mögliches Risiko:** Ein mögliches Risiko für TdP liegt vor, wenn der jeweilige Arzneistoff grundsätzlich in der Lage ist das QT-Intervall zu verlängern, es aber keine Evidenz für ein Risiko für TdP gibt, wenn der Arzneistoff wie empfohlen eingenommen wird.
- **Bedingtes Risiko:** Ein bedingtes Risiko für TdP liegt vor, wenn für einen Arzneistoff ein Risiko für TdP besteht, dieses aber nur unter bestimmten Einnahmebedingungen relevant ist (z.B. Überdosierung, Elektrolytstörungen, Arzneimittelinteraktionen) oder das Arzneimittel Bedingungen schafft, die das Auftreten von TdP erleichtern oder verursachen können (z.B. Hemmung des Abbaus QT-verlängernder Arzneistoffe, Verursachen von Elektrolytverschiebungen).
- **Spezielles Risiko:** Ein spezielles Risiko für TdP liegt vor, wenn ein Arzneistoff zwar nicht per se eine Verlängerung des QT-Intervalls verursacht, aufgrund seiner sonstigen Wirkungen aber ein hohes Risiko für TdP besteht.

Arzneimittelinteraktionen mit möglicher QT-Zeitverlängerung sind in [Tabelle 10](#) nach den verschiedenen Risikokategorien zusammengefasst [3].

Tabelle 10: Arzneimittel mit möglicher QT-Zeitverlängerung und erhöhtem Risiko von Torsades de Pointes [3]

Arzneistoff und Risikokategorie
Abirateron*
Alfuzosin
Amantadin
Amiodaron*
Amisulprid
Amitriptylin
Amphetamin
Amphotericin B
Amsacrin
Anagrelid
Apalutamid*
Apomorphin
Aripiprazol
Arsentrioxid
Artemether/Lumefantrin
Asenapin
Astemizol
Atazanavir
Atomoxetin*
Azithromycin
Bedaquilin
Bendamustin
Bendroflumethiazid
Benperidol
Bortezomib
Bosutinib
Buprenorphin
Cabozantinib
Capecitabin
Ceritinib
Chinidin*
Chinidinsulfat
Chloralhydrat
Chloroquin
Chlorpromazin
Cilostazol

Arzneistoff und Risikokategorie
Cimetidin*
Ciprofloxacin*
Citalopram
Clarithromycin*
Clomipramin
Clozapin*
Cobimetinib
Crizotinib*
Dabrafenib
Dasatinib*
Degarelix
Delamanid
Desipramin*
Dexmedetomidin
Dexmethylphenidat
Dexmethylphenidat (Dexamphetamin)
Dextromethorphan/Chinidin
Diphenhydramin
Dobutamin
Dolasetron
Domperidon
Donepezil
Dopamin
Doxepin
Dronedaron*
Droperidol
Efavirenz*
Eliglustat*
Encorafenib
Ephedrin
Epinephrin (Adrenalin)
Epirubicin
Eribulin Mesylat
Erythromycin*
Escitalopram*
Esomeprazol

Arzneistoff und Risikokategorie
Famotidin
Felbamat*
Fingolimod
Flecainid
Fluconazol*
Fluorouracil (5-FU)
Fluoxetin*
Flupentixol
Fluvoxamin*
Formoterol
Furosemid
Galantamin
Granisetron
Haloperidol
Hydrochlorothiazid
Imipramin*
Indacaterol
Indapamid
Inotuzumab Ozogamicin
Isradipin
Itraconazol*
Ivabradin
Ketoconazol*
Kokain
Lansoprazol*
Lapatinib*
Lenvatinib
Leuprorelin
Levofloxacin
Levomepromazin
Levomethadylacetat / Levomethadon HCl
Levosulpirid
Lisdexamphetamin
Lithium
Lofexidin
Loperamid

Arzneistoff und Risikokategorie
Lopinavir/Ritonavir*
Maprotilin
Melperon
Memantin
Methadon
Methamphetamin
Methylphenidat
Metoclopramid
Metronidazol
Mianserin
Midodrin
Midostaurin
Mifepriston
Mirabegron*
Mirtazapin
Moexipril/Hydrochlorothiazid
Moxifloxacin
Necitumumab
Nelfinavir
Nicardipin
Nilotinib
Norepinephrin
Norfloxacin
Nortriptylin*
Nusinersen
Ofloxacin
Olanzapin
Olodaterol
Omeprazol*
Ondansetron
Orciprenalin
Osimertinib
Oxaliplatin
Oxymetazolin
Oxytocin
Paliperidon

