

## MEET THE EXPERTS



# Interaktionen zwischen ART und onkologischen Therapien

Dr. med Jan Siehl, Apothekerin Leonie Meemken und Dr. Ninon Taylor

## Hintergrund

Onkologische Erkrankungen haben einen großen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität bei HIV-infizierten Patienten. Im Gegensatz zur Prä-HAART-Ära ist v.a. die Zunahme der nicht-AIDS-definierenden Malignome inzwischen für einen Großteil der Todesfälle in dieser Patientengruppe verantwortlich. Bei den heute älter werdenden HIV-infizierten Patienten wird es vermutlich in Zukunft zunehmend Patienten mit Tumoren des Bronchialsystems, des Gastrointestinaltrakts inklusive Pankreas und Leber sowie anderen onkologischen Erkrankungen geben, wobei hier ähnliche Risikofaktoren bei der Tumorenstehung eine Rolle spielen wie bei den HIV-negativen Patienten. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl neuer Medikamente zur Therapie onkologischer Erkrankungen entwickelt. Neben der klassischen Chemotherapie sind monoklonale Antikörper, zielgerichtete Medikamente wie die Thyrosinkinaseinhibitoren sowie auch immunmodulatorische Therapien heute Bestandteil vieler onkologischer Therapieansätze. Da die HIV-Infektion in der Mehrzahl der Zulassungsstudien dieser Medikamente ein Ausschlusskriterium ist, gibt es nur wenige prospektive Daten zum Einsatz neuer onkologischer Therapien bei HIV-infizierten Patienten. Dennoch sollte auch diesen Patienten eine bestmögliche onkologische Therapie angeboten werden und zunehmende Erfahrungen zeigen, dass dies meist möglich ist. Besonders zu beachten ist das mögliche Interaktionspotential mit der anti-retroviralen Therapie, die parallel zur onkologischen Therapie fortgeführt werden sollte.

Denn eine Therapiepause zeigte eine erhöhte Mortalität unter den Patienten. Auch bei HIV-HBV-koinfizierten Patienten sind beide antiretrovirale Therapien weiterzuführen. Ein Therapiestopp könnte eine plötzliche Hepatitisreaktivierung auslösen. [1]

In der Literatur werden vermehrt klinisch signifikante Interaktionen zwischen Zytostatika und der ART beschrieben:

- Ritonavir und Cobicistat, die als Booster der Proteasehemmer und Elvitegravir eingesetzt werden, können verstärkte Toxizitäten vieler Zytostatika hervorrufen. Betroffen sind jene Zytostatika, die über das Cytochrom System und/oder über das P-Glycoprotein abgebaut werden.
- Die Kombination eines Boosters mit einem Prodrug wie z.B. Ifosfamid ist ebenfalls ungünstig, da der Wirkungseintritt verlangsamt werden kann. Bei Prodrugs wie z.B. Irinotecan oder Tamoxifen ist zusätzlich mit erhöhter Toxizität zu rechnen.
- Auf der anderen Seite können NNRTIs v.a. Efavirenz und Nevirapin die Zytostatika-Spiegel senken und damit die Wirksamkeit vermindern. Hier sind die Daten limitiert.
- Pharmakodynamische Interaktionen treten auf, wenn Arzneistoffe mit gleichen Nebenwirkungsprofilen miteinander kombiniert werden und damit die Toxizität erhöhen. Da es wenig Dosisanpassungs-Studien gibt, muss vermehrt auf Effektivität und Toxizität geachtet werden. Zidovudin ist wegen des myelotoxischen Potentials mit der Chemotherapie zu vermeiden (KI: Zidovudin und Doxorubicin wirken in-vitro antagonistisch). Die Nephrotoxizität von Tenofovir ist zu überwachen bzw. der Einsatz von TAF zu diskutieren. [2, 3]

## Nephrotoxische Substanzen [4]

Mitomycin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Methotrexat, Azacitidin, Streptozocin/Streptozotocin, Pentostatin

## Interaktionspotential der ART und monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper werden über einen proteolytischen Abbau metabolisiert, Interaktionen zur ART sind nicht zu erwarten. Vorsicht: bei Antikörper-Toxin-Konjugaten wie Brentuximab-Vedotin oder Trastuzumab-Emtansin kann es zu Wechselwirkungen zwischen dem Toxin und der ART kommen.

