



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2010

Arzneimittelinteraktionen mit antiretroviralen Medikamenten

Ceschi, A ; Curkovic, I ; Kirchheiner, J ; Kullak-Ublick, G ; Jetter, A

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00108-009-2528-2>

Other titles: Interactions with antiretroviral drugs

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-25548>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Ceschi, A; Curkovic, I; Kirchheiner, J; Kullak-Ublick, G; Jetter, A (2010). Arzneimittelinteraktionen mit antiretroviralen Medikamenten. *Der Internist*, 51(1):94-99.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00108-009-2528-2>

Arzneimittelinteraktionen mit antiretroviralen Medikamenten

Alessandro Ceschi¹, Ivanka Curkovic², Julia Kirchheiner³, Gerd A. Kullak-Ublick², Alexander Jetter²

¹ Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum, Wissenschaftlicher Dienst, Zürich, Schweiz

² Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Departement Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich, Zürich, Schweiz

³ Institut für Naturheilkunde und Klinische Pharmakologie, Universität Ulm, Ulm, Deutschland

Korrespondenz:

Dr. med. Alexander Jetter

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Departement Innere Medizin

UniversitätsSpital Zürich

Rämistrasse 100

CH-8091 Zürich

Tel: +41-44-255-9050

Fax: +41-44-255-4411

email: alexander.jetter@usz.ch

Zusammenfassung

Arzneimittelwechselwirkungen sind bei der Behandlung von HIV-Infizierten häufig, da die hochaktive antiretrovirale Therapie immer mehrere Wirkstoffe beinhaltet. Dazu kommen oft Medikamente gegen opportunistische Infektionen und Begleiterkrankungen.

Alle Proteaseinhibitoren führen zu einer Inhibition von CYP3A, das im Metabolismus von rund 50% aller Arzneistoffe wichtig ist, beispielsweise Simvastatin, Atorvastatin, Sildenafil und Clarithromycin. Ritonavir ist von den Proteaseinhibitoren der stärkste Hemmstoff der CYP3A

Aktivität. Dies wird auch genutzt, um die Bioverfügbarkeit anderer Proteaseinhibitoren zu erhöhen.

Durch die nichtnukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI) Efavirenz und Nevirapin wird die CYP3A Aktivität in der Dauertherapie gesteigert. Um Interaktionen vorzubeugen müssen zu Beginn und bei Therapieende die Dosierungen von CYP3A Substraten angepasst werden.

Interaktionen können auch durch die Beeinflussung von glucuronidierenden Enzymen oder Transportproteinen entstehen. So wird P-Glykoprotein durch Ritonavir gehemmt, was zu einer Erhöhung der Exposition gegenüber vielen Chemotherapeutika führt.

Zusammenfassend besitzen in der antiretroviralen Therapie insbesondere die Proteaseinhibitoren, aber auch die NNRTI klinisch bedeutsames Interaktionspotential.

Schlüsselwörter: Interaktionen; Pharmakokinetik; antiretrovirale Therapie; HIV.

Interactions with antiretroviral drugs

Summary:

Drug-drug interactions are frequently encountered in the therapy of HIV-infected patients, since the highly active antiretroviral therapy always contains several drugs. Drugs against opportunistic infections and concomitant diseases are added frequently.

All protease inhibitors are inhibitors of CYP3A, which is important in the metabolism of approximately 50% of all drugs, e.g. simvastatin, atorvastatin, sildenafil, and clarithromycin. Among the protease inhibitors, ritonavir is the strongest inhibitor of CYP3A activity. This inhibition is also used to enhance (“boost”) the bioavailability of other protease inhibitors. The nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) efavirenz and nevirapine lead to an increase in CYP3A activity during long-term treatment. To prevent interactions, doses of CYP3A substrates have to be adapted in the beginning and at the end of CYP3A activity-modifying treatments.

Interactions can also be a result of modifications in the activities of glucuronosyltransferases and of transport proteins. Ritonavir is an inhibitor of P-glycoprotein, which leads to increased expositions towards many antineoplastic drugs.