Arzneistoff und Risikokategorie
Palonosetron
Panobinostat
Pantoprazol
Papaverin HCl
Paroxetin*
Pasireotid
Pazopanib
Pentamidin
Perphenazin*
Phenylephrin
Phenylpropanolamin
Pimozid*
Pipamperon
Piperacillin/Tazobactam
Posaconazol*
Primaquinphosphat
Probucol
Procainamid
Promethazin
Propafenon*
Propofol
Prothipendyl
Pseudoephedrin
Quetiapin*
Ranolazin*
Ribociclib
Rilpivirin*
Risperidon
Roxithromycin
Salbutamol
Salmeterol
Saquinavir
Sertindol
Sertralin*
Sevofluran
Solifenacin

Arzneistoff und Risikokategorie
Sorafenib
Sotalol
Sparfloxacin
Sulpirid
Sunitinib
Tacrolimus*
Tamoxifen
Telaprevir*
Telavancin
Telithromycin*
Terbutalin
Terfenadin
Terlipressin
Tetrabenazin
Thioridazin
Tiaprid
Tipiracil/Trifluridin
Tizanidin*
Tolterodin*
Torasemid
Toremifen
Tramadol*
Trazodon
Trimipramin*
Tropisetron
Vandetanib
Vardenafil*
Vemurafenib*
Venlafaxin
Vilanterol/Fluticason
Voriconazol*
Vorinostat
Xylometazolin
Ziprasidon
Zuclopenthixol
Legende:

Arzneistoff und Risikokategorie
Bekannt: Ein bekanntes Risiko für TdP liegt vor, wenn der betreffende Arzneistoff das QT-Intervall verlängert und mit einem Risiko für TdP verbunden ist, selbst wenn er wie empfohlen angewendet wird.
Möglich: Ein mögliches Risiko für TdP liegt vor, wenn der jeweilige Arzneistoff grundsätzlich in der Lage ist das QT-Intervall zu verlängern, es aber keine Evidenz für ein Risiko für TdP gibt, wenn der Arzneistoff wie empfohlen eingenommen wird.
Bedingt: Ein bedingtes Risiko für TdP liegt vor, wenn für einen Arzneistoff ein Risiko für TdP besteht, dieses aber nur unter bestimmten Einnahmebedingungen relevant ist (z.B. Überdosierung, Elektrolytstörungen, Arzneimittelinteraktionen) oder das Arzneimittel Bedingungen schafft, die das Auftreten von TdP erleichtern oder verursachen können (z.B. Hemmung des Abbaus QT-verlängernder Arzneistoffe, Verursachen von Elektrolytverschiebungen).
Speziell: Ein spezielles Risiko für TdP liegt vor, wenn ein Arzneistoff zwar nicht per se eine Verlängerung des QT-Intervalls verursacht, aufgrund seiner sonstigen Wirkungen aber ein hohes Risiko für TdP besteht.
<i>*Zu diesem Arzneistoff liegen Hinweise für Interaktionen über weitere Stoffwechselwege vor. Bitte nutzen Sie die Suchfunktion innerhalb dieses Dokumentes.</i>

Für alle Risikostufen gilt, dass die Anwendung dieser Arzneistoffe bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom vermieden werden sollen.

Das Risiko für das Auftreten von TdP ist grundsätzlich erhöht, wenn das QT-Intervall auf >500 ms verlängert ist. Darüber hinaus sind folgende Faktoren mit einem erhöhten Risiko für TdP verbunden:

- Bradykardie, vor allem mit gelegentlichen Extrasystolen verbunden mit darauffolgenden Rhythmuspausen
- Hypokaliämie
- Hypomagnesiämie
- Hypokalzämie
- Gleichzeitige Einnahme mehrerer Arzneistoffe, welche das QT-Intervall verlängern und/oder den Abbau und die Ausscheidung QT-verlängernder Arzneistoffe hemmen
- TdP stimulierende Ereignisse wie Sport, Emotionen oder die Einnahme von Dopamin, Adrenalin oder Salbutamol
- Frauen tragen ein höheres Risiko als Männer
- Familiäre, angeborene Verlängerung des QT-Intervalls

Muss ein Arzneimittel angewendet werden, das mit einem Risiko für TdP verbunden ist, sollten Maßnahmen ergriffen werden, die das Risiko senken:

- Ableitung eines 12-Kanal-EKGs vor Beginn der Therapie
- Bestimmung von Serum-Elektrolyten (Kalium, Calcium, Magnesium) und Serum-Kreatinin
- Korrektur bestehender Elektrolytverschiebungen
- Prüfung auf andere Arzneistoffe mit QT-verlängernder Wirkung und ggf. kritische Evaluation

Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung oder Risikofaktoren für TdP sollten überwacht und einer kontinuierlichen Herzüberwachung (EKG) unterzogen werden.