## Interaktion zwischen ART und den Vinca-Alkaloiden

### Kasuistik

Ein 35-jähriger HIV-infizierter Patient erkrankt an einem mittelgroßzelligem-B-Non-Hodgkin-Lymphom. Antiretroviral wird er mit einem single-tablet-regime mit Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovir behandelt. Es wird eine Chemotherapie nach dem R-DA-EPOCH-Protokoll (Rituximab, Daunorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Etoposid und Prednisolon) eingeleitet. Zwei Tage nach dem ersten Zyklus beklagt der Patient eine innere Unruhe sowie ein diffuses, generalisiertes Taubheitsgefühl. Aufgrund von theoretischen Überlegungen zum verminderten Abbau von Vincristin durch Hemmung von Cobicistat über CYP3A4 wird die ART auf ein ungeboostertes Regime mit Raltegravir, Emtricitabin und Tenofovir geändert. Die beschriebenen Nebenwirkungen treten bei den weiteren 5 Chemotherapiezyklen nicht mehr auf. Nach Abschluss der Chemotherapie wird die antiretrovirale Therapie wieder auf das alte single-tablet-regime zurück umgestellt.

In einem retrospektiven Vergleich von HIV-Patienten mit einem Non-Hodgkin Lymphom unter CHOP mit und ohne Proteasehemmer (PI), traten bei Patienten unter ART signifikant häufiger Neuropathien (17% vs 0%) auf. Fallberichte beschreiben lebensbedrohliche Nebenwirkungen. Bei dem folgenden Patienten, dessen multizentrische Castleman Krankheit mit Vinblastin 6 mg/m<sup>2</sup> behandelt wurde, wurde beim zweiten Zyklus die ART (ABC, 3TC, AZT, NVP, LPV/r) wieder angesetzt. Diese Kombination löste unerwartete schwere, digestive, hämatologische Toxizitäten und ein moderates Nierenversagen aus. Nach Dosisreduktion von Vinblastin auf 2 mg/m<sup>2</sup> wurde die Kombination wieder gut vertragen. Ein weiterer Patient mit ABC, 3TC und LPV/r erhielt Cyclophosphamid, Doxorubicin, Methotrexat, Vincristin zur Therapie des Burkitt Lymphoms. An Tag 12 entwickelte der Patient einen paralytischen Ileus. Vincristin wurde mit Etoposid ausgetauscht und gut vertragen. Weitere 3 Patienten mit LPV/r entwickelten eine schwere Vinblastin-assoziierte Neurotoxizität bei ABVD Behandlung des Hodgkin Lymphoms. 2 Fälle wurden mit einem frühen Ausbruch einer Neuropathie und einem schweren medizinischen Ileus charakterisiert. Sie benötigten Hospitalisation. Der letzte Patient entwickelte eine späte schwere, schmerzvolle periphere Neuropathie. Eine PK-Studie zeigte, dass Vinblastin-Spiegel unter einem PI-Regime stark ansteigen. (ATV/r 300/100 mg:

Vinblastin AUC ↑ 131%, C<sub>max</sub> ↑ 25%; DRV/RTV 600/100 mg BID: Vinblastin AUC ↑ 101%, C<sub>max</sub> ↑ 62.4% verglichen mit Vinblastin alleine. LPV/r 400/100 mg BID: Vinblastin AUC 1,6-fach höher als die AUC unter den anderen beiden PIs. Die daraus resultierenden Nebenwirkungen mit paralytischem Ileus und febriler Neutropenie wurden als schwere Toxizität (WHO Grad G4) eingestuft. Ein weiterer retrospektiver Review mit 16 Patienten (n=5 PI/r, n=2 PI ohne RTV, n=8 NNRTI, n=1 RAL) zeigte, dass die RTV Dosis entgegengesetzt mit der mittleren Nadir Neutrophilenzahl korreliert. [6-12]

