

Therapie- und Nebenwirkungsmanagement in der UroOnkologie

AUO Thüringen

Online-Veranstaltung 23.10.2025

Prof. Dr. rer. nat. Hans-Peter Lipp (PharmD, PhD)

Chefapotheker des UKT a.D.

Fachapotheker für Klinische Pharmazie und Lehrbeauftragter
der Universität Tübingen

Disclosures 2022-2025

Pharmaceutical Companies

Disclosures

Abbvie, Alexion, Amgen, Astellas,
AstraZeneca, Bayer Vital, Daiichi-Sankyo,
Gilead, GSK, Hexal, Hikma, Infectopharm,
MSD, Pfizer, Servier, Takeda, Vifor, Vitis

Scientific Advisory Boards

Amarin, Alexion, Almiral, Amgen,
AstraZeneca, Bayer Vital, BeiGene, Bristol-
Myers Squibb, CSL, Daiichi-Sankyo,
Fresenius, Hexal/Sandoz, Novartis, Pfizer,
PharmaCosmos, Roche Pharma,, sanofi,
serb, Servier, sobiTakeda, Vifor

Honoraries as a Speaker

Leitlinienprogramm Onkologie

DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF

- **S3 Leitlinie**
- **Supportive Therapie bei onkologischen Patienten**
- **Langversion 1.0 (November 2016)**
- **Langversion 2.0 (April 2025)**
- **AWMF-Register: 032/0540L**

Gliederung

- **AM-Wechselwirkungen – Überblick**
 - physikalisch-chemische -
 - pharmakodynamische –
 - mögliche WW mit CPI
- **Pharmakokinetische WW – Definitionen**
 - ARPI – Ähnlichkeiten, Unterschiede (PARPi)
 - Visualisierung von AM-WW
- **Datenbanken – pro und contra**
- **Kurzes Addendum: Zytostatika und ADC**
- **Zusammenfassung und Diskussion**

Gliederung

- **AM-Wechselwirkungen – Überblick**
 - physikalisch-chemische -
 - pharmakodynamische –
 - mögliche WW mit CPI
- **Pharmakokinetische WW – Definitionen**
 - ARPI – Ähnlichkeiten, Unterschiede (PARPi)
 - Visualisierung von AM-WW
- **Datenbanken – pro und contra**
- **Kurzes Addendum: Zytostatika und ADC**
- **Zusammenfassung und Diskussion**

Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln

- **Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

- Verstärkung der (Neben)wirkung durch (hyper)additive (synergistische) Effekte
- Abschwächung einer effektiven Wirkung
 - durch Kombination mit einem Antagonisten
 - durch Kombination aus schwachem und starkem Agonisten

- **Pharmakokinetische Wechselwirkungen**

- Positiver Nahrungseinfluss
- Cytochrom P450-Isoenzyme
- Transmembranäre Carrier

- **Physikalisch-chemische Wechselwirkungen**

- Physiko-chemische Inkompatibilitäten
- Δ Magen-pH-Wert/ Δ Wirkstoffsolubilisierung (z.B. PPI)
- Direkte Komplexbildungen (z.B. mit $\text{Fe}(3+)$, Gerbstoffen u.a.), negative Nahrungseffekte

Gliederung

- **AM-Wechselwirkungen – Überblick**
 - physikalisch-chemische -
 - pharmakodynamische –
 - mögliche WW mit CPI
- **Pharmakokinetische WW – Definitionen**
 - ARPI – Ähnlichkeiten, Unterschiede (PARPi)
 - Visualisierung von AM-WW
- **Datenbanken – pro und contra**
- **Kurzes Addendum: Zytostatika und ADC**
- **Zusammenfassung und Diskussion**

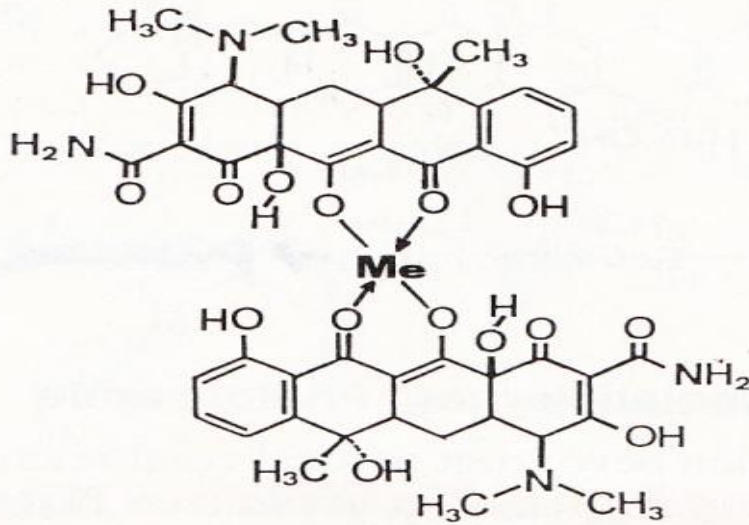
Grüner Tee (und andere Gerbstoff-haltige Getränke) – auf mögliche Interaktionen (Komplexbildungen) mit Arzneistoffen achten



Abb. 4.13 Präzipitatbildung von Promethazin-Tropfen in Schwarztee. Links: Tee ohne Promethazin, rechts: Tee mit Promethazin.

Gerbstoff-haltige Phytopharmaka

(z.B. Gallotannine, Ellagtannine, Catechingerbstoffe, Proanthocyanidine, Labiatengerbstoffe [Chlorogensäure, Rosamrinsäure], u.a.): Schwarzer Tee, Grüner Tee, Heidelbeeren, Gerbstoffe im Kaffee, Tannalbuminat, Tormentill (Blutwurz), **Präklinisch:** Absorptionsverminderung von Sunitinib von 50% durch EGCG.; Empfehlung: 4-h-Abstand zwischen Sunitinib und Grünem Tee ((**Jun Ge et al. J Mol Med 2011**))



Bildung wasserunlöslicher Komplexe zwischen 2- oder 3-wertigen Metall-ionen (z.B. Ca^{2+} , Fe^{3+}) und Arzneistoffen

Die potentielle Bedeutung negativer Nahrungseinflüsse (= Wirkstoffabsorption ↓)

Doxycyclin – Wechselwirkungen (WW)

Resorptionsverminderung durch Antazida (z.B. Al-, Ca-, Mg-hydroxid), Milch(producte), Eisenpräparate

Ciprofloxacin – WW

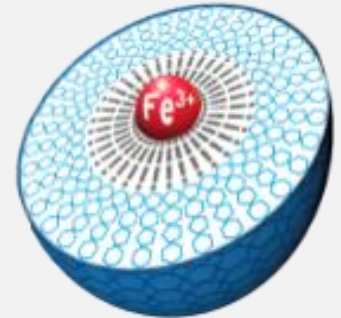
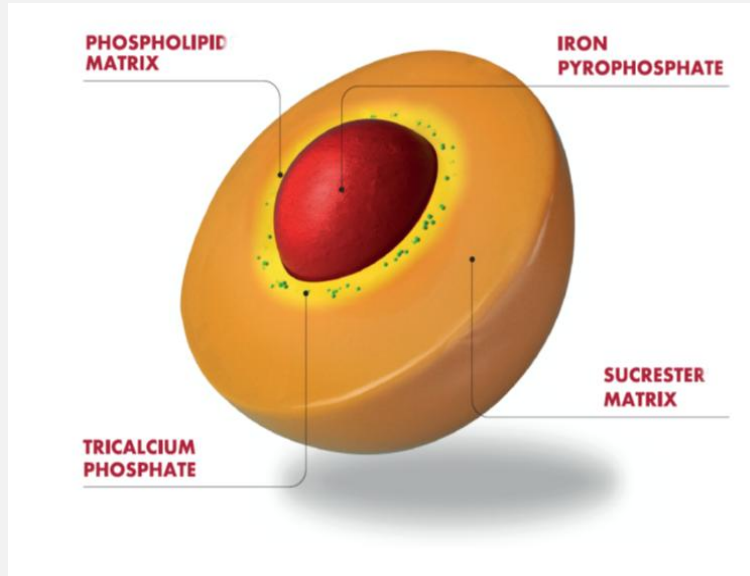
Eisenhaltige Präparate, Zink, Antazida, Präparate mit Magnesium, Aluminium oder Calcium

Levofloxacin – WW

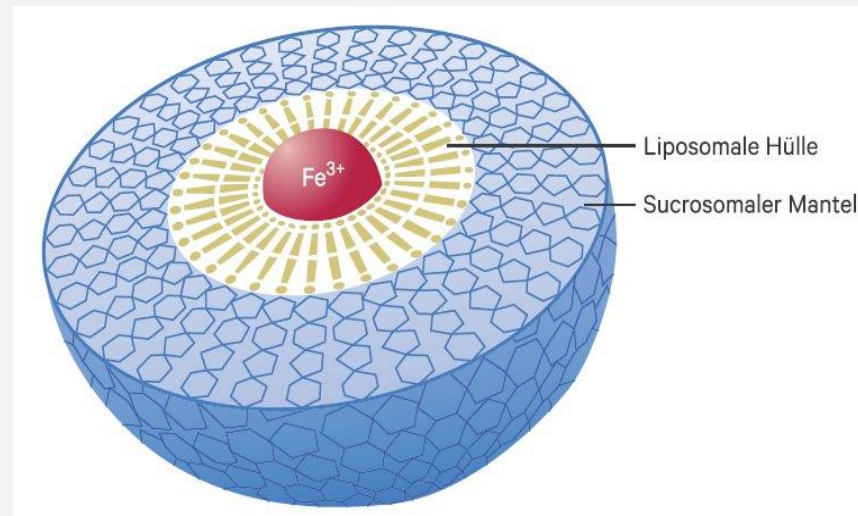
Zubereitungen mit 2- oder 3-wertigen Kationen 2 Std. vor oder nach Levofloxacin einnehmen

SIDERAL 14 mg und SIDERAL FORTE 30 mg = sucrosomales Eisen (NEM)

Orales Eisen-III-Präparat ohne Interaktionsrisiko mit anderen Arzneimitteln



**SIDERAL (14 mg) und
SIDERAL FORTE (30 mg)**
**Das neue orale Eisenpräparat
innovativ und unkompliziert -
mit dem einzigartigen
Bypass-Effekt**
**NBCD: Non-Biological-
Complex-Drug („the process
makes the product“)**