4.2 Verstärkung der Myelotoxizität

Myelotoxische Wirkungen von Arzneistoffen führen zu Schädigungen der Hämatopoese. Diese können die drei Zellreihen des blutbildenden Systems in unterschiedlichem Ausmaß betreffen und somit zu symptomatischen Anämien, Neutropenien und Thrombozytopenien führen, siehe [Onkopedia Thrombozytopenie](#). Bei zytotoxisch wirkenden Onkologika werden diese Wirkungen entweder gezielt therapeutisch genutzt, etwa zur Konditionierung vor einer hämatopoetischen

Stammzelltransplantation oder der Therapie von Leukämien und Lymphomen, oder sie stellt eine kalkulierte Nebenwirkung dar.

Das Risiko für eine schwere und langanhaltende Schädigung der Hämatopoese kann erhöht sein, wenn gleichzeitig mit myelotoxischen Onkologika nicht-onkologische Arzneistoffe angewendet werden, die ebenfalls eine myelotoxische Wirkung besitzen. Arzneistoffe oder Arzneistoffgruppe, die hier besonderer Beachtung bedürfen, sind unter anderem Virustatika (z.B. Abacavir, Didanosin, Ganciclovir, Lamivudin, Valganciclovir, Zidovudin), einige Antimykotika (z.B. liposomales Amphotericin B, Flucytosin), das Immunsuppressivum Azathioprin, das Neuroleptikum Clozapin, das Analgetikum Metamizol und Interferon gamma. Weitere nicht-onkologische Arzneistoffe und Arzneistoffgruppen, für die ein mögliches myelotoxisches Risiko besteht, sind in der Leitlinie [Onkopedia Thrombozytopenie](#) beispielhaft aufgelistet. Je nach Ausprägung und Dauer der Zytopenien sind präventive oder therapeutische supportive Maßnahmen erforderlich, wie die Gabe von Antiinfektiva (siehe [Onkopedia Supportive Therapie](#)) oder von Wachstumsfaktoren (siehe [Onkopedia Prophylaxe infektiöser Komplikationen durch Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren](#)) erforderlich.

4.3 Modulation der Immunreaktion

4.3.1 Einleitung

Die Immunsuppression ist ein wichtiger Bestandteil onkologischer Therapiestrategien im Rahmen der Therapie z.B. von Leukämien und Lymphomen bzw. im Rahmen der hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Werden Patienten gleichzeitig mit nicht-onkologischen Arzneistoffen behandelt, die ebenfalls eine immunsuppressive Wirkung besitzen, kann dies zu schweren Komplikationen führen.

Andererseits ist ein intaktes Immunsystem eine entscheidende Voraussetzung für die Wirksamkeit der Immunonkologika. Werden gleichzeitig in anderen Indikationen Arzneistoffe angewendet, die das Immunsystem supprimieren, kann dies zu einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit oder einer Steigerung der Toxizität der Immunonkologika führen, siehe [Onkopedia Sekundäre Immundefekte](#).

4.3.2 Tumorthapeutika mit immunsuppressiven Effekten

Die meisten klassischen Zytostatika wirken über ihre unspezifische Wirkung auf sich teilende Zellen immunsuppressiv, siehe auch Kapitel [4.3.1](#).