## Interaktionspotential der ART und zielgerichteter onkologischer Therapien

### Kasuistik

Ein 72-jähriger Patient mit einer langjährigen HIV-Infektion erkrankt an einem diffus metastasierten Adenokarzinom der Lunge. Antiretroviral wird der Patient mit ungeboostertem Atazanavir, Emtricitabin und Tenofovir behandelt. Molekulargenetisch lässt sich im Tumorgewebe eine Mutation an typischer Stelle im Exon 19 des EGF-Rezeptors nachweisen. Nach Umstellung der antiretroviralen Therapie auf Dolutegravir, Emtricitabin und Tenofovir wird eine onkologische Therapie mit Gefitinib eingeleitet. Wesentliche Neben- oder Wechselwirkungen treten nicht auf. Zielgerichtete Therapien umfassen vor allem Signaltransduktionsinhibitoren, von denen in den letzten Jahren eine Vielzahl an Substanzen Einzug in die Therapie onkologischer Erkrankungen gehalten haben. Teilweise haben diese Substanzen nur ein sehr kleines Indikationsspektrum und werden nur bei seltenen Tumoridentitäten eingesetzt. Insbesondere beim hepatozellulären Karzinom, dem metastasierten Nierenzellkarzinom oder dem Bronchialkarzinom mit Nachweis einer sogenannten Treiber-mutation sind Tyrosinkinasehemmer (TKH), wie Dasatinib, Imatinib, Sunitinib, Sorafenib, Gefitinib oder Erlotinib heute Therapie der Wahl, deren Pharmakokinetik im Folgendem diskutiert wird. Fast alle TKH werden über CYP3A4 metabolisiert und interagieren auf diesem Wege mit anderen Medikamenten. CYP3A4-Inhibitoren wie Ritonavir oder Cobicistat sind daher eher zu vermeiden. Alternativ werden Afatinib und Sorafenib über das P-Glycoprotein transportiert. Bei Unverträglichkeiten ist die Dosis von Afatinib um 10 mg zu reduzieren. Mit Sorafenib wurde keine Interaktion mit Ritonavir gefunden. [2, 5, 14]

Mit CYP3A4-Induktoren wie Efavirenz oder Nevirapin kann es generell zu einem Wirkungsverlust der TKHs führen. Beim Einsatz dieser Substanzen sind generell in der Phase der Chemotherapie ungeboosterte Integraseinhibitoren zu bevorzugen. [2, 5]

Bisher gibt es nur wenige Erfahrungen zum Einsatz der Signaltransduktionsinhibitoren bei HIV-positiven Patienten. Anbei ein paar Überlegungen zur Auswahl der Medikation:

| Thyrosinkinasehemmer (TKH)   | Überlegungen/Daten zur Auswahl der ART   |
|--|--|
| <b>CYP3A4-Substrate</b><br>Axitinib, Bosutinib, Cabozantinib<br>Crizotinib, Dabrafenib, Dasatinib, Erlotinib, Everolimus, Gefitinib, Ibrutinib, Idelalisib, Imatinib, Lapatinib, Nilotinib, Olaparib, Pazopanib, Ponatinib, Regorafenib, Ruxolitinib, Sunitinib, Vemurafenib | Theoretisch mit RTV, COBI: TKH ↑; theoretisch mit NNRTI: TKH ↓<br>Sunitinib: Toxizität unter RTV-Regime größer als unter RTV-freiem Regime [14]<br>Erlotinib oder Gefitinib bei EGFR-mutiertem Adenokarzinom der Lunge möglich, hohe Therapie Effektivität [15]<br>Effektive Therapie von Imatinib unter ART [16, 17] Einzelne Patientenfälle beschreiben Spiegelschwankungen in Kombination von Imatinib mit CYP3A4-Induktoren oder Inhibitoren. [18, 19] |
| <b>CYP3A4-Inhibitor</b> [21] Dasatinib, Everolimus, Imatinib, Lapatinib, Nilotinib   | NNRTI-, MVC-Spiegel ↑  |
| <b>UGT1A1-Inhibitor</b> [21] Erlotinib, Nilotinib  | Bilirubin-Spiegel ↑  |

|   |  |
|---|--|
| <b>Substrat P-Glycoprotein</b> <sup>[21]</sup> Afatinib, Sorafenib  | Sorafenib-Therapie des HCC unter ART zeigt annehmbares Sicherheitsprofil <sup>[14]</sup> |
| <b>QT-Prolongation</b> <sup>[21]</sup> Crizotinib, Dasatinib, Everolimus, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Sunitinib, Vemurafenib | QT-Prolongation unter PI und Rilpivirin ↑  |
| <b>Myelosuppression</b> <sup>[21]</sup> Dasatinib, Everolimus, Imatinib, Sunitinib  | Myelosuppression unter ZDV ↑   |
| <b>Nephrotoxizität</b> <sup>[21]</sup> Sunitinib  | Nephrotoxizität unter TDF ↑  |
| <b>Hepatotoxizität</b> <sup>[21]</sup> Imatinib, Lapatinib, Sunitinib, Sorafenib <sup>[14]</sup>                                  | Hepatotoxizität unter ART ↑  |