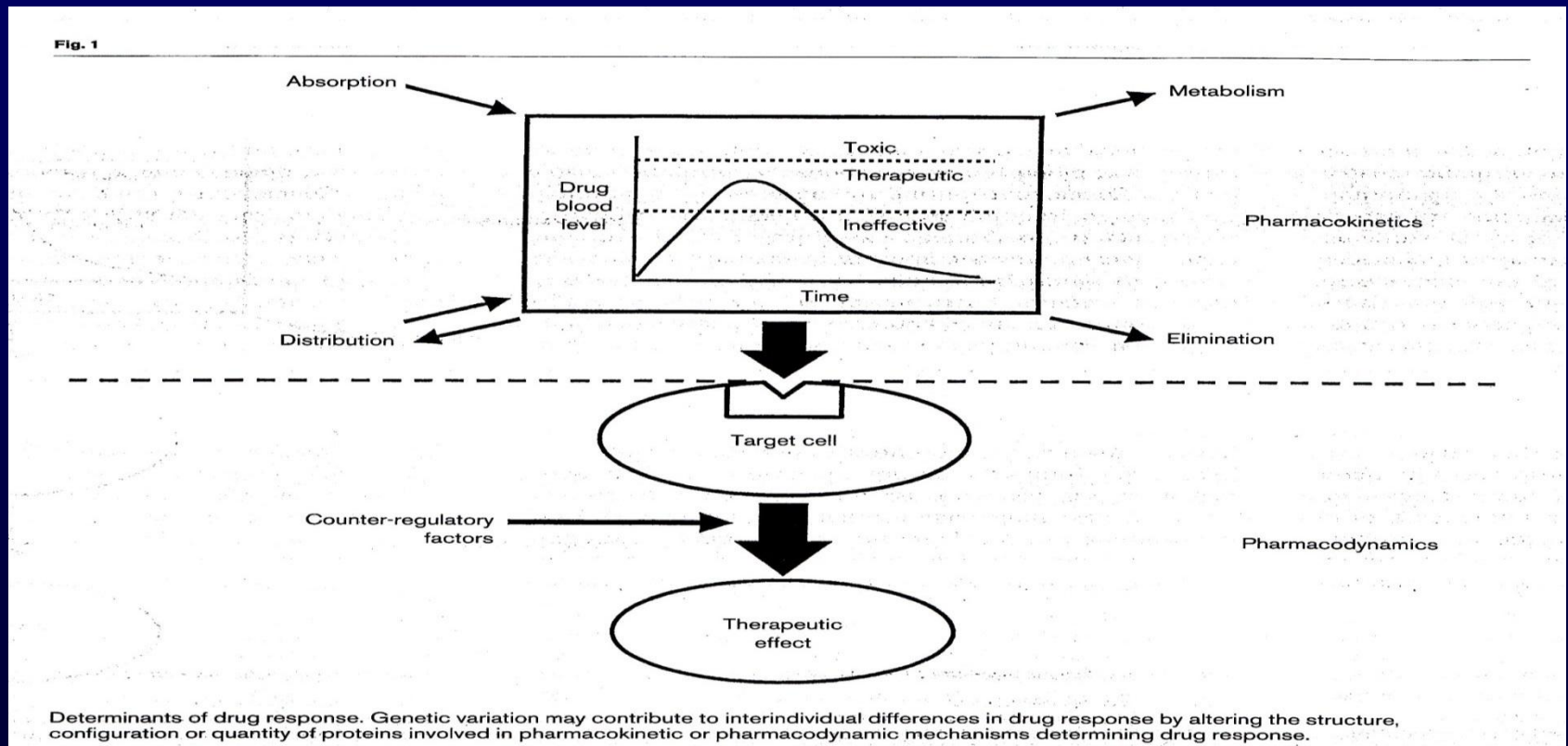


Gliederung

- **AM-Wechselwirkungen – Überblick**
 - physikalisch-chemische -
 - **pharmakodynamische** –
 - mögliche WW mit CPI
- **Pharmakokinetische WW – Definitionen**
 - ARPI – Ähnlichkeiten, Unterschiede (PARPi)
 - Visualisierung von AM-WW
- **Datenbanken – pro und contra**
- **Kurzes Addendum: Zytostatika und ADC**
- **Zusammenfassung und Diskussion**

Zusammenhang zwischen Pharmakokinetik (ADME) und Pharmakodynamik (PD)

Subtherapeutische Konzentrationen begünstigen eine Progression der Erkrankung,
supratherapeutische Werte erhöhen das Risiko substanz-assoz. Toxizitäten



PK: „Was macht der Körper mit dem Arzneimittel?“ - ADME

PD: „Was macht das Arzneimittel mit dem Körper?“ – z.B. Bindung an
Rezeptoren Mod. nach Turner et al. J Hypertension 2011; 19: 1-8

Steckbrief Sunitinib

- Ziel: **therapeutische Angiogenese**
- Nebenwirkungsprofil
 - Kardio-onkolog. NW, Aneurysmen
 - Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)
 - Δ Schilddrüsenfunktion
 - Eingeschränkte Wundheilung, Fistelbildungen
 - Pankreatitis (Lipase $\uparrow$), Hepatotoxizität (ALT, AST)
 - Oste nekrosen
 - Überempfindlichkeitsreaktionen
 - Hypoglykämie, Hyperammonämie

Name	pa	po	Ziel	HT	↑QT	HF	MI	ATE	VTE	T	BL
Aflibercept	X		VEGFR								
Axitinib		X	VEGFR								
Bevacizumab	X		VEGFR								
Cabozantinib		X	VEGFR								
Lenvatinib		X	VEGFR								
Nintedanib		X	VEGFR								
Pazopanib		X	VEGFR								
Sorafenib		X	VEGFR								
Sunitinib		X	VEGFR								
Tivozanib		X	VEGFR								
Vandetanib		X	VEGFR								

Kardio-onkolog.NW der VEGF-TKI und Bevacizumab: HAT (Hypertonie), QT (Δ QT-Zeit), HF (Schwächung des Herzmuskels), MI (Myokardinfarkt) ATE (arterielle TE), VTE (venöse Thrombormbolien), T (Tachyr Kardie), BL (Blutungen) Quelle S3 LL Supportivtherapie AWMF 2025

Vorsichtsmaßnahmen (z.B. Sunitinib)

Auszug aus der Fachinformation Sunitinib ratiopharm

- Hämorrhagie und Blutungen von Tumoren
- Bei Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Antikoagulantien erhalten (z.B. Warfarin, Acenocoumarol) sollten regelmäßig Differentialblutbild (Thrombozyten) und Gerinnungsfaktoren (PT/INR) bestimmt werden sowie eine körperliche Untersuchung erfolgen

Cave: Verstärkte Blutungen durch pharmakodynamische Wechselwirkungen

Tabelle 2: Affinität ausgewählter Antidepressiva zum Serotonintransporter (SERT) modifiziert nach [6].

Substanz	Affinität zu SERT
SSRI	
Fluoxetin	++
Sertralin	++
Paroxetin	+++
Citalopram	+
Escitalopram	++
SNRI	
Venlafaxin	+
Duloxetin	++
TZA	
Amitriptylin	+
Doxepin	+
Clomipramin	+++
Nortriptylin	0
Trimipramin	0

(+++): sehr hohe Affinität, (++): hohe Affinität, (+): mittelhohe Affinität, (0): schwache Affinität

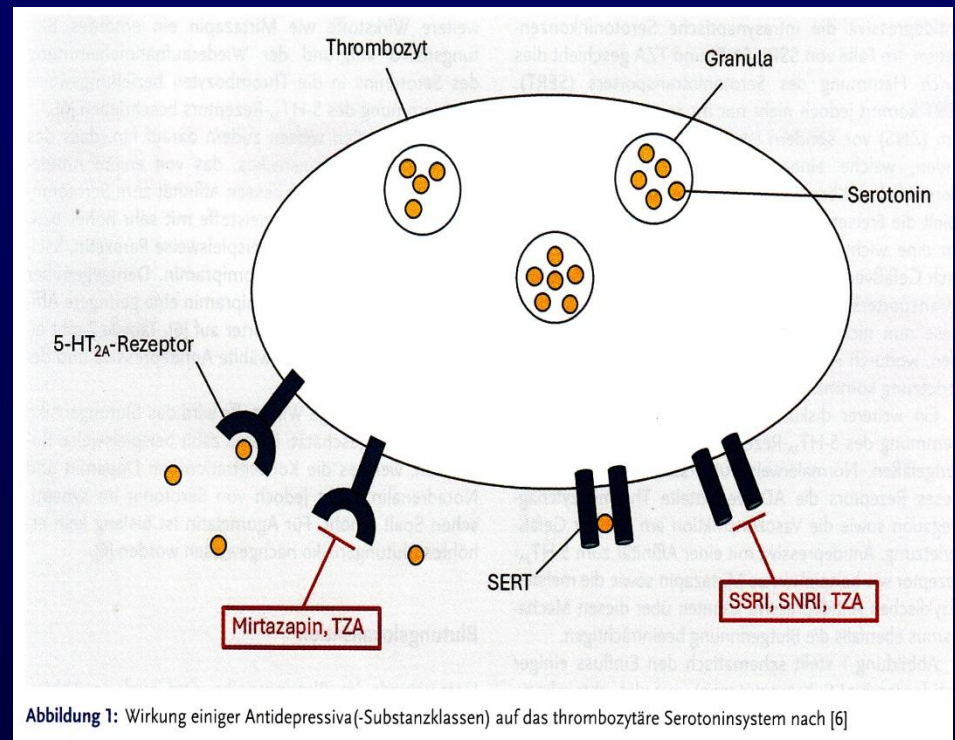


Abbildung 1: Wirkung einiger Antidepressiva(-Substanzklassen) auf das thrombozytäre Serotoninsystem nach [6]

Anti-VEGF-TKI (z.B. Sunitinib) und Thrombozytenaggregationshemmer oder DOAK (PZ PRISMA 2025)

Wechselwirkungen mit bestimmten Phytopharmaka

Cave: stärkere perioperative Blutverluste möglich

Auszüge aus dem OP-Bericht

- [...] Während der ganzen Schritte blutet es jeweils sehr stark, so dass Bereiche durch Otriven-getränkte Tupfer tamponierend abgedeckt werden. Eine Blutgerinnung im Sinne einer Koagulation setzt spontan nicht ein.
- [...] aufgrund der starken Schwellung und der immer wieder durchgeführten Blutstillung [...].
- [...] Dabei Unterbrechung der Operation und Ausstopfen mit Kompressen, um hier möglichst wenig Blutverlust und eine Blutstillung zumindest temporär zu erzielen.
- [...] Aufgrund des doch stärkeren Blutverlustes erfolgt die Gabe von Plasma und Erythrozytenkonzentraten.
- Der Patient wird dann intubiert und beatmet auf die ITS verlegt.

Tab. 1: **Präoperative Gerinnungsanalytik**

Hämoglobin [mmol/l] (8,6 – 12,1)	Hämatokrit (0,4 – 0,54)	Thrombozyten [Gpt/l] (150 – 400)	INR i.P. (0,9 – 1,2)	Quick i.P. [%] (70 – 120)	aPTT i.P. [s] (24 – 36)
9,10	0,45	172	1,06	91	32

Tab. 2: **Verlaufskontrolle Labor**

	Hämoglobin [mmol/l] (8,6 – 12,1)	Hämatokrit (0,4 – 0,54)	Thrombozyten [Gpt/l] (150 – 400)	INR i.P. (0,9 – 1,2)	Quick i.P. [%] (70 – 120)	aPTT i.P. [s] (24 – 36)
2 Wochen präoperativ	9,10	0,45	172	1,06	91	32
Direkt postoperativ	4,90	0,24	121	1,33	66	30
Tag 1 postoperativ	5,70	0,28	106	1,32	67	32
Tag 2 postoperativ	5,30	0,26	113	1,28	69	28
Tag 5 postoperativ	k.A.	k.A.	k.A.	1,03	95	26

Ginseng: 7 Tage vor OP absetzen!



Foto: Photocase/brttu0701

EFFEKT AUSGEBLIEBEN Knoblauch und Knoblauchpräparate senkten in einer klinischen Studie den Cholesterinspiegel nicht.



OP-relevante Phytopharmaka

- Ginkgo-Präparate mindestens 36 h vor der OP absetzen.
- Knoblauch-Präparate mindesten 7 Tage vor der OP absetzen.
- Enzympräparate mit fibrinolytischer Aktivität (z. B. Wobenzym) mindestens vier Tage vor der OP absetzen.
- Curcuma-, Weihrauch-, Goji-Beeren- und Cassia-Zimt-haltige Präparate: Dauer des Pausierens unklar.