Insbesondere folgende als Tumorthapeutika genutzte Substanzklassen weisen stark immunsupprimierende Eigenschaften auf:

- Alkylantien (z.B. Bendamustin, Busulfan, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Temozolomid, Thiotepa, Treosulfan)
- Anthrazykline (z.B. Doxorubicin, Daunorubicin, Idarubicin, Mitoxantron)
- Antimetabolite (z.B. Actinomycin)
- Folsäureantagonisten (z.B. Methotrexat)
- Purin- oder Pyrimidinantagonisten (z.B. Cladribin, Fludarabin, 6-Mercaptopurin, Pentostatin, Thioguanin)
- Antikörper (z.B. Daratumumab, Elotuzumab, Obinutuzumab, Ofatumumab, Rituximab)

Darunter gibt es einige Zytostatika, deren präferentielle zytotoxische Wirkung auf Lymphozyten und damit deren immunsuppressive Effekte explizit ausgenutzt werden. Dazu zählen im

Wesentlichen Cyclophosphamid, Fludarabin, Methotrexat und Mitoxantron, die in der Therapie schwerer Verlaufsformen von Autoimmunerkrankungen (z.B. Multiple Sklerose) oder im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation oder vor der Applikation von CAR-T-Zellen zur Lymphodepletion eingesetzt werden.

Eine unerwünschte Folge dieser immunsupprimierenden Eigenschaften ist das Auftreten von Todesfällen wegen progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), Virus-Reaktivierungen oder -Neuerkrankungen (Hepatitis B, Cytomegalie, Herpes simplex, Varizella zoster). Über diese unerwünschten Wirkungen wurde auch in etlichen Rote-Hand-Briefen informiert.

Vor Beginn der Therapie sollte gegebenenfalls ein Screening mittels Serologie erfolgen, um Risikopatienten zu identifizieren und eine engmaschige Kontrolle oder eine medikamentöse Prophylaxe einzuleiten, siehe [Onkopedia Leitlinie antivirale Prophylaxe](#).

Weitere Onkologika, die Therapie-induzierte Immundefekte verursachen können, sowie Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie sind in der Leitlinie Immundefekte, sekundär aufgeführt.

4.3.3 Nicht-onkologische Therapeutika mit immunsuppressiven Effekten

Die Wirkmechanismen der als Immunsuppressiva eingesetzten Arzneistoffe beruhen im Wesentlichen entweder auf der Beeinflussung von Signaltransduktionswegen oder der zytotoxischen Wirkung auf T-Lymphozyten, seltener auch auf B-Lymphozyten. Signaltransduktionswege können entweder über die Hemmung verschiedener Kinasen oder über die Blockade von Rezeptoren beeinflusst werden. Glucocorticoide entfalten ihre immunsupprimierende Wirkung über die Inhibition der Transkription verschiedener pro-inflammatorischer Zytokine. Eine Übersicht wichtiger als Immunsuppressiva eingesetzter Arzneistoffe sowie ihrer Angriffspunkte bzw. Zielstrukturen ist in Tabelle X dargestellt.

Tabelle 11: Anwendungsgebiete und Zielstrukturen wichtiger als Immunsuppressiva eingesetzter Arzneistoffe

Anwendungsgebiet	Zielstruktur	Wirkstoffe
Asthma bronchiale	IL-abhängige Signalwege	z.B. Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab, Reslizumab
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	IL-abhängige Signalwege	z.B. Ustekinumab
	Lymphozyten	z.B. Vedolizumab
	TNF alpha	z.B. Adalimumab
Multiple Sklerose	Lymphozyten	z.B. Alemtuzumab, Fingolimod, Glatirameracetat, Natalizumab, Teriflunomid
Organtransplantation, allogene Stammzelltransplantation	mTOR	z.B. Everolimus, Sirolimus,
	IL-abhängige Signalwege	z.B. Basiliximab
	Lymphozyten	z.B. Belatacept
	Calcineurin	Ciclosporin A, Tacrolimus
	zytotoxisch	Azathioprin, Methotrexat (low-dose), Mycophenolatmofetil
Psoriasis	IL-abhängige Signalwege	z.B. Brodalumab, Gruselkumab, Ixekizumab, Risankizumab, Secukinumab, Tildrakizumab
Psoriasis/ Rheumatoide Arthritis	TNF alpha	z.B. Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Infliximab
	zytotoxisch	Methotrexat (low-dose)
Rheumatoide Arthritis	IL-abhängige Signalwege	z.B. Anakinra, Baricitinib, Sarilumab, Tocilizumab
Verschiedene entzündliche Erkrankungen	GC-Rezeptor	z.B. Glucocorticoide,