Mittels Pharmakomodelling gab Molto et al. Dosierungshinweise für die Kombination von Tyrosin-Kinase-Hemmern mit CYP3A4 Inhibitoren und CYP3A4 Induktoren. <sup>[5, 22]</sup>

| <b>Dosisanpassung der TKH unter CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren</b> <sup>[22]</sup> |  |                                     |
|--|--|-------------------------------------|
| TKH  | CYP Inhibitoren (RTV, Cobi)  | CYP Induktoren (EFV, NVP)           |
| <b>Axitinib</b>  | Dosisreduktion um ca. 50 %   |                                     |
| <b>Dasatinib</b>   | von 100 mg auf 20 mg/Tag o. von 140 mg auf 40 mg/Tag ↓, auf Toxizität achten                         | nicht empfohlen                     |
| <b>Erlotinib</b>   | bei Toxizitäten: Dosis um 50 mg Raten reduzieren   | evtl. von 150 bis zu 450 mg/d ↑     |
| <b>Imatinib</b>  |  | Dosis um mind. 50% ↑ und Monitoring |
| <b>Lapatinib</b>   | von 1250 auf 4500 mg/Tag ↓   | evtl. von 1250 auf 4500 mg/d mg ↑   |
| <b>Nilotinib</b>   | von 400 mg BID zu QD ↓   |                                     |
| <b>Olaparib</b>  | Dosisreduktion auf 150 mg BID  |                                     |
| <b>Pazopanib</b>   | Dosisreduktion auf 400 mg QD   |                                     |
| <b>Ponatinib</b>   | Startdosis 30 mg/Tag   |                                     |
| <b>Sunitinib</b>   | in 12.5 mg Schritten auf 25 mg/d ↓ Dosisreduktion auf 37,5 mg bei Patienten mit RTV. <sup>[36]</sup> | in 12.5 mg Schritten auf 50 mg/d ↑  |

### **Einfluss Supportiv-Therapie auf die PIs/NNRTIs**

Da die Supportiv-Therapie selbst noch induzierende und inhibierende Effekte besitzt, kann es auch bei PIs und NNRTI's v. a. EFV, NVP zu Spiegelschwankungen kommen.

Steroide: Dexamethason ist als Supportiv-Therapie eher zu vermeiden, da es theoretisch CYP3A4 induzierend wirkt und PI- und NNR-TI-Spiegel sinken können. <sup>[1, 8]</sup> Prednison ist zu bevorzugen. <sup>[2, 5, 27]</sup>

### **Zusammenfassung:**

- Die ART sollte unter der Chemotherapie nicht abgesetzt werden.
- Die Kenntnis der Abbauege der Zytostatika über die Niere und die Leber gibt Hinweise auf die Kombinierbarkeit mit der ART. Ein vermehrtes Monitoring ist bei nephrotoxischen Medikamenten und Tenofovir zu bedenken. Bei hepatischem Abbau sind Interaktionen mit RTV und Cobicistat bzw. den CYP3A-Induktoren EFV, NVP über CYP3A4 zu beachten (z.B. mit Vincristin, Tyrosin-Kinase-Hemmer).
- Bei Pro-drugs wie z.B. Ifosfamid, die über CYP3A4 aktiviert werden, ist der gegenteilige Effekt, eine verminderte Wirksamkeit und eine vermehrte Toxizität der Metabolite, zu erwarten.
- Chemotherapien sind mit ungeboostertem Integrasehemmer Regime gut kombinierbar.