In summary, among the antiretroviral drugs, particularly protease inhibitors, but also NNRTI exhibit clinically relevant interaction potential.

Keywords: Interactions; Pharmacokinetics; antiretroviral therapy; HIV.

Einführung

Die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) der HIV-1 Infektion, die zu einer dramatischen Verbesserung der Morbidität und Mortalität an AIDS geführt hat, stellt eine Kombination aus HIV-1-Proteaseinhibitoren, aus nukleosidischen und nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren sowie neuerdings aus CCR5-Antagonisten, Fusionsinhibitoren und Integraseinhibitoren dar. Durch die Kombination verschiedener Wirkmechanismen wird das Virus in seinem Vermehrungszyklus an verschiedenen Stellen gehemmt und einer Resistenzbildung vorgebeugt. Neben diesen gewünschten pharmakodynamischen Interaktionen sind unerwünschte Arzneimittelinteraktionen häufig, da oft zusätzlich zur HAART Medikamente für die Prävention oder Behandlung von opportunistischen Infektionen und Begleiterkrankungen eingesetzt werden müssen. Diese Interaktionen betreffen oft pharmakokinetische Vorgänge: Resorption, Membranpassage, Verstoffwechslung und Elimination [3, 7].

Interaktionsmechanismen

Die Proteaseinhibitoren (PI) und die nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI) werden durch das Cytochrom P450 (CYP) Enzymsystem metabolisiert, vor allem durch das im Arzneistoffmetabolismus wichtigste Enzym CYP3A, das in der Leber und im Darm in nennenswerten Mengen vorkommt. Die meisten relevanten Interaktionen entstehen durch Induktion oder Inhibition von CYP Enzymen durch die antiretroviralen Medikamente. Eine CYP3A vermittelte Interaktion wird therapeutisch genutzt: die Potenzierung („boosting“) der pharmakologischen Effekte von Proteaseinhibitoren durch subtherapeutische Dosen von Ritonavir [9]. Für Wechselwirkungen sind auch transmembranäre Arzneistofftransporter verantwortlich. Diese können in ihrer Aktivität durch Fremdstoffe moduliert werden und so zur Änderung der Pharmakokinetik anderer Transportsubstrate beitragen.

Neben verschreibungspflichtigen Arzneimitteln können auch frei verkäufliche Medikamente, manche Lebensmittel und Umweltgifte Interaktionen verursachen. Einige klassische Beispiele: Steigerung der CYP1A2 Aktivität durch Rauchen, Steigerung der CYP3A Aktivität durch Inhaltsstoffe des zur Depressionsbehandlung verwendeten Johanniskrauts, oder Hemmung der (intestinalen) CYP3A Aktivität durch Komponenten des Grapefruitsafts. Die Einnahme von Johanniskraut-Präparaten oder von Grapefruitsaft sollte daher bei der Behandlung mit NNRTI sowie mit Proteaseinhibitoren unterbleiben.

Manche Interaktionsmöglichkeiten, die zwar vom Mechanismus her plausibel sind, fallen klinisch nicht ins Gewicht, wenn z. B. der betroffene Interaktionspartner eine grosse therapeutische Breite hat, so dass auch eine deutliche Erhöhung der Plasmakonzentrationen keine Änderung der Wirksamkeit und Verträglichkeit mit sich bringt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz einer Interaktion wird dadurch erschwert, dass Studien zu Interaktionen fast immer mit gesunden Freiwilligen und nicht mit HIV-Infizierten durchgeführt wurden. Da bei selteneren

Medikamentenkombinationen meist keine Studien veröffentlicht sind, können Abschätzungen zum Interaktionsrisiko durch Extrapolation von Literaturdaten unter Einbeziehung des pharmakokinetischen Profils der Interaktionspartner und der Begleittherapie vorgenommen werden. Informationen hierzu können von internetbasierten Interaktionsdatenbanken oder von den Arzneimittelinformationsdiensten z. B. an Klinisch-Pharmakologischen oder Pharmakologischen Instituten der Universitäten eingeholt werden.