Gliederung

- **AM-Wechselwirkungen – Überblick**
 - physikalisch-chemische -
 - pharmakodynamische –
 - mögliche WW mit CPI
- **Pharmakokinetische WW – Definitionen**
 - ARPI – Ähnlichkeiten, Unterschiede (PARPi)
 - Visualisierung von AM-WW
- **Datenbanken – pro und contra**
- **Kurzes Addendum: Zytostatika und ADC**
- **Zusammenfassung und Diskussion**

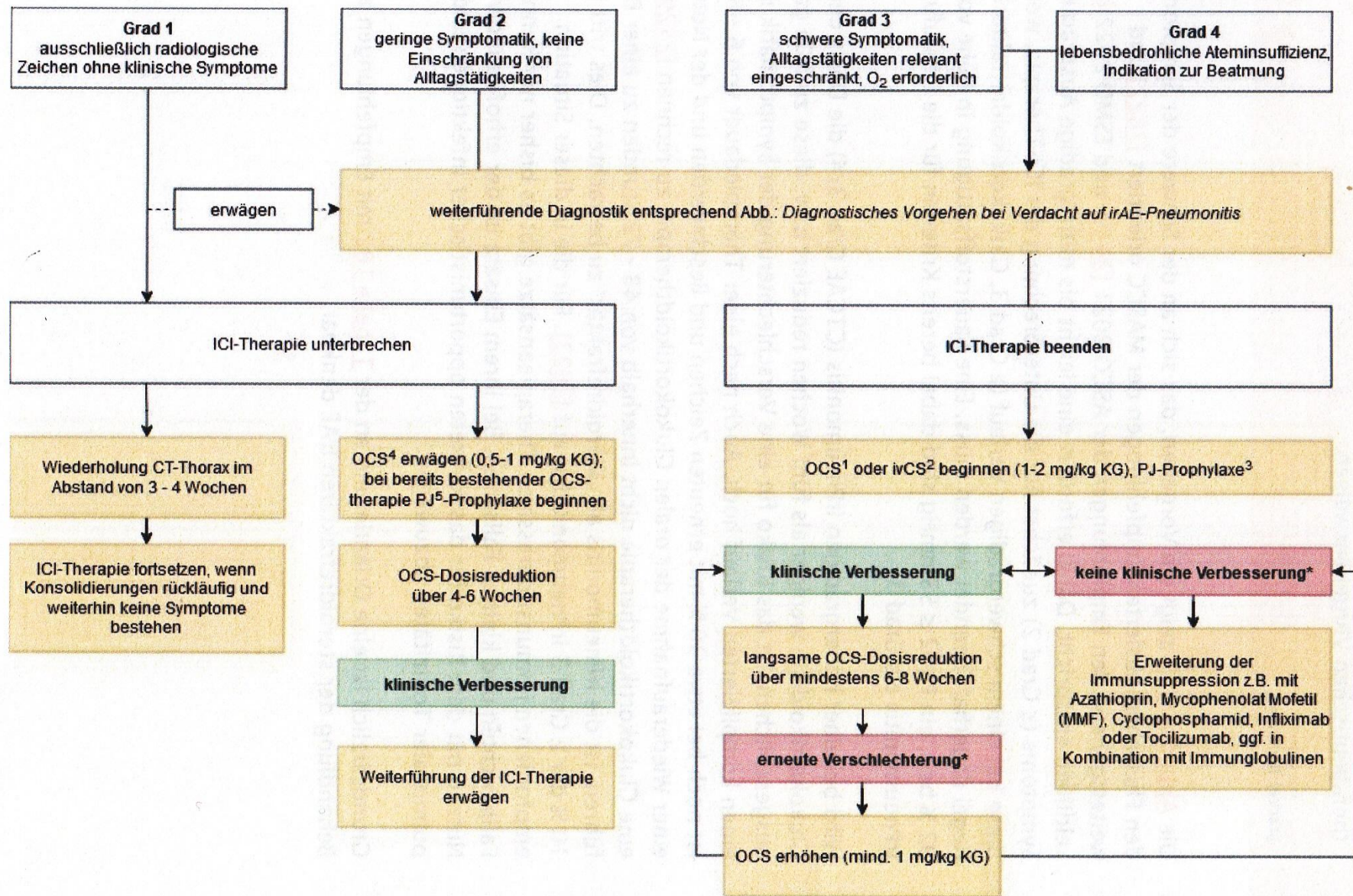
PD Wechselwirkungen unter den CPI

Lipp HP PZ PRISMA 2025

- PD-abschwächende Effekte durch...
 - **Glucocorticoide** (→ so wenig wie möglich, so viel wie nötig in der Intervention bei irAE Grad ≥ 2)
 - **Antibiotika**, die die Mikrobiota ungünstig beeinflussen (cave v.a. zu CPI-Therapiebeginn)
 - **Magen-pH-Wert erhöhende Pharmaka** (→Einfluss auf die Mikrobiota): Vonoprazan > PPI (indizierten Einsatz immer wieder kritisch prüfen)
 - (längerfristiger Einsatz von **Paracetamol** (und seinen GSH-konsumierenden Eigenschaften))

Tabelle 101: Allgemeines therapeutisches Vorgehen bei V.a. irAE

Schweregrad (G, Definition)	Maßnahmen
G 1 (mild; asymptomatisch oder geringe Symptome, kein Interventionsbedarf)	Fortführung der ICI-Therapie unter engmaschiger meist ambulanter Laborwert- und/oder Symptomkontrolle, mit Ausnahme kardialer (Kapitel 13.10), neurologischer (Kapitel 13.8) und ausgewählter hämatologischer Toxizität (Kapitel 13.11) grundsätzlich möglich.
G 2 (moderat; geringe Symptome, Interventionsbedarf, Einschränkung von Alltagstätigkeiten)	- Unterbrechung der ICI-Therapie - Einleitung einer Therapie mit Glukokortikoiden in einer Äquivalenzdosis von Prednison 0,5 - 1 mg/kg KG (Körpergewicht) - bei Persistenz ≥ 72 h oder Verschlechterung meist Ergänzung um zusätzliche Immunsuppression entsprechend organspezifischen Empfehlungen - bei Besserung auf $\leq$ G 1, Dosisreduktion Glukokortikoid und Absetzen über 4 Wochen - ambulante Versorgung meist möglich
G 3 (schwer; medizinisch relevant, ggf. Hospitalisierung erforderlich, deutliche Einschränkung von Alltagstätigkeiten)	Vorgehen wie bei G 2 mit folgender Anpassung: - Glukokortikoide in einer Äquivalenzdosis von Prednison 1 - 2 mg/kg KG, wenn möglich initial intravenös Methylprednisolon - bei Symptomreduktion auf $\leq$ G 1, Reduktion und Absetzen Glukokortikoid innerhalb von 4 - 6 Wochen - meist Hospitalisierung indiziert
G 4 (lebensbedrohlich; dringender Interventionsbedarf)	Vorgehen wie bei G 3 mit folgender Anpassung: Methylprednisolon in einer Dosierung von 2 mg/kg KG oder Äquivalenzdosis



Was tun bei CPI-immun-assoz. Pneumonitis? (S3-LL-Supportivtherapie 2025)

Tabelle 1: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Hepatitis	Grad 2: (ALT oder AST > 3 bis $5 \times$ obere Grenze des Normalwerts [ULN] oder Bilirubinwert im Blut $> 1,5$ bis $3 \times$ ULN)	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4: (ALT oder AST $> 5 \times$ ULN oder Bilirubinwert im Blut $> 3 \times$ ULN)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um ≥ 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) oder Symptomatische Kolitis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 Diarrhoe oder Kolitis (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

Gliederung

- **AM-Wechselwirkungen – Überblick**
 - physikalisch-chemische -
 - pharmakodynamische –
 - mögliche WW mit CPI
- **Pharmakokinetische WW – Definitionen**
 - ARPI – Ähnlichkeiten, Unterschiede (PARPi)
 - Visualisierung von AM-WW
- **Datenbanken – pro und contra**
- **Kurzes Addendum: Zytostatika und ADC**
- **Zusammenfassung und Diskussion**

Hepatische und extrahepatischer Metabolismus

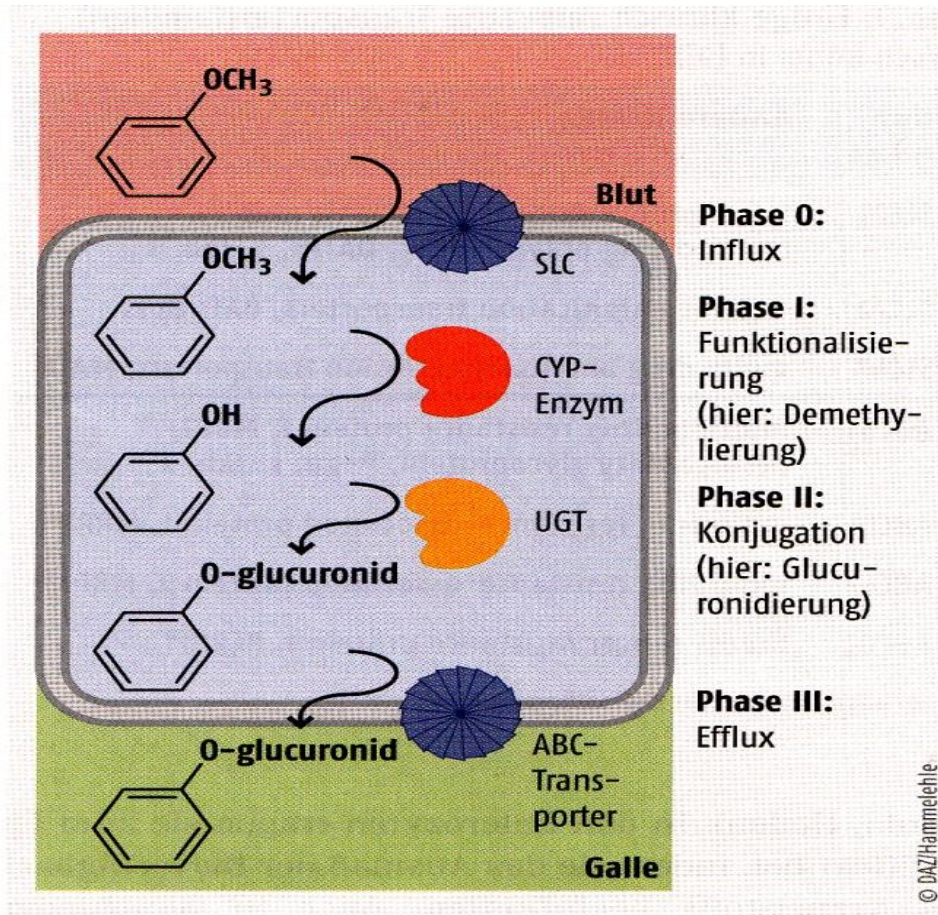


Abb. 2: **Pharmakokinetische Phasen eines Wirkstoffs in einer Leberzelle** (Hepatozyt). In diesem Beispiel wird Anisol SLC-vermittelt aus dem Blut aufgenommen, in der Zelle CYP-vermittelt funktionalisiert (demethyliert) und UGT-vermittelt glucuronidiert, dann schließlich mittels eines ABC-Transporters in die Gallenflüssigkeit ausgeschieden.

Phase-I-Reaktion

Cytochrom P450-Isoenzyme
(z.B. Cyp3A4, Cyp2C19, Cyp1A2, Cyp2D6 u.v.a.)