| <b>Interaktionspotential der gängigen Zytostatika mit der ART</b> <sup>[2]</sup> |   |   |
|--|---|---|
| Substanz   | Interaktionen   | Kommentar   |
| <b>Anthracyclin-Antibiotika</b>  |   |   |
| <b>Daunorubicin, Doxorubicin</b> <sup>[23, 24]</sup>                             | Keine Interaktion<br>Casereport: ABC, 3TC, RAL + CHOP führte zum Therapieerfolg   | Kombination möglich, auf Myelosuppression, Kardiotoxizität bei RTV, Cobi achten. AZT + Doxorubicin: antagonistischer Effekt               |
| <b>Epirubicin</b> <sup>[25]</sup>  | Epirubicin Abbau: Glucuronyltransferase (GT) RTV induziert, ATV hemmt   | RTV, ATV: Epirubicin ↓ ↑ eher vermeiden   |
| <b>Alkylantien</b>   |   |   |
| <b>Cyclophosphamid</b> <sup>[26]</sup>   | CYP3A4 Inhibitoren (RTV, Cobi): Cyclophosphamid. Toxizität ↑<br>CYP2B6 Induktoren (NVP, EFV): neurotoxische Metabolite ↑<br>PK-Studie: 29 HIV-Pat mit Non-Hodgkin Lymphom unter CHOP + IDV/r: Abfall Cyclophosphamid Clearance von 70 zu 41–46 mL/min/m <sup>2</sup> . keine exzessive Toxizität. | Evtl. Myelosuppression, Übelkeit, Erbrechen, evtl. erhöhte Neurotoxizität<br>Evtl. Myelosuppression, Arrhythmien, hämorrhagische Zystitis |

|                                    |  |  |
|------------------------------------|--|--|
| <b>Ifosfamid (Pro-drug)</b><br>[2] | CYP3A4 Inhibitoren (RTV, Cobi): Ifosfamid-Wirkung ↓ (aktiver Metabolit ↓)<br><br>CYP2B6 Induktoren (NVP, EFV): Ifosfamid-Toxizität ↑ (aktive + neurotoxische Metabolite ↑) | Vermeiden, evtl. verminderte Wirkung<br><br>Evtl. Myelosuppression, Arrhythmien, hämorrhagische Zystitis |
|------------------------------------|--|--|

#### Aromatasehemmer

|                       |   |  |
|-----------------------|---|--|
| <b>Tamoxifen</b> [27] | CYP3A4 Inhibitoren (RTV, Cobi): Tamoxifen Toxizität ↑<br><br>CYP2D6 Inhibitoren (RTV, Cobi): Tamoxifen-Wirkung ↓ (aktiver Metabolit ↓)<br><br>CYP3A4 Induktoren (NVP,EFV): Tamoxifen-Wirkung ↓ (aktiver Metabolit ↓, Tamoxifen ↓) | z.B. Hitzewallungen, Erbrechen.<br><br>Vorsicht bei RTV, Cobi, EFV, NVP, evtl. verminderte Wirkung |
| <b>Letrozol</b> [2]   | CYP3A4 Inhibitoren (RTV, Cobi): Letrozol-Spiegel/Toxizität ↑<br><br>CYP3A4 Induktoren (NVP, EFV): Letrozol-Spiegel u. Wirkung ↓   | Evtl. muskuloskeletaler Schmerz, periphere Ödeme, Hitzewallung<br>NVP, EFV vermeiden               |

#### Camptothecine

|  |   |  |
|--|---|--|
| <b>Irinotecan</b> [28, 29]<br>(Prodrug)<br><b>SN-38: aktiver Metabolit</b> | CYP3A4/UGT1A1-Inhibitoren (RTV, Cobi, ATV): Irinotecan-Toxizität ↑<br>7 Patienten (Kaposi-Sarkom): aktiver SN-38 ↑ 204%<br>Irinotecan Stopp trotz 50% Dosis ↓ aufgrund persistierender Grade 2 Neutropenie.<br>CYP3A4 Induktoren (NVP, EFV): Irinotecan-Wirkung ↓ | Evtl. Myelosuppression, Durchfall, evtl. Irinotecan Dosis anpassen<br><br>Evtl. reduzierte Irinotecan-Wirkung. |
|--|---|--|

#### Epipodophyllotoxine

|  |  |   |
|--|--|---|
| <b>Teniposid</b> [30]<br><b>Etoposid</b> [2] | CYP3A4 Inhibitoren (RTV, Cobi): Etoposid/Teniposid-Spiegel ↑<br><br>CYP3A4 Induktoren (NVP, EFV): Etoposid/Teniposid-Spiegel ↓ | Etoposid: Risiko Mucositis, Myelosuppression<br><br>Teniposid: Risiko Transaminaseerhöhung und Myelosuppression |
|--|--|---|