Proteaseinhibitoren

In Deutschland sind derzeit 9 Proteaseinhibitoren (PI) als Arzneimittel zugelassen: Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir und Tipranavir. Während Ritonavir die Pharmakokinetik anderer Arzneistoffe durch Hemmung von Enzymen und Transportern am stärksten beeinflusst, zeigen andere Vertreter der Substanzklasse moderatere Effekte. Bei der Therapie mit Proteaseinhibitoren spielen insbesondere pharmakokinetische Wechselwirkungen eine Rolle [7].

Interaktionen bei der Resorption und Plasmaproteinbindung

Die Bioverfügbarkeit von PI variiert mit dem pH-Wert im Magen: saure Bedingungen fördern die Resorption. Daher können Medikamente, die den intragastrischen pH erhöhen (Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Rezeptor-Antagonisten und Antacida) die Wirksamkeit von Proteaseinhibitoren senken [4]. Für Indinavir und die Fosamprenavir Suspension wird eine Einnahme ohne Nahrung empfohlen, während für Fosamprenavir Tabletten und Lopinavir/Ritonavir Tabletten die gleichzeitige Einnahme mit einer Mahlzeit keinen Einfluss auf die Resorption zu haben scheint. Andererseits sollen die Proteaseinhibitoren Atazanavir, Ritonavir, Darunavir, Lopinavir/Ritonavir Suspension, Nelfinavir, Saquinavir und Tipranavir nicht auf nüchternen Magen eingenommen werden, da in Studien bei Gesunden das Ausmass der Resorption in Anwesenheit von (meist nicht zu fettreicher) Nahrung verbessert war.

Mit Ausnahme von Indinavir und Atazanavir sind Proteaseinhibitoren im Plasma zu über 90% an Proteine gebunden, hauptsächlich an α 1-saures Glykoprotein. Der freie Anteil der PI ist für die Wirkung verantwortlich. Inwiefern die multiplen potentiellen Interaktionsmöglichkeiten durch Verdrängung aus der Proteinbindung und konsekutive Erhöhung der freien, pharmakologisch aktiven Fraktion klinische Relevanz besitzen, ist nur unzureichend untersucht.

Interaktionen mit dem Cytochrom P450 Enzym CYP3A

Alle zugelassenen HIV-1-Proteaseinhibitoren werden über die Cytochrom P450 Enzyme CYP3A4 und CYP3A5 abgebaut. Einige Proteaseinhibitoren sind gleichzeitig starke Hemmstoffe dieser Enzyme. Während nur ein kleiner Teil der weißen Bevölkerung ein aktives CYP3A5 Enzym besitzt, haben fast alle Afrikaner funktionsfähiges CYP3A5. Das Substratspektrum unterscheidet sich

zwischen CYP3A4 und CYP3A5 nur gering. CYP3A4 ist allerdings in viel grösseren Mengen vorhanden als CYP3A5 und daher der entscheidende Faktor im CYP3A vermittelten Arzneistoffmetabolismus.

Ritonavir zählt neben dem Antimykotikum Ketokonazol zu den stärksten bekannten Hemmstoffen von CYP3A, während Indinavir einen um etwa eine Größenordnung schwächeren Hemmstoff darstellt, und Lopinavir und Saquinavir das CYP3A Enzym am schwächsten hemmen. Substrate von CYP3A, für die ein Interaktionsrisiko bei gleichzeitiger Gabe eines PI besteht, umfassen neben den HMG-CoA-Reduktase Inhibitoren (Statinen) Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin [5], die Makrolid-Antibiotika Erythromycin, Clarithromycin und Telithromycin, die Benzodiazepine Diazepam, Midazolam, Alprazolam und Triazolam, sowie viele Kalziumkanal-Inhibitoren, die Immunmodulatoren Ciclosporin und Tacrolimus, Steroidhormone wie orale Kontrazeptiva, Fentanyl, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Vincristin, Ergotaminderivate, Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil sowie eine Reihe weiterer wichtiger Medikamente. Diese Interaktionen können zu einer Hemmung der Bioaktivierung und damit zu einer erhöhten Exposition mit dem Risiko schwerster Nebenwirkungen führen (z. B. bei Statinen Muskelschädigungen mit Erhöhungen der Kreatinkinase bis hin zur Rhabdomyolyse und konsekutivem Nierenversagen).