Phase-II-Reaktion

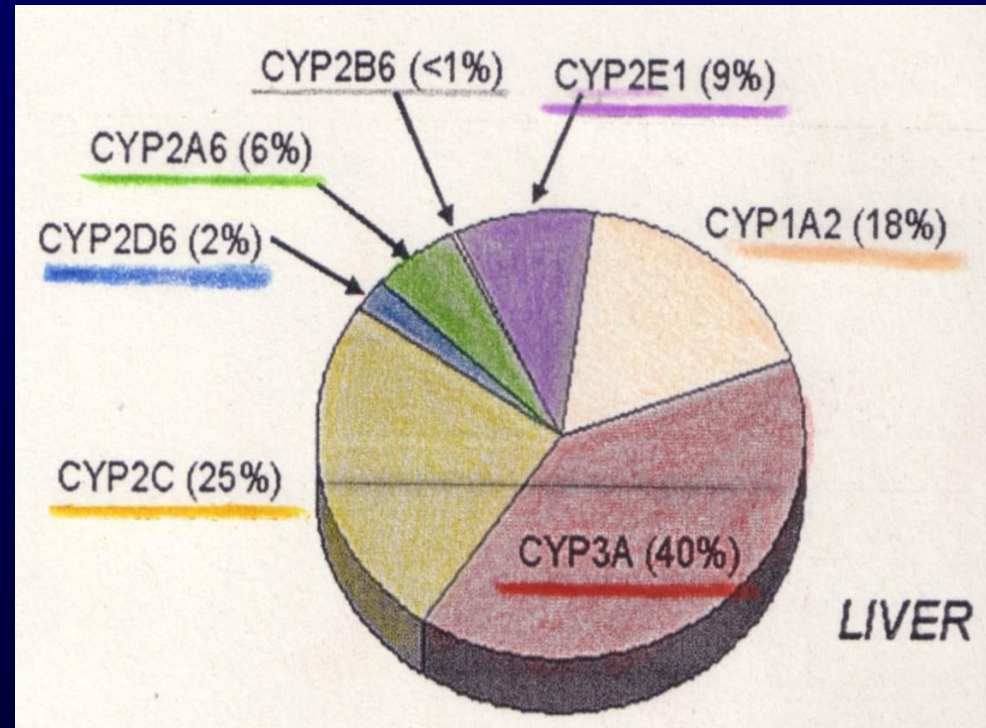
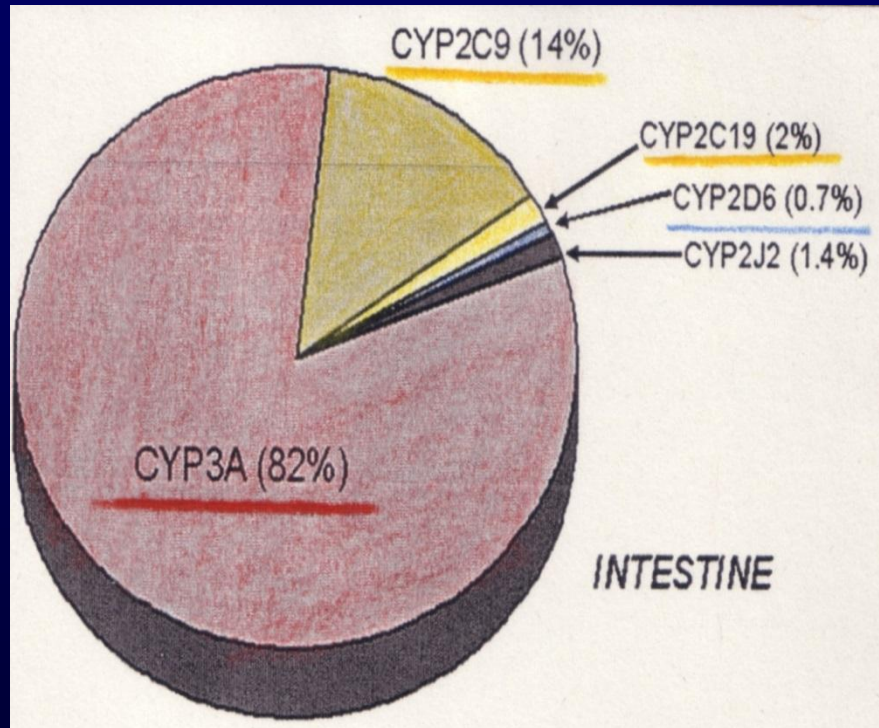
UDP-Glucuronosyltransferasen
(UGT1A1, UGT1A4, UGT2B6 u.v.a.)

Sulfotransferasen

Glutathion-S-Transferasen

Cytochrome P450 Isozymes

Extra- and intrahepatic distribution



Mod. from: Drug Metabolism and Disposition 2006; 34(5)

Influx- und Effluxpumpen (z.B. PgP = ABCB1)

mod. from Gay C et al. Hematology/Oncology 2017; 35: 259-80

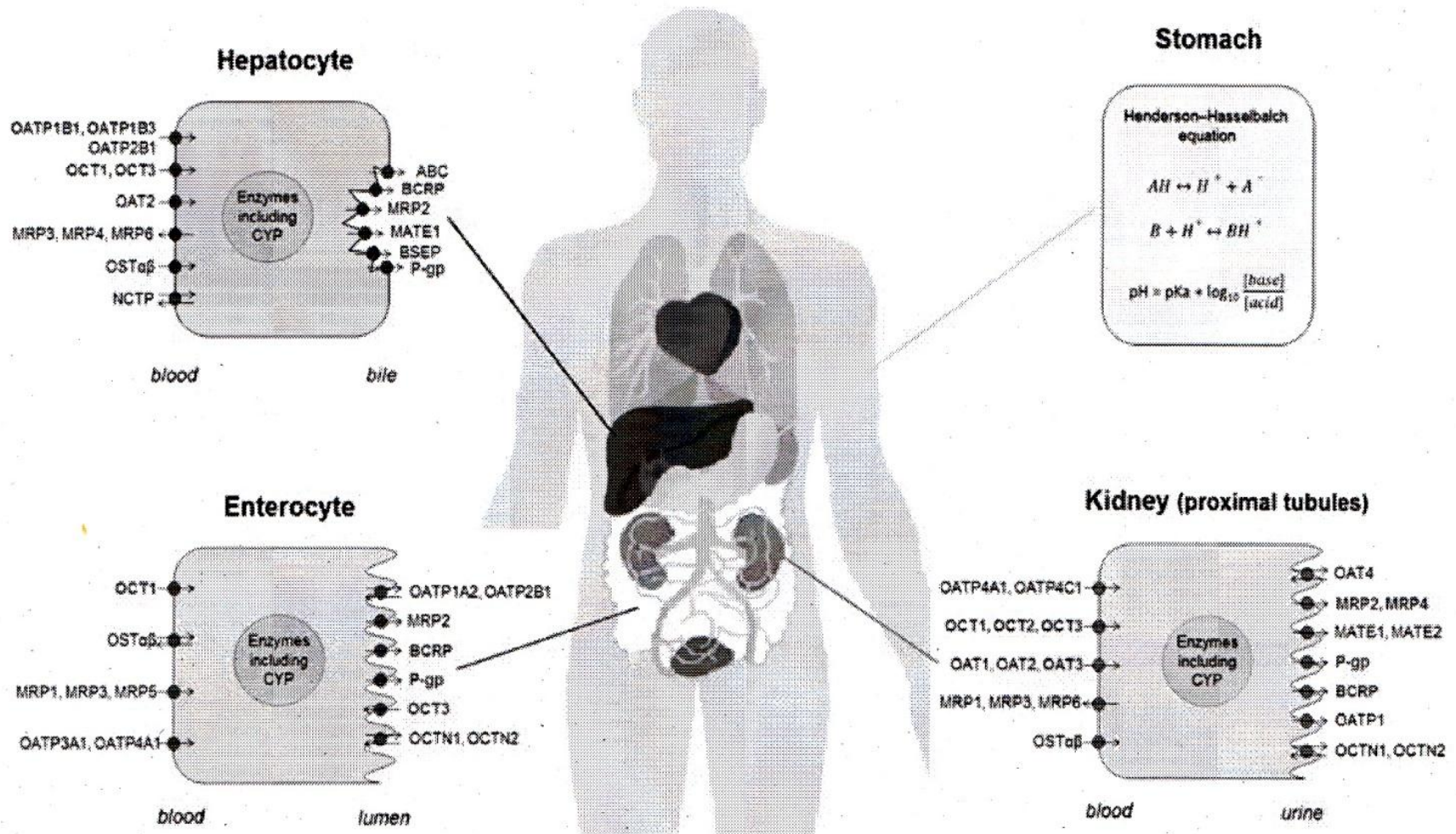
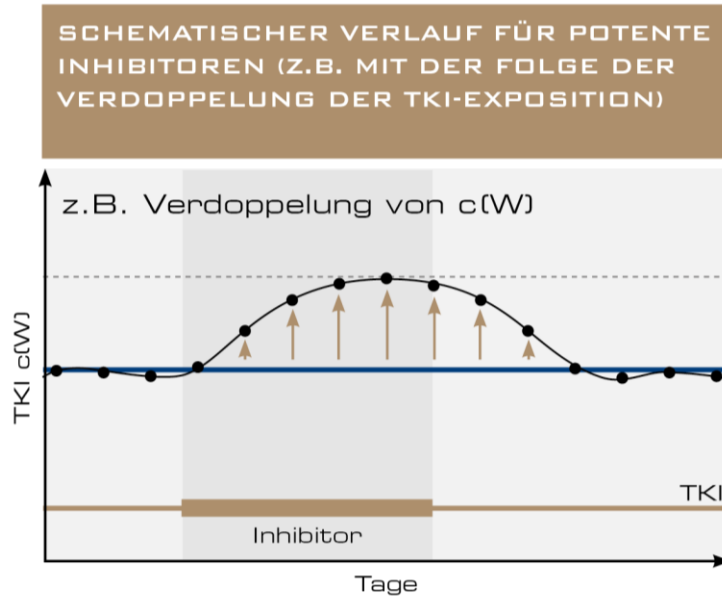


FIGURE 2 Sites of pharmacokinetic drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors. The main transporters involved in the interactions are highlighted in red

Zeitverlauf einer Cytochrom P450/Carrier inhibition and -induction

Cyp/Carrier-Inhibition

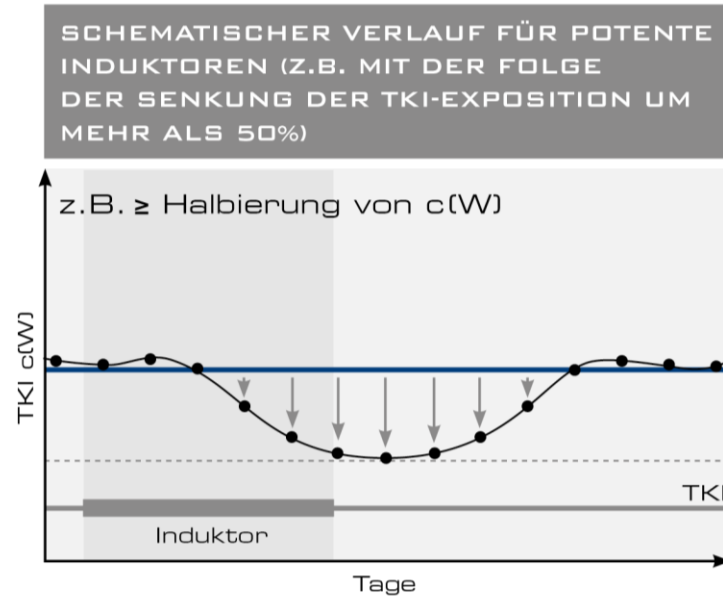


TKI = Tyrosinkinaseinhibitor
 $c(W)$ = Konzentration des Wirkstoffs im Plasma

Effekt eines Inhibitors auf die Pharmakokinetik (PK) der Komedikation :
schneller Eintritt! Wird der Inhibitor abgesetzt , so ist nach 4-5 x HWZ der inhibitorische Effekt vollständig aufgehoben