4.3.4 Immunmodulatoren

Checkpoint-Inhibitoren verstärken die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1 Rezeptors an seine Liganden (z.B. Nivolumab, Pembrolizumab), des PD-L1 Liganden an seinen Rezeptor (z.B. Atezolizumab, Avelumab) oder durch Hemmung des Oberflächenmoleküls CTLA-4 (z.B. Ipilimumab). Eine systemische Anwendung von Immunsuppressiva oder Glukokortikoiden vor Therapiebeginn mit Checkpoint-Inhibitoren kann die pharmakodynamische Aktivität der Checkpoint-Inhibitoren und damit deren Wirksamkeit beeinträchtigen. Entsprechende Wechselwirkungen könnten auch bei der Anwendung von immunstimulierenden Präparationen von Echinacea ([Onkopedia Echinacea](#)) und Viscum ([Onkopedia Mistel](#)) auftreten. Umgekehrt können immunstimulierende Substanzen auch die Wirksamkeit von Immunsuppressiva beeinträchtigen.

4.3.5 Probiotika

Probiotika, die Lebkulturen aus Hefen enthalten (z.B. *Saccharomyces cerevisiae*), sind kontraindiziert bei schwerkranken oder immunsupprimierten Patienten sowie bei Patienten mit einem zentralen Venenkatheter [4]. Es war in der Vergangenheit bei diesen Patientengruppen zu fieberhaften Fungämien gekommen. Gemäß eines Rote-Hand-Briefs von 2018 gilt außerdem folgendes: „Um Kontamination mit den Mikroorganismen über die Hände oder die Raumluft zu vermeiden, dürfen die Beutel und Kapseln nicht in den Krankenzimmern geöffnet werden. Das medizinische Fachpersonal sollte während der Handhabung der Probiotika Handschuhe tragen, diese danach umgehend entsorgen und sich die Hände gründlich waschen.“

Für Probiotika, die Bakterienkulturen enthalten (z.B. *Enterococcus ssp*, *E. coli*), ist die Datenlage nicht ganz so eindeutig: Daten liegen überwiegend für Patienten nach Organ- oder Stammzelltransplantation sowie bei kritisch Kranken vor. Insgesamt überwiegen hier die Sicherheitsbedenken gegenüber den Daten zur Wirksamkeit [5].

4.3.6 Einfluss auf Impfungen

Zur Verbesserung der Prognose ist es sinnvoll, bei Tumorpatienten einen ausreichenden Impfschutz zu erzielen. Empfehlungen zur Durchführung von Impfungen sind in der [Leitlinie Impfung bei Tumorpatienten](#) und in den Empfehlungen der STIKO 2019 [6] zu finden.

9 Literatur

1. FDA Clinical Drug Interaction Studies – Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry, January 2020; last update 05/07/2020; <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-drug-interaction-studies-cytochrome-p450-enzyme-and-transporter-mediated-drug-interactions>; latest approach 15/09/2020.
2. Elmeliegy M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD: Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inducers on Exposure of P-gp Substrates: Review of Clinical Drug-Drug Interaction Studies. Clin Pharmacokin. 59:699-714, 2020. DOI:10.1007/s40262-020-00867-1
3. Woosley, RL, Heise, CW and Romero, KA: www.Crediblemeds.org, QTdrugs List, AZCERT, Inc. 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755
4. Rote Hand Brief *Saccharomyces boulardii*, <https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/rhb/archiv/2018/20180122>
5. Stadlbauer V: Immunosuppression and probiotics: are they effective and safe? Benef Microbes 6:823-828, 2015. DOI:10.3920/BM2015.0065
6. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision, https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html

15 Anschriften der Experten

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Ritter

Universität Greifswald
Institut für Pharmazie, Klinische Pharmazie
Friedrich-Ludwig-Jahn-Str. 17
17487 Greifswald
ritter@uni-greifswald.de

Dr. med. Markus Horneber

Universitätskliniken für Innere Medizin,
Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie &
Schwerpunkt Pneumologie,
Klinikum Nürnberg, Paracelsus Med. Privatuniversität
Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1
90491 Nürnberg
Markus.Horneber@klinikum-nuernberg.de

PD Dr. Claudia Langebrake

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik u. Poliklinik f. Stammzelltranspl.
Klinik-Apotheke
Martinistr. 52
20246 Hamburg
c.langebrake@uke.de

Mathias Nietzke

St.-Johannes-Hospital Dortmund
Zentralapotheke - Abteilung Zytostatika
Johannesstr. 9-17
44137 Dortmund
mathias.nietzke@joho-dortmund.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).