#### Taxane

|   |   |   |
|---|---|---|
| <b>Docetaxel</b> [31–37]<br><b>Paclitaxel</b> | CYP3A4 Inhibitoren (RTV, Cobi): Evtl. Taxan-Toxizität ↑<br>LPV/r + Docetaxel 25 mg/m <sup>2</sup> : febrile Neutropenie, hoher CRP <sup>9</sup><br>ATV/r bzw. LPV/r + IV Docetaxel: schwere hämatologische, kutane Toxizität 3–7 Tage nach Docetaxel Infusion (70–100 mg/m <sup>2</sup> ), normale Leberfunktion, Blutzellzahlen. Nach Absetzen normalisierten sich Nebenwirkungen<br><br>IDV/r 800/200 mg BID + Paclitaxel: febrile Neutropenie, Zytopenie, Ganzkörperalopecie. Paclitaxel auf 60 mg/m <sup>2</sup> reduziert und gut toleriert.<br><br>CYP3A4 Induktoren (NVP,EFV): Taxan ↓?<br>NVP + Paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> i.v.<br>keine klinisch signifikante Interaktion 5, 6 | Evtl. Myelosuppression, periphere Neuropathien, ggf. Dosisanpassung<br><br><br><br><br><br><br><br>NNRTIs: Überwachen: evtl. verminderte Taxan-Wirkung. |
|---|---|---|

Literatur auf der ÖAG Seite [www.meettheexperts.at](http://www.meettheexperts.at) nachzulesen.



**Apothekerin Leonie Meemken**  
Interaktions-Sprechstunde,  
Kaiser-Franz-Josef-Spital,  
Kundratstraße 3, 1100 Wien



**Dr. med Jan Siehl**  
Ärzteforum Seestraße,  
Seestraße 64,  
D-13347 Berlin



**OÄ. Dr. Ninon Taylor**  
Universitätsklinik für Innere  
Medizin III, Infektions- und  
HIV-Ambulanz, PMU Salzburg,  
Müllner Hauptstrasse 48,  
5020 Salzburg

Mit freundlicher Unterstützung von



WORKING ON BEHALF OF  
ViiV HEALTHCARE IN HIV

**Besuchen Sie uns auf [www.meettheexperts.at](http://www.meettheexperts.at)**

**Das Projekt „Meet the Experts“ ist ein Service der ÖAG, der Ärzten die Möglichkeit bietet, Fachärzten verschiedener Disziplinen Anfragen oder Rückfragen zu unseren Newslettern zu stellen. Trotz ihrer verschiedenen Fachrichtungen haben sie alle einen Bezug zur HIV-Therapie. Wir freuen uns auf Ihre Anfragen.**

**Impressum:** Österreichische Aids Gesellschaft, Buchfeldgasse 4/14, 1080 Wien; **Ansprechpartnerin für das Projekt Meet the Experts:** Leonie Meemken, [info@meettheexperts.at](mailto:info@meettheexperts.at); Die Informationen sind nach bestem Wissen recherchiert worden. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit und Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden. **Foto:** Gunther Willinger