Bsp: Abiraterone + CYP2D6-Substrate

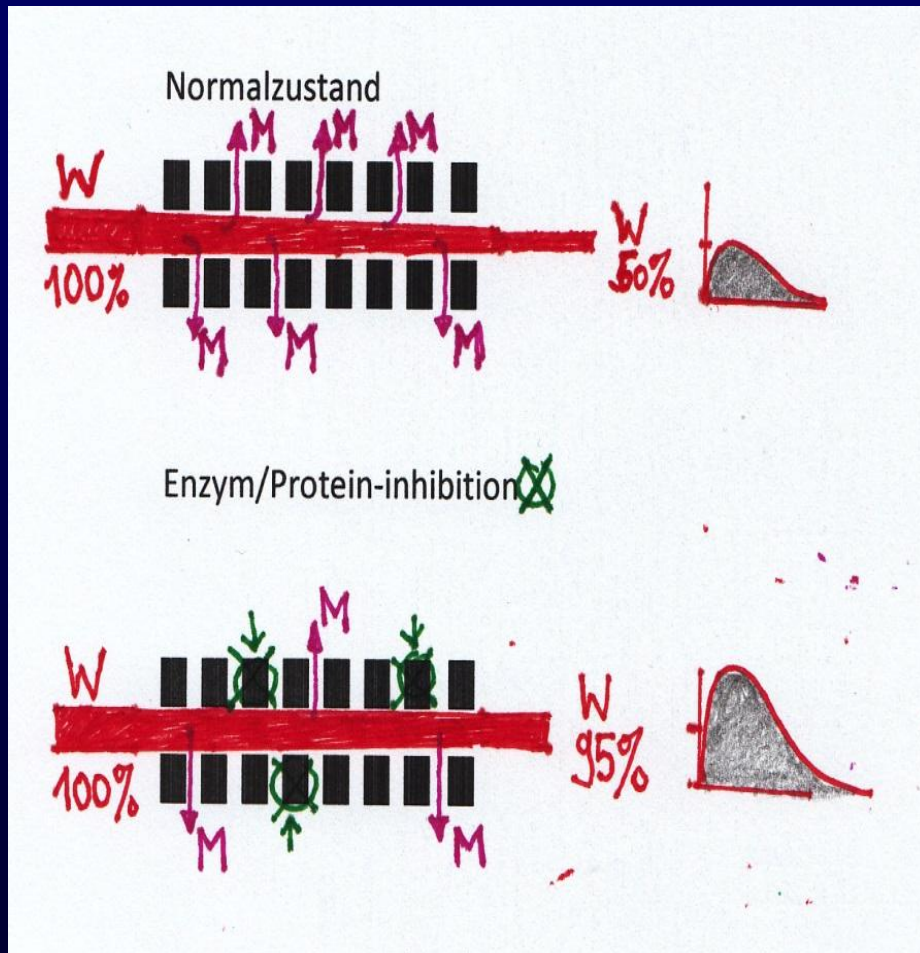
Cyp/Carrier-Induktion



Effekt einer Induktion auf die PK der Komedikation: Sie tritt verzögert ein (oft erst nach $\geq 5-7$ Tagen. Erklärung: de novo Protein Biosynthese von CYP-Isozymen und Pumpen Induktive Effekte sind deshalb auch nach Absetzen des Induktors weiterhin vorhanden (langsame Proteindegradation
Bsp.: Enzalutamid/Apalutamid & CYP3A4/2C19/2C9-Substrate

Enzyminhibition (z.B. CYP3A4): („Gehemmte Enzyme bilden keine Metabolite (M)“)

Ausgangspunkt (Bsp.): Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs ca. 50% (z.B. Midazolam oder Sildenafil)



Starke CYP3A-Inhibitoren

Posaconazol, Voriconazol,
Ketoconazol

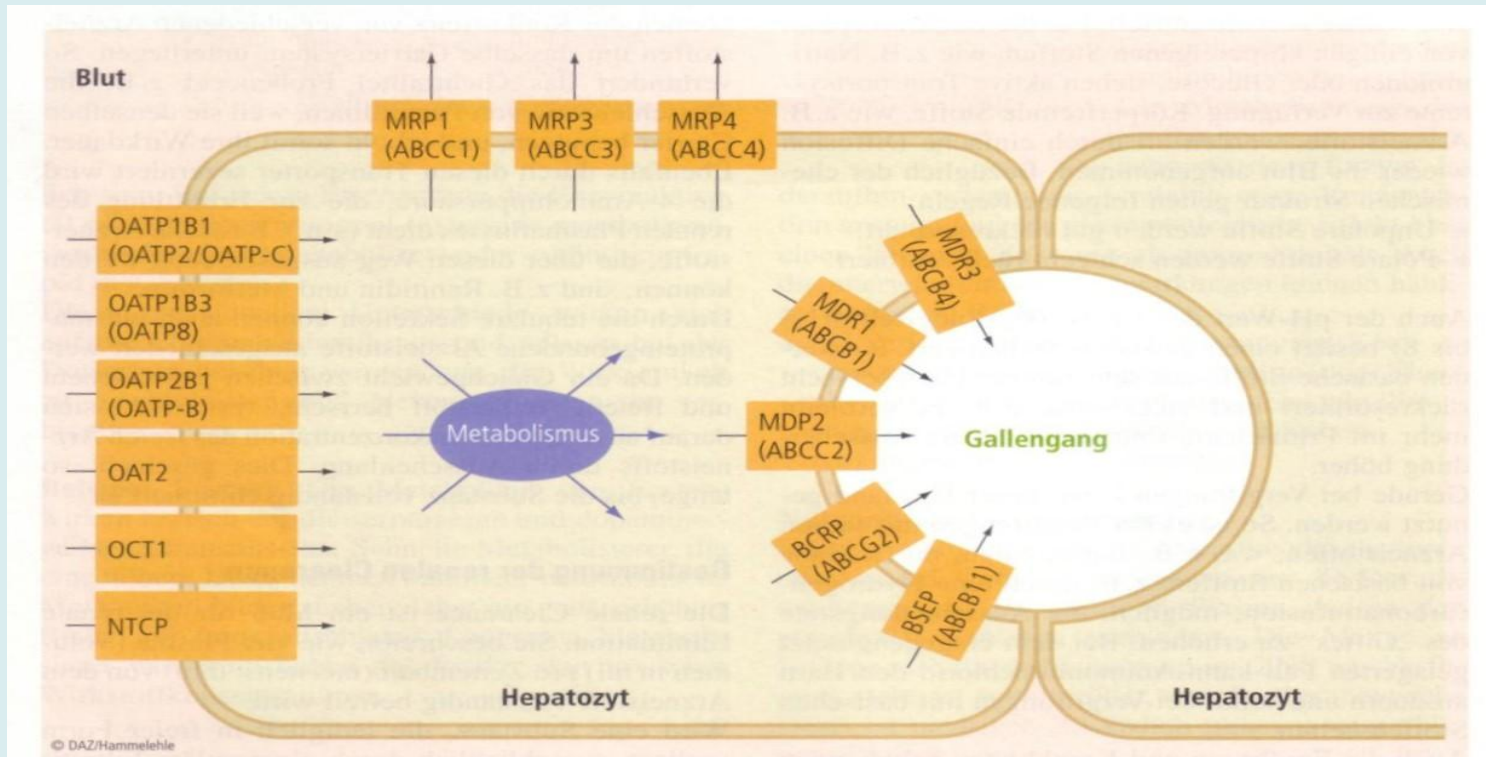
Clarithromycin, Ritonavir
Idelalisib, Ribociclib (Dosis)

Moderate CYP3A-Inhibitoren

Isavuconazol, Fluconazol
Erythromycin, Ciprofloxacin
(Fos)aprepitant, (Fos)netupitant
Grapefruit
Amiodaron

Jeder Kasten repräsentiert ein CYP3A-Enzyme (Ausschnitt Darm/Leber)

Influx- und Effluxpumpen in der Leber

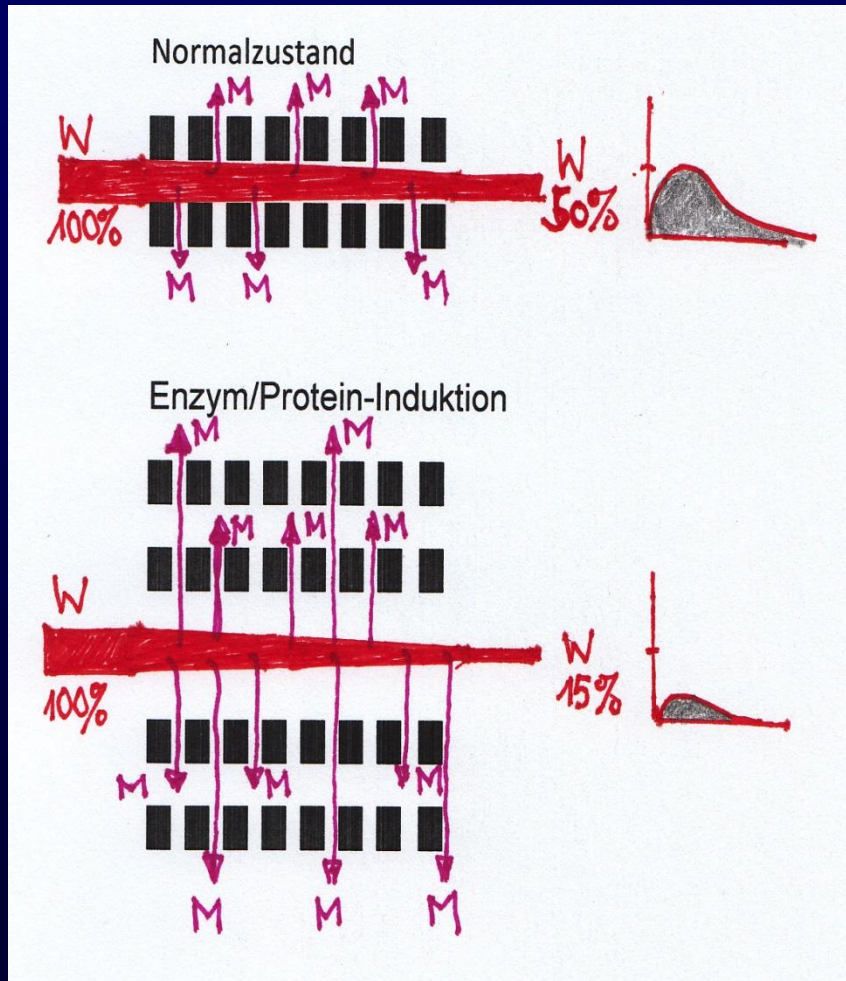


Beispiel: Die gleichzeitige Verabreichung von Dronedaron (= sehr potenter ABCB1-Inhibitor) und Docetaxel (ABCB1-Substrat) führt zu einer kritischen Wirkstoffkumulation des Zytostatikums im systemischen Kreislauf.

Auf der Basis von in-vitro-Untersuchungen:
Abiráteron als OATP1B1- und Darolutamid als OATP1B1/1B3-Inhibitor

Enzyminduktion (z.B. CYP3A4)

(„Mehr Enzyme machen mehr Metabolite (M) in der gleichen Zeit“)



Wichtige potente CYP3A4-Induktoren in der Praxis

(Phenobarbital, Primidon)

Phenytoin,

Carbamazepin, Oxcarbazepin

Johanniskraut

Rifampicin (über mind. 7 Tage)

Apalutamid, Enzalutamid

Moderate CYP3A-Induktoren

Efavirenz, Topiramat (Dosis)

Dexamethason (Dosis, Dauer!)