Die Hemmung von CYP3A wird in der antiretroviralen Therapie auch gezielt ausgenutzt: Lopinavir, Fosamprenavir, Atazanavir, Darunavir, Saquinavir und Tipranavir erreichen alleine verabreicht sehr geringe Plasmakonzentrationen, da sie schon im Darm und dann in der Leber durch CYP3A zu inaktiven Metaboliten abgebaut werden. Daher werden diese Proteaseinhibitoren mit einer geringen, therapeutisch nicht relevanten Dosis Ritonavir (meist 100 mg) kombiniert, welches über die Hemmung von CYP3A die Plasmakonzentrationen der therapeutisch eingesetzten PI deutlich (z. B. für Lopinavir um rund das 300-fache) erhöht [9]. Diese „Boosting“ genannte, erwünschte CYP3A Hemmung durch Ritonavir wirkt sich auch auf alle anderen zeitnah verabreichten CYP3A Substrate aus, deren Metabolismus ebenfalls gehemmt ist.

Zwei Wechselwirkungen verdienen besondere Beachtung, da sie bei der Medikamentenanamnese oft nicht erfasst werden. Grapefruitsaft hemmt hauptsächlich intestinales CYP3A und dürfte, auch wenn dies in Studien bislang nicht systematisch untersucht worden ist, die Bioverfügbarkeit von Proteaseinhibitoren erhöhen. Die Enzyminduktion durch frei verkäufliche johanniskrauthaltige Präparate wurde eingangs kurz erwähnt. Wenn ein potenter CYP3A Hemmstoff wie Ritonavir zusammen mit einem Enzyminduktor wie Johanniskraut eingenommen wird, ist der Nettoeffekt auf die Aktivität im Einzelfall kaum vorherzusagen. Da auch Ritonavir zu einer Induktion von CYP3A führt, die sich aber aufgrund der starken Hemmung der Enzymaktivität klinisch nicht manifestiert, dürfte die Induktion durch Johanniskraut bei Anwesenheit von Ritonavir zu einer allenfalls geringfügigen Verminderung der Hemmung führen. Da Ritonavir auch Substrat von CYP3A ist, können die Plasmakonzentrationen von Ritonavir bei gleichzeitiger Johanniskrauteinnahme

reduziert und die antiretrovirale Aktivität vermindert sein. Wegen der unvorhersehbaren Effekte ist die Kombination eines Proteaseinhibitors mit Johanniskrautpräparaten kontraindiziert.

Interaktionen mit anderen Cytochrom P450 Enzymen

Die Wirkung der Proteaseinhibitoren auf andere Enzyme des Cytochrom P450 Systems ist weniger gut untersucht. Ritonavir hemmt die Aktivität von CYP2D6, dem zweitwichtigsten Cytochrom P450 Enzym, das für den Metabolismus vieler Neuroleptika, Antidepressiva, Betarezeptorenblocker und Opioide verantwortlich ist, so dass erhöhte Plasmakonzentrationen von CYP2D6 Substraten zu befürchten sind. Durch Ritonavir sollen ebenfalls die Enzyme CYP2C9 und CYP1A2 gehemmt werden. CYP2C9 spielt im Metabolismus von oralen Antikoagulantien (z. B. Phenprocoumon), von Losartan, Fluvastatin, sowie von Sulfonylharnstoff-Antidiabetika eine wichtige Rolle. CYP1A2 bestimmt maßgeblich den Abbau von Clozapin, Theophyllin und Koffein. Im Gegensatz hierzu wurden in einer Studie mit gesunden Freiwilligen moderate Steigerungen der Aktivitäten von CYP1A2 und CYP2C9 sowie eine deutliche Steigerung der CYP2C19 Aktivität unter der Fixkombination Lopinavir/Ritonavir beobachtet. CYP2C19 ist für die Biotransformation von Nelfinavir, Clopidogrel, Diazepam sowie vieler Protonenpumpeninhibitoren wichtig. Die Eigenschaften der Proteaseinhibitoren als Substrate, Hemmstoffe und Induktoren von Cytochrom P450 Enzymen sind in der Tabelle zusammengefasst.