## Literatur

1. El-Sadr WM et al. CD4+ count- guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine*. 2006; 355: 2283-96.
2. Antoniou T, Tseng A. Potential Interactions between Antineoplastics and Antiretrovirals, 2008. <http://www.hivclinic.ca>
3. Gibson AK et al. Tenofovir Alafenamide: A Review of Its Use in the Treatment of HIV-1 Infection. *Ann Pharmacother*. 26.6.2016
4. Meemken L. Zytostatika und ART. *Ifi-Interaktionsnewsletter* 2008.
5. *Clinical Pharmacology Datenbank*, Stand 06/2017
6. Alsjon Wong, Tseng Alice. Antiretroviral Interactions with Chemotherapie Regimes. *Oncology Handbook* 2014.
7. Kotb R, et al. Life-threatening interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Eur J Haematol* 2006; 76: 269-71.
8. Kajita J, et al. CYP3A4 is mainly responsible for the metabolism of a new vinca alkaloid, vinorelbine, in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1121-7.
9. Corona G, et al. Potential hazard drug–drug interaction between boosted protease inhibitors and vinblastine in HIV patients with Hodgkin's lymphoma. *AIDS* 2013; 27: 1033- 9.
10. Cingolani A et al. Detrimental clinical interaction between ritonavir-boosted protease inhibitors and vinblastine in HIV-infected patients with Hodgkin's lymphoma. *AIDS* 2010;24:2408-12.
11. Bidon D et al. Cobicistat–vinblastine interaction and severe peripheral neuropathy. *AIDS* 2015; 29: 1120-1.
12. Levêque D et al. Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/topinavir and vincristine. *Pharm World Sci* 2009; 31: 619-21.
13. Sieh J. Interaktionen der ART mit Anti-Tumor-Substanzen – was ist zu beachten? Vortrag MAHT. 03/16
14. Berretta M et al. Sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in HIV-positive patients. *Anticancer Drugs*. 2013; 24: 212-8.
15. Rudek MA, et al., A phase 1/pharmacokinetic study of sunitinib in combination with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-positive patients with cancer: AIDS Malignancy Consortium trial AMC 061. *Cancer*. 2014, 15; 120: 1194-202.
16. Okuma Y, Hosomi Y, Imamura A. Lung cancer patients harboring epidermal growth factor receptor mutation among those infected by human immunodeficiency virus. *Onco Targets Ther*. 2014, 31; 8: 111-5.
17. Koon HB, et al. Phase II trial of imatinib in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: AIDS Malignancy Consortium Protocol 042. *J Clin Oncol*. 2014.10; 32: 402-8.
18. Hughes A. Pharmacokinetic of imatinib and antiretroviral therapy. 15th Annual conference of BHIVA 2009.
19. van Erp NP, et al. Influence of CYP3A4 inhibition on the steady- state pharmacokinetics of imatinib. *Clin Cancer Res* 2007 Dec 15; 13: 7394-400.
20. Peng B et al. Clinical pharmacokinetic of imatinib. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 879-94.
21. Back D. PL 6. Pharmacology of Antiretroviral Therapy. August 14.
22. Molto et al. IWCPHHT 2014, PP01.
23. Fumagalli L, et al. The pharmacokinetics of liposomal encapsulated daunorubicin are not modified by HAART in patients with HIV-associate Kaposi's sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45: 495-501.
24. Melosky B, et al. Phase II trial of liposomal daunorubicin with concurrent protease inhibitors in AIDS-related Kaposi's sarcoma (abstract 34). *J AIDS* 2000; 23: A23.
25. Innocenti F, Iyer L, Ramirez J, et al. Epirubicin glucuronidation is catalyzed by human UDP- glucuronosyltransferase 2B7. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 686-9
26. Huang Z, et al. Role of human liver microsomal CYP3A4 and CYP2B6 in catalyzing N-dechloroethylation of cyclophosphamide and ifosfamide. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 961-72.
27. Penzak SR, et al. Prednisolone pharmacokinetics in the presence and absence of ritonavir after oral prednisone administration to healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(5): 573-80.
28. Corona G, et al. Lopinavir-Ritonavir Dramatical Affects oft he Pharmacokinetics of Irinotecan in HIV Patients with Kaposi's Sarcoma. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 601-6.
29. Mathijssen RHJ, van Alpen RJ, Verweij J, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2182-94.
30. Relling MV et al. Human cytochrome P450 metabolism of teniposide and etoposide. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261: 491-6.
31. Kappelhoff BS, et al. No pharmacokinetic drug-drug interaction between nevirapine and paclitaxel. *Anticancer Drugs* 2005; 16: 627-3
32. Loulergue P, et al. Possible pharmacokinetic interaction involving ritonavir and docetaxel in a patient with Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2008; 22(10): 1237-1238.
33. Bundow D, Aboulaifa DM. Potential drug interaction with paclitaxel and highly activate antiretroviral therapy in two patients with AIDS-associated Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 81-4.
34. Rudek MA et al. Combination antiretroviral therapy (cART) component ritonavir significantly alters docetaxel exposure. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 729-36.
35. Oostendorp RLet al. Coadministration of ritonavir strongly enhances the apparent oral bioavailability of docetaxel in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4228-33.
36. Mir O, Dessard-Diana B, Louet AL, et al. Severe toxicity related to a pharmacokinetic interaction between docetaxel and ritonavir in HIV-infected patients. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 99-101.
37. Cianfrocca M et al. Pilot study evaluating the interaction between paclitaxel and protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) and AIDS Malignancy Consortium (AMC) trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; Jan 5.
38. Dalla Pria A, Merchant S, Bower M. Oncological challenges for an ageing population living with HIV. *AIDS* 2017 Jun 1;31 Suppl 2: S185-S189