Mitotan, Modafinil

Tabelle: Auswahl an Modulatoren von CYP3A4, CYP2C9 und CYP2C19

	Mittelstarke Inhibitoren	Starke Inhibitoren	Mittelstarke Induktoren	Starke Induktoren
CYP3A4	• Amiodaron • Ribociclib ≤ 400 mg • Aprepitant • Ciprofloxacin • Diltiazem • Cimetidin • Erythromycin • Fluconazol • Grapefruit • Imatinib • Isavuconazol • Netupitant • Verapamil	• Idelalisib • Ribociclib 600 mg • Ketoconazol • Clarithromycin • Cobicistat • Ritonavir • Voriconazol • Itraconazol • Posaconazol	• Bosentan • Efavirenz • Topiramat > 200 mg/Tag • Mitotan • Modafinil • Nevirapin	• Phenytoin • Apalutamid • Carbamazepin • Enzalutamid • Johanniskraut • Rifampicin, Rifabutin • Oxcarbazepin • Phenobarbital, Primidon
CYP2C9	• Amiodaron • Cotrimoxazol • Fenofibrat • Fluoropyrimidine • Noscadin • Valproat	• Fluconazol	• Enzalutamid • Carbamazepin • Johanniskraut • Rifampicin • Ritonavir	
CYP2C19	• Esomeprazol • Omeprazol • Cimetidin	• Fluvoxamin • Fluoxetin • Voriconazol • Ketoconazol	• Apalutamid • Enzalutamid • Johanniskraut • Ritonavir	• Barbiturate • Carbamazepin • Rifampicin • Phenytoin

Einteilung der Inhibitoren: leichte – (Cosubstrat-AUC: 1,25 – < 2-fach), moderate – (Cosubstrat-AUC: ≥ 2 - < 5-fach), starke – (Cosubstrat-AUC: ≥ 5-fach)

Einteilung der Induktoren: leichte – (AUC-Senkung: ≥ 20% bis 50%), moderate – (AUC: ≥ 50% bis < 80%), starke – (AUC ≥ 80)

Einteilung von Induktoren und Inhibitoren

leicht (mild), moderat und stark

Induktoren

Kein Induktor (von z.B. Cyp450):	AUC-Abnahme $< 20\%$
Leichter Induktor	AUC-Abnahme $\geq 20\%$ bis 50%
Moderater Induktor	AUC-Abnahme $\geq 50\%$ bis 80%
Starker Induktor	AUC-Abnahme $\geq 80\%$

Inhibitoren

Leichter Inhibitor	AUC-Zunahme ≤ 2 -fach
Moderater Inhibitor	AUC-Zunahme um das 2-5-Fache
Starker Inhibitor:	AUC-Zunahme um das >5 -Fache

» ∴

Beispiel Bezutifan (UGT2B17 und CYP2C19-Substrat)

Bei 120 mg/Tag p.o.; Folge mit Midazolam-AUC: -40% = leichter CYP3A-Induktor

Ein etwas besonderer Fall...

Schwarz UI & Büschel B. Kirch W (BJCP 2003)

- **Frau (36-J.), Depression, Hypercholesterolämie (Fluvastatin 20 mg/d) – stellt sich in der Gynäkologie mit einer unerwarteten Schwangerschaft vor (trotz regulärer Anwendung von Ethinylestradiol/Dienogestrel (Valette®))**
- **Aufgrund mangelnder Wirksamkeit verschiedener Antidepressiva (SSRI, TCA) nimmt sie seit 3 Monaten Johanniskraut OTC bis zu 1,7 g/d**
- **Folge: Schwangerschaftsabbruch (17. Woche, 144 g, männlich gesunder Fötus)**
- **Rückblick: 4 weitere, ähnliche Fälle. Konsequenz: Berücksichtigung dieser WW in der FI von Johanniskrautpräparaten, zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen beachten!**

Auswirkung von CYP3A-Inhibitoren und CYP3A-Induktoren auf die Sunitinib-Exposition

- **Inhibition: Ketoconazol + Sunitinib**
 - Steigerung der c(max) um 49%, und der AUC um +51%
 - FI: Kombination mit starken CYP3A-Inhibitoren möglichst vermeiden
 - Reduktion auf bis zu 37,5 mg beim mRCC
- **Induktion: Rifampicin + Sunitinib**
 - Reduktion der c(max) um 23% und der AUC um +46%
 - FI: Kombination mit starken CYP3A-Induktoren muss vermieden werden
 - Falls unvermeidlich, schrittweise Dosiserhöhung in 12,5 mg Schritten auf 87,5 mg/Tag

► **Tab. 15** Metabolische Abbauwege und Wechselwirkungsprofile der Antiandrogene und des CYP17-Inhibitors Abirateron (mod. nach [1, 25, 26, 31, 37, 38]).

INN	metabolisierende Enzyme	Halbwertszeit	Itraconazol (CYP3A-, PgP-Inhibition)	Rifampicin (CYP3A-, PgP-Induktion)	sonstige Anmerkungen
Abirateron	SULT2A1 > CYP3A	ca. 15–24 h	(↑) (+15%)	↓↓ (–55%)	Komedikation mit Rifampicin vermeiden
Apalutamid	CYP2C8 > 3A4	ca. 3 Tage	↑ (+50%)	↓–↓↓ (–34%)	keine Dosisanpassung mit Rifampicin
Enzalutamid	CYP2C8 > 3A4/5	ca. 5,8 Tage (8–9 Tage*)	↑ (+30%)	↓–↓↓ (–37%)	Gemfibrozil (CYP2C8-Inhibitor) führt zu 2,3-facher AUC-Erhöhung
Darolutamid	CYP3A4, UGT1A1, 1A9	ca. 20 Stunden	↑ (+70%)	↓↓ (–72%)	Komedikation mit Rifampicin vermeiden

AUC = Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, beschreibt die Wirkstoffexposition über die Zeit); CYP = Cytochrom-P450; INN = internationaler Freiname; PgP = P-Glycoprotein; SULT = Sulfotransferase; UGT = UDP-Glucuronosyltransferase

* aktiver Metabolit des Enzalutamids

Lipp HP, von Amsberg G, Merseburger A et al.
Aktuelle Urologie 2015

Abiraterone/CBZ DDI in MPC
Benoist GE et al. BJCP 2019

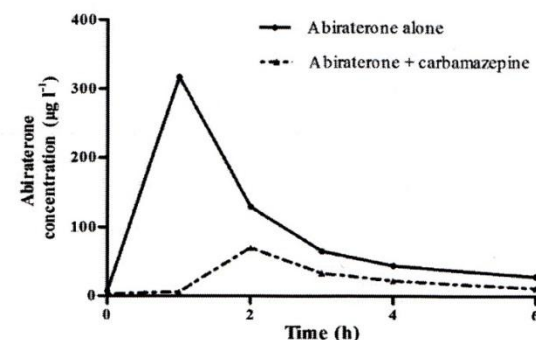


Figure 1

Pharmacokinetic curve for abiraterone 1000 mg once daily alone and with co-medication carbamazepine 200 mg b.i.d. Solid line: Abiraterone alone AUC: $696 \mu\text{g} \cdot \text{h l}^{-1}$; C_{trough} $6.9 \mu\text{g l}^{-1}$. Dashed line: Abiraterone with carbamazepine AUC_{inf}: $229 \mu\text{g} \cdot \text{h l}^{-1}$; C_{trough} $2.7 \mu\text{g l}^{-1}$. The mean exposures in the phase III trials; AUC of $993 \mu\text{g} \cdot \text{h l}^{-1}$ and C_{trough} was $11.1 \mu\text{g l}^{-1}$ [7]

Gliederung

- **AM-Wechselwirkungen – Überblick**
 - physikalisch-chemische -
 - pharmakodynamische –
 - mögliche WW mit CPI
- **Pharmakokinetische WW – Definitionen**
 - ARPI – Ähnlichkeiten, Unterschiede (PARPi)
 - Visualisierung von AM-WW
- **Datenbanken – pro und contra**
- **Kurzes Addendum: Zytostatika und ADC**
- **Zusammenfassung und Diskussion**

Nebenwirkungsrate (alle Schweregrade) durch Androgen-Rezeptor-Antagonisten in den Zulassungsstudien

Darolutamide for CRPC; Bastos DA & Antonarakis ES (OncoTargets and Therapy 2019; 12: 8769-77)

Table 3 Main Adverse Events Of Enzalutamide, Apalutamide And Darolutamide In The Pivotal Phase III Trials For nmCRPC

Drug Name	PROSPER Trial ³²	SPARTAN Trial ³³	ARAMIS Trial ³⁴
	Enzalutamide	Apalutamide	Darolutamide
AEs leading to drug discontinuation	9% vs 6%	10.7% vs 7%	8.9% vs 8.7%
Grade ≥3 AEs	31% vs 23%	24.8% vs 23.1%	24.7% vs 19.5%
AEs (Any grade):			
Fatigue	33.0%	30.4%	12.1%
Hypertension	12.0%	24.8%	6.6%
Rash	NR	23.8%	2.9%
Diarrhea	10.0%	20.3%	6.9%
Weight loss	6.0%	16.1%	3.6%
Falls	11.0%	15.6%	4.2%
Mental impairment	5.0%	5.1%	0.9%
Seizures	<1%	0.2%	0.2%

Abbreviations: AE, adverse events; NR, not reported.

Cave: Mit der Folie ist kein Direktvergleich zwischen den Studien beabsichtigt

Anm.: Sind die NW möglicherweise auch Folgen von WW gesehen?

In der Diskussion: P450 3A-Induktion → Anbau von Vit.D verstärkt → Fatigue ↑↑

PK-basierte Arzneimittelwechselwirkungen (DDI) beim PC

pivotal, aber sehr limitierte in vivo Daten

Mod from Lennep BW, Mack J, Poondru S, et al. Drug Safety 2024; 47: 617-41

INN	Art der DDI	Resultat
Abirateron	CYP2D6-Inhibition CYP2C8-Inhibition	AUC (Dextromethorphan): +190% AUC (Pioglitazon): +100%
Enzalutamid	CYP3A-Induktion CYP2C19-Induktion CYP2C9-Induktion ABCB1-(PgP)-Inhibition*	AUC (Midazolam): - 87% AUC (Omeprazol): -70% AUC (S-Warfarin): -56% AUC (Digoxin): +33%
Apalutamid	CYP3A-Induktion CYP2C19-Induktion CYP2C9-Induktion ABCB1-Induktion	AUC (Midazolam): - 92% AUC (Omeprazol): -85% AUC (S-Warfarin): -46% AUC (Fexofenadin): -46%
Darolutamid	CYP3A-Induktion ABCG2 (BCRP)-Inhibition*	AUC (Midazolam): - 29% (leicht) AUC (Rosuvastatin) +400%

Anmerkung:

Auf der Basis dieser (wenigen) klin.-PK Untersuchungsergebnisse wird eine Extrapolation auf mehr als 200 Arzneistoffe vorgenommen

Hinweis: Vitamin D3 ist ein CYP3A-Substrat (d.h. metabol. Inaktivierung)

PARP-Inhibitoren

PARP-Inhibitor	Pharmakokinetik	Standard-Dosis	WW-Risiko
Olaparib (LYNPARZA Tabl. 100 mg, 150 mg, 300 mg)	CYP3A4/5 HWZ: 15 h E: dual	2 x 300 mg/Tag	Potent CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren
Niraparib (ZEJULA 100 mg HKA)	CES HWZ: 48-51 h E: dual	1 x 300 mg/Tag	gering
Rucaparib (RUBRACA 200 mg, 250 mg, 300 mg)	CYP2D6>1A2,3A HWZ: 26 h E: dual	2 x 600 mg/Tag	Potente CYP2D6-Inhibitoren
Talazoparib (TALZENNA 0,25 mg & 1 mg Hartkapseln)	PgP (ABCB1) HWZ: ca. 90 h E: 55% renal, 14% fäkal	1 x 1 mg/Tag*	Einfluss durch PgP-Inhibitoren* und Induktoren

CES (Carboxylesterase), PgP (ABCB1, P-Glykoprotein) onsequenzen dieser
cave: **Enzalutamid/Talazoparib: Talazoparib 0,5 mg statt 1 mg/Tag;**
 Abirateron/Talazoparib: Standarddosis 1 mg/Tag
 Abirateron/Niraparib: 1mal 200 mg statt 300 mg (Toxizitätsgründe)

Gliederung

- **AM-Wechselwirkungen – Überblick**
 - physikalisch-chemische -
 - pharmakodynamische –
 - mögliche WW mit CPI
- **Pharmakokinetische WW – Definitionen**
 - ARPI – Ähnlichkeiten, Unterschiede (PARPi)
 - Visualisierung von AM-WW
- **Datenbanken – pro und contra**
- **Kurzes Addendum: Zytostatika und ADC**
- **Zusammenfassung und Diskussion**

Polypharmazie bei onkologischen Patienten

Lees J, Chan A. Lancet Oncol 2011; 12: 1249-57; Jamani R et al. Eur J Clin Pharmacol 2016; 72: 1391-9 (Median age: 74 years (range: 47-91))

- **Mehr als 50% der Prostatakarzinom-Patienten haben mindestens eine chron. Erkrankung (Komorbidität) : v.a. Hypertonie, CVD, COPD, Magen/Darm-Ulzera**
- **Polypharmazie (≥ 5 Arzneimittel/Tag; Prävalenz: 13 bis 92% (Hyperpolypharmazie: ≥ 10 AM/Tag))**
- **Am häufigsten verschriebene Arzneimittel bei Erw. (Alter: 60-79 J.): Antihypertensiva, Analgetika, Lipidsenker, PPI, Antibiotika, Antidepressiva, KHK-wirksame Pharmaka, Mittel zur Behandlung der Herzinsuffizienz**

Visualisierung von ARPI-assoz. DDIs in PC

„Stoplights“ for coadministration: *Del Re M Cancer Treatm Rev* 2017; 55: 71-82

Beispiel: Immunsuppressiva

Wirkstoff	CYP (primärer Abbaupfad)	Metabolit	DDIs ABI-P	DDIs ENZA
<i>Immunsuppressant</i>				
Cyclosporine [163]	3A4	No	Green	Red
Everolimus [164]	3A4, 3A5, 2C8	No	Green	Red
Methylprednisolone [165]	3A4	No	Green	Yellow
Sirolimus [164]	3A4, 3A5	No	Green	Red
Tacrolimus [164]	3A4, 3A5	No	Green	Red

ARPIs, (Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren), DDI (AM-Wechselwirkungen), PC (Prostatakarzinom), CYPs (Cytochrom P450 isoenzyme), ABI-P (Abirateron acetat/Predbnison), ENZA (Enzalutamid)

Ein Pfeil – nach unten oder oben – differenziert nicht zwischen leichten/moderaten und starken Induktoren bzw. Inhibitoren

Comment to Bolek H et al. (esmoop 2024.103736)

AA	↓ CYP2D6	↓ OATP1B1
Enzalutamide	↑ CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	↓ P-gp
Apalutamide	↑ CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	↑ BRCP, OAT1B1, P-gp
Darolutamide		↓ OAT1B1, OAT1B13, BRCP

Enzalutamid: leichter PgP-Inhibitor, moderater CYP2C9/2C19 Induktor und potenter CYP3A-induktor

ARPI (Androgen receptor pathway inhibitors): DDI/orale Antidiabetika

Table 2. Continued

	Abiraterone acetate		Enzalutamide		Apalutamide		Darolutamide	
	Risk Level	Mechanism-Result	Risk Level	Mechanism-Result	Risk Level	Mechanism-Result	Risk Level	Mechanism-Result
Oral Antidiabetics								
Metformin	A	—	A	—	A	—	A	—
Gliclazide	A	—	C	CYP2C9/CYP3A4 Gliclazide ↓	A	—	A	—
Glyburide	A	—	C	CYP2C9/CYP3A4 Glyburide ↓	A	—	C	OATP1B1-1B3 Glyburide ↑
Pioglitazone	C	? Hypoglycemia	A	—	A	—	A	—
Sitagliptin	A	—	A	—	A	—	A	—
Linagliptin	A	—	D	CYP3A4 Linagliptin ↓	D	CYP3A4/P-gp Linagliptin ↓	A	—
Saxagliptin	A	—	C	CYP3A4 Saxagliptin ↓	C	CYP3A4/P-gp Saxagliptin ↓	A	—
Empagliflozin	A	—	A	—	A	—	A	—
Dapagliflozin	A	—	A	—	A	—	A	—
Canagliflozin	A	—	A	—	A	—	A	—

Auszug aus: ARPI and DDI in prostate cancer (Bolek H et al. ESMO Open 2024; 9: 1-16
A: no known DDI; B: No action needed; C: MONITOR THERAPY D: CONSIDER THERAPY MODIFICATION X: AVOID COMBINATION

Immunsuppressiva (Abbauwege)	Abirateron	Apalutamid	Enzalutamid	Darolutamid
Kortikosteroide (z. B. Dexamethason) (CYP3A)		↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓
Cyclosporin (CYP3A, PgP)		↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓
Everolimus (CYP3A, 2C8 PgP)		↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓
MMF/MPA (UGT1A9)				
Sirolimus (CYP3A, PgP)		↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓
Tacrolimus (CYP3A, PgP)		↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓
CYP = Cytochrom-P450; MMF = Mycophenolat mofetil; MPA = Mycophenol-säure; PgP = P-Glycoprotein; UGT = UDP-Glucuronosyltransferase; WW = Wechselwirkungen ↓ : Folge einer schwachen Induktion; ↓ ↓ ↓ : Folge einer starken Induktion				

Immunsuppressiva

Veränderungen von Plasmaspiegeln durch die ARPI (Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren)

Lipp HP, von Amsberg G, Merseburger AS et al.
 Akt Urol 2025; 56: 1-17

► **Tab. 3** Mögliche Auswirkungen verschiedener antiandrogen wirksamer Arzneimittel auf die Plasmakonzentrationen ausgewählter Antidiabetika (mod. nach [28, 29]).

Antidiabetika (Abbauwege)	Abirateron*	Apalutamid	Enzalutamid	Darolutamid
Acarbose (–)				
Dapagliflozin (–)				
Empagliflozin (–)				
Gliclazid (CYP2C9)		↓ – ↓ ↓	↓ – ↓ ↓	
Glimepirid (CYP2C9)		↓ – ↓ ↓	↓ – ↓ ↓	
Inkretinmetika (z. B. Exenatid (–))				
Insuline (–)				
Metformin (–)				
Nateglinid (CYP2C9)		↓ – ↓ ↓	↓ – ↓ ↓	
Repaglinid (CYP2C8, 3A)	↑ ↑	↓ – ↓ ↓	↓ – ↓ ↓	
Pioglitazon (CYP2C8)	↑ ↑			
Saxagliptin (CYP3A)		↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓
Sitagliptin (gering, PgP > CYP3A4, 2C8)		↓	↓	

CYP = Cytochrom-P450; PgP = P-Glycoprotein; WW = Wechselwirkungen; (–) = CYP- und PgP-unabhängige Clearance

↓ : Folge einer schwachen Induktion; ↓ ↓ : Folge einer mäßigen Induktion; ↓ ↓ ↓ : Folge einer starken Induktion

* Abirateron stellt die eigentliche Wirkform des verabreichten Abirateronacetats dar. Der CYP17-Inhibitor wird durchgängig mit dem Glucocorticoid Prednison (5–10 mg/Tag) kombiniert, das in dieser Dosis allerdings zu keinen klinisch-pharmakokinetischen Wechselwirkungen führt

Orale Antidiabetika

Mit ARPI und Abiraterin gibt es nur wenige DDI
Glinide und einige Sulfonylharnstoffe können mit Apalutamid der Enzalutamid zu Veränderungen führen (engmaschigere BZ-Kontrolle)

Lipp HP, von Amsberg G, Merseburger AS et al.
Akt Urol 2025; 56: 1-17

Antihyper- tensiva (Ab- bauweg)	Abira- teron	Apalu- tamid	Enzalu- tamid	Darolu- tamid
---------------------------------------	-----------------	-----------------	------------------	------------------

Anti- hypertensiva Teil 1

Amlodipin (CYP3A)		↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓
Bisoprolol (CYP3A > 2D6)	↑	↓ ↓	↓ ↓	(↓)
Candesartan (-)				
Carvedilol (CYP2D6, 2C9)	↑ ↑	↓	↓	
Doxazosin (CYP3A4 > 2D6, 2C9)		↓ ↓	↓ ↓	↓
Enalapril (-)				
Felodipin (CYP3A)		↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓ - ↓ ↓
Furosemid (-)				
Lercanidipin (CYP3A)		↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓ - ↓ ↓
Metoprolol (CYP2D6)	↑ ↑			

Lipp HP, von Amsberg
G, Merseburger AS et
al.
Akt Urol 2025; 56: 1-17

Anti-hypertensiva Teil 2

Antihyper- tensiva (Ab- bauweg)	Abira- teron	Apalu- tamid	Enzalu- tamid	Darolu- tamid
Nebivolol (CYP2D6)	↑ ↑ *			
Olmesartan (-)				
Ramipril (-)				
Sacubitril/ Valsartan (-)				
Eplerenon (CYP3A)		↓ - ↓ ↓	↓ - ↓ ↓	
Losartan (CYP3A)		↓	↓	
Spiro- lacton (-)				
Torase- mid (CYP2C9)		↓ ↓	↓ ↓	

Lipp HP, von Amsberg G,
Merseburger AS et al.
Akt Urol 2025; 56: 1-17

► **Tab. 5** Mögliche Auswirkungen verschiedener antiandrogen wirksamer Arzneimittel auf die Plasmakonzentrationen ausgewählter Lipidsenker (mod. nach [27, 28, 53, 54, 55]).

Lipidsenker (Abbauwege)	Abirateron	Apalutamid	Enzalutamid	Darolutamid
Atorvastatin (CYP3A, PgP)		↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓
Bempedoin- säure (UGT)				
Ezetimib (UGT)				
Fluvastatin (CYP2C9 > 3A, 2C8, BCRP)		↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	
Icosapent (–) bzw. Colese- velam (–)				
Pravastatin (SULT)				
Rosuvastatin (BCRP)				↑ ↑ ↑
Simvastatin (CYP3A, PgP, BCRP)		↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓ – ↓ ↓

BCRP = Breast Cancer Resistance Protein; CYP = Cytochrom-P450; PgP = P-Glycoprotein; SULT (Sulfotransferasen), UGT = UDP-Glucuronosyltransferase; WW = Wechselwirkungen; (–) = CYP- und PgP-unabhängige Clearance
 ↑ ↑ ↑: Folge einer starken Inhibition, ↓: Folge einer schwachen Induktion;
 ↓ – ↓ ↓: Folge einer schwachen bis mäßigen Induktion; ↓ ↓ ↓: Folge einer starken Induktion

Lipp HP, von Amsberg G, Mersenburg AS et al. Akt Urol 2025; 56: 1-17

Gliederung

- **AM-Wechselwirkungen – Überblick**
 - physikalisch-chemische -
 - pharmakodynamische –
 - mögliche WW mit CPI
- **Pharmakokinetische WW – Definitionen**
 - ARPI – Ähnlichkeiten, Unterschiede (PARPi)
 - Visualisierung von AM-WW
- **Datenbanken – pro und contra**
- **Kurzes Addendum: Zytostatika und ADC**
- **Zusammenfassung und Diskussion**

Skala der klinischen Relevanz

Null				Eins
Interaktion nicht gefunden	Interaktion ohne klinische Relevanz	Interaktion mit geringer klinischer Relevanz	Interaktion mit mittlerer klinischer Relevanz	Interaktion mit hoher klinischer Relevanz
ABDA: keine Meldung; mediQ: keine Meldung; Lexi-Interact: A – No Known Interaction/keine Meldung; Scholz: keine Meldung; PSIAC: z.B. „keine Interaktion hinterlegt“/keine Meldung; Micromedex: keine Meldung.	ABDA: z.B. „keine Maßnahme“, „vorsichtshalber Überwachen“; mediQ: graue Markierung; Lexi-Interact: B – No Action Needed; Scholz: grüne Markierung; PSIAC: z.B. „(...) ohne Risiko (...)“; Micromedex: „Minor“.	ABDA: z.B. „Überwachung/Anpassung“; mediQ: gelbe Markierung; Lexi-Interact: C – Monitor Therapy; Scholz: gelber Halbkreis; PSIAC: z.B. „Interaktion zu erwarten, jedoch bislang keine evidenzbasierten Daten (...)“; Micromedex: „Moderate“.	ABDA: z.B. „Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen“; mediQ: orange Markierung; Lexi-Interact: D – Consider Therapy Modification; Scholz: gelber Kreis; PSIAC: z.B. „erhöhtes Risiko“; Micromedex: „Major“.	ABDA: „Kontraindiziert“; mediQ: rote Markierung; Lexi-Interact: X – Avoid combination; Scholz: rote Markierung; PSIAC: „Schwerwiegende Interaktion“ oder „Kombination vermeiden“; Micromedex: „Contraindicated“.

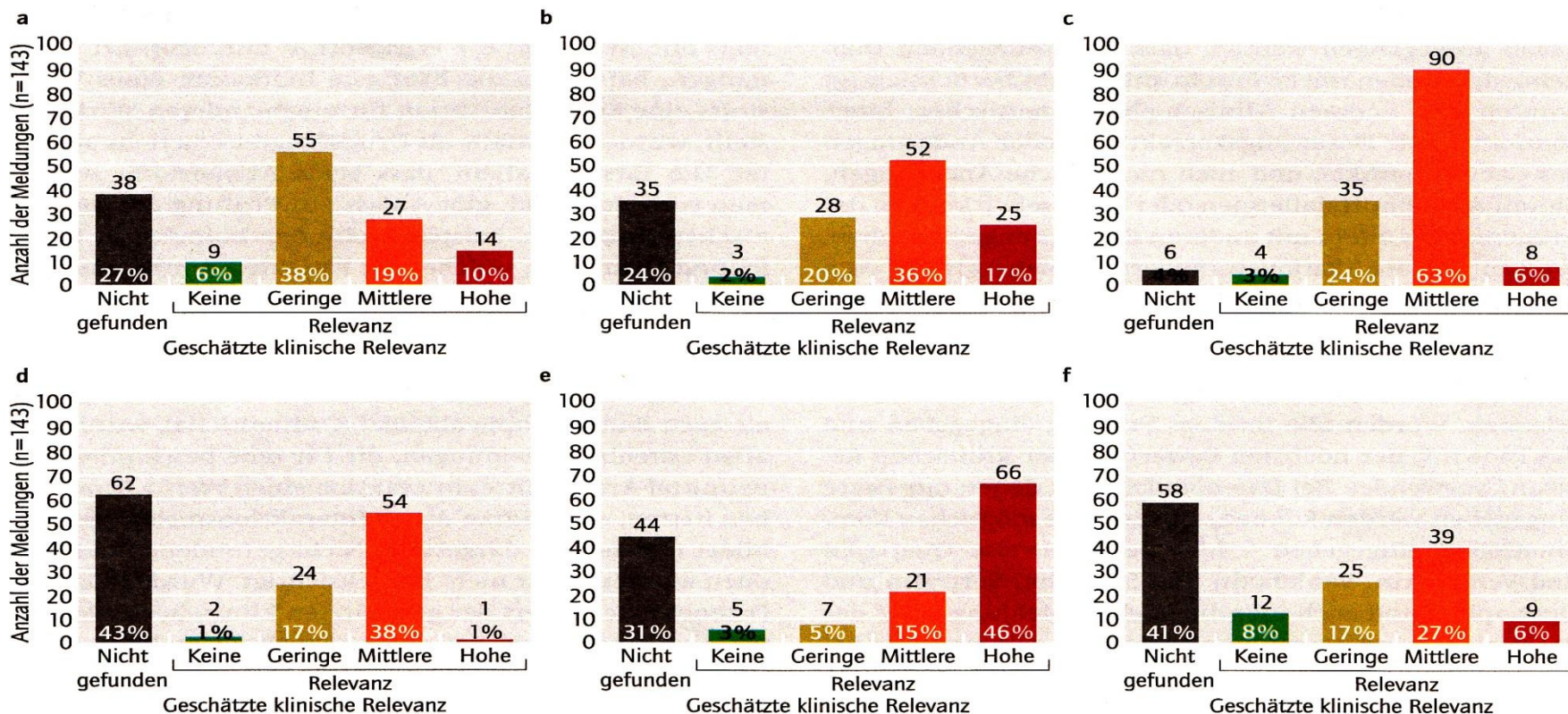


Abb. 3. Ergebnisse für die verschiedenen Datenbanken

a) ABDA-Datenbank; b) Lexi-Interact; c) mediQ; d) Drugdex; e) eScholz-Interaktionen; f) PSIAC

Tabelle mit Hindernissen:

WW: DOAK und antineoplastischer Therapie

Kröger K, Langer F. Im Fokus Onkologie 2018; 21(12) für die AGSMO

Tab. 3: Antineoplastische Substanzen mit Wechselwirkungen, aufgrund derer die Gabe von direkten oralen Antikoagulantien kontraindiziert bzw. nicht empfehlenswert ist oder nur mit Vorsicht erfolgen sollte

Wirkstoffgruppe	Antineoplastische Substanzen	Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)			
		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antimitotika	Vinblastin	für alle vier DOAK kontraindiziert			
	Paclitaxel		vermeiden, Daten fehlen		vermeiden, Daten fehlen
Anthrazykline	Doxorubicin	für alle vier DOAK kontraindiziert			
Tyrosinkinase-hemmer	Imatinib, Crizotinib, Vandetanib, Sunitinib	für alle vier DOAK kontraindiziert			
	Vemurafenib		vermeiden, Daten fehlen		vermeiden, Daten fehlen
hormonale Substanzen	Abirateron, Enzalutamid	für alle vier DOAK kontraindiziert			
immun-modulierende Substanzen	Dexamethason, Tacrolimus	für alle vier DOAK kontraindiziert			
	Cyclosporin	kontraindiziert	mit Vorsicht anwenden	kontraindiziert	mit Vorsicht anwenden
	Prednison		vermeiden, Daten fehlen		vermeiden, Daten fehlen

„mit Vorsicht verwenden“ = evtl. Dosis anpassen oder anderes DOAK nutzen; Daten der Tab. basieren auf [7]

Bei der Beurteilung des Interaktionspotenzials ist grundsätzlich zu bedenken, dass Zytostatika wie z. B. Doxorubicin innerhalb eines Chemotherapiezyklus nur an wenigen Tagen verabreicht werden, während die Einnahme von Tyrosinkinasehemmern in der Regel über einen längeren Zeitraum erfolgt.

Abirateron (CYP2D6, 2C8-Inhibitor) kann mit DOAK kombiniert werden

Es werden Kontraindikation vorgegeben, die es regulatorisch nicht gibt (z.B.

Vinblastin, Dexamethason, Imatinib u.a.) – evidenz-basierte Referenzliteratur wurde nicht angegeben

Table 2. Continued

	Abiraterone acetate		Enzalutamide		Apalutamide		Darolutamide	
	Risk Level	Mechanism-Result	Risk Level	Mechanism-Result	Risk Level	Mechanism-Result	Risk Level	Mechanism-Result
Acetylsalicylic Acid	A	—	A	—	A	—	A	—
Clopidogrel	A	—	C	CYP2C8 Enzalutamide↑	D	CYP2C19/CYP3A4 Clopidogrel ↓	A	—
Prasugrel	A	—	B	CYP3A4 Prasugrel ↑	B	CYP3A4 Prasugrel ↑	A	—
Ticagrelor	A	—	X	CYP3A4 Ticagrelor ↓	X	CYP3A4 Ticagrelor ↓	A	—
Oral anticoagulants								
Rivaroxaban	A	—	D	CYP3A4 Rivaroxaban ↓	X	CYP3A4/P-gp Rivaroxaban ↓	A	—
Apixaban	A	—	D	CYP3A4 Apixaban ↓	X	CYP3A4/P-gp Apixaban ↓	A	—
Edoxaban	A	—	C	P-gp Edoxaban↑	D	P-gp Edoxaban ↓	A	—
Dabigatran	A	—	C	P-gp Dabigatran↑	X	P-gp Dabigatran ↓	A	—
Warfarin	A	—	D	CYP2C9/CYP3A4 Warfarin ↓	C	CYP2C9 Warfarin ↓	A	—

Antikoagulanzen (Abbauwege)	Abirateron	Apalutamid	Enzalutamid	Darolutamid
Apixaban (CYP3A, BCRP > PgP)		↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓
Clopidogrel† (Prodrug) (CYP2C19 u. a.)		↓ ↓ ↓ † (Prodrug-Aktivierung ↑ ↑)	↓ ↓ ↓ † (Prodrug-Aktivierung ↑ ↑)	
Dabigatran (PgP)		↓ – ↓ ↓ (PgP)	↑ (PgP)	
Edoxaban (PgP)		↓ – ↓ ↓ (PgP)	↑ (PgP)	
Phenprocoumon (CYP3A > 2C9)		↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓
Prasugrel* (Prodrug) CYP3A, 2B6 u. a.				
Rivaroxaban (CYP3A, BCRP, PgP)		↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓
Ticagrelor (CYP3A)		↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓
Tinzaparin (NHM) (–)				

DOAK, TAH und NMH

Lipp HP, von
Amsberg G,
Mersenburger
AS et al. Akt
Urol 2025; 56: 1-
17

Gliederung

- **AM-Wechselwirkungen – Überblick**
 - physikalisch-chemische -
 - pharmakodynamische –
 - mögliche WW mit CPI
- **Pharmakokinetische WW – Definitionen**
 - ARPI – Ähnlichkeiten, Unterschiede (PARPi)
 - Visualisierung von AM-WW
- **Datenbanken – pro und contra**
- **Kurzes Addendum: Zytostatika und ADC**
- **Zusammenfassung und Diskussion**

Wechselwirkungen mit Zytostatika

- **ADC Enfortumab vedotin**
 - Es ist Vorsicht geboten mit potenten CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren
- **Mitosehemmstoffe**
 - Docetaxel (CYP3A, PgP-Substrat), Cabacitaxel (CYP3A)
 - Cave: Starke CYP3A-Inhibitoren und –Induktoren vermeiden
- **Cisplatin, Carboplation**
 - Keine WW über das Cyp450-System
 - Carboplatin mit Calvert-Formel (ASCO: max. Carboplatin AUC 6 und GFR 125 ml/min (mit der Nephrologie Bestimmung klären!) = max. 900 mg
- **Gemcitabin** (keine PK WW zu erwarten)

Day 1



Day 10



Day 5



Day 15



D1: Hautrötung, Ödem
(zunächst keine
Schmerzen)

**Kalte Kompressen alle
15 min, Entlassung
nach Hause, Vorderarm
hochhalten**

**Schmerzen in der
Folgewoche (D8):
Erytheme weiten sich
aus, Haut schält sich,
Blasen**

**Amoxicillin/Clavulansäure
p.o. für 14 Tage, ÜW
in eine Spezialklinik für
Verbrennungen**

**D10: Topisch
Fusidinsäure und
DIPROSONE,
Salbenverbände**

**D13-15: sukzessive
Verbesserung**

Gliederung

- **AM-Wechselwirkungen – Überblick**
 - physikalisch-chemische -
 - pharmakodynamische –
 - mögliche WW mit CPI
- **Pharmakokinetische WW – Definitionen**
 - ARPI – Ähnlichkeiten, Unterschiede (PARPi)
 - Visualisierung von AM-WW
- **Datenbanken – pro und contra**
- **Kurzes Addendum: Zytostatika und ADC**
- **Zusammenfassung und Diskussion**

Zusammenfassung & Diskussion

- **In vivo Daten zu ARPI-Wechselwirkungen stehen nur sehr begrenzt zur Verfügung, d.h. 99% der WW-Daten im Alltag müssen in ihrem Ausmaß aus wenig verfügbaren DDI „geschätzt“ werden**
- **Konzepte zur Visualisierung von ARPI-DDI sind in der Praxis hilfreich, um pharmakokinetische Auswirkungen einer DDI im Vorfeld besser abschätzen zu können**
- **PK Veränderungen müssen nicht automatisch eine Dosis-Veränderung bedeuten. Ein engmaschigeres Monitoring (z.B. bei Antihypertensiva) ist gefragt**
- **Datenbanken sind in ihrer Aussagekraft nur so gut, wie man sie „füttert“. Cave: selbst in Journals mit hohem Impact Faktor sind Fehler zu identifizieren – Interprofessionalität ist gefragt (pDL)**
- **Darolutamid repräsentiert ein ARPI nach dem „make it easy-concept“. Vorsicht bei der DDI mit dem ABCG2-Substrat Rosuvastatin**