Interaktionen über Phase II Enzyme

Ritonavir induziert einige UDP-Glucuronosyl-Transferasen (UGT) und kann deshalb zu einer Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von z. B. Lamotrigin, Levothyroxin und Pravastatin führen. Die Beobachtung, dass die Plasmakonzentrationen von oralen Kontrazeptiva bei Einnahme von Ritonavir erniedrigt sind, obwohl die Aktivität von CYP3A, das am Metabolismus dieser Substanzen wesentlich beteiligt ist, gehemmt ist, wurde ebenfalls mit einer vermehrten Glucuronidierung und damit schnelleren Elimination der Östrogene und Gestagene erklärt. Daher bietet die hormonale Kontrazeption bei Therapie mit Ritonavir keinen sicheren Empfängnischutz. Deshalb und wegen des HIV-Transmissionsrisikos werden sog. Barrieremethoden empfohlen. Einige Proteaseinhibitoren wie Atazanavir und Indinavir sind hingegen Hemmstoffe der UGTs. Während eine Hemmung von UGT für die meisten Medikamente keine klinische Bedeutung hat, wurde unter Gabe von Indinavir in einem Viertel der Fälle eine Hyperbilirubinämie beobachtet, was durch eine Hemmung der Bilirubinglucuronidierung via UGT1A1 zu erklären ist.

Interaktionen über Transportproteine

Die Verteilung von Arzneimitteln im Körper wird unter anderem durch aktive, transmembranäre Transportvorgänge bestimmt. Hier spielen neben P-Glykoprotein weitere Transporter wie organische Anionen- und Kationen-Transporter, Gallensäuretransporter und andere eine Rolle.

Digoxin, ein Substrat von P-gp, zeigte bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir, einem Hemmstoff und Substrat von P-gp, eine um 86% höhere Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve. Daher sollten bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir und Digoxin die Dosis angepasst und die Digoxin-Plasmakonzentrationen kontrolliert werden. Auch bei anderen P-gp Substraten (viele Zytostatika, Verapamil, Diltiazem) ist eine reduzierte Anfangsdosis und eine sorgfältige Therapieüberwachung ratsam [3]. Interaktionen über andere Transportproteine sind beim Menschen wenig untersucht.

Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren

Aus dieser Substanzklasse sind in Deutschland derzeit Efavirenz, Etravirin und Nevirapin zugelassen. Auch die NNRTI werden extensiv durch CYP Enzyme metabolisiert. Efavirenz ist hauptsächlich ein Substrat von CYP2B6, einem Enzym, das Bupropion, Cyclophosphamid, Ifosfamid und Methadon biotransformiert. Daneben ist auch CYP3A am Efavirenz-Metabolismus beteiligt. Die Substanz induziert CYP3A4 und CYP2B6, was zu einer Beschleunigung des eigenen Metabolismus führt [6]. Andererseits werden CYP2C9 und CYP2C19 gehemmt. Da in vitro auch eine starke Hemmung der CYP3A Aktivität nachgewiesen wurde, könnte zu Beginn der Behandlung, wenn der induzierende Effekt noch nicht vorhanden ist, eine CYP3A-Hemmung überwiegen. Diese Effekte können zu relevanten, im Zeitverlauf unterschiedlich stark ausgeprägten Interaktionen führen. Nevirapin wird hauptsächlich durch CYP3A und CYP2B6 verstoffwechselt, wobei die Metabolite nachfolgend glucuronidiert werden. Sowohl CYP3A als auch CYP2B6 werden durch Nevirapin in ihrer Aktivität induziert, was zu einer rascheren Elimination entsprechender Substrate führt. Beschrieben wurden unter Nevirapin Einzelfälle von Methadon-Entzugssymptomatik, von Dosis-Erhöhebungsbedarf bei oralen Antikoagulantien und eine Verminderung der Konzentrationen von Ethinylöstradiol und Norethindron (z. B. in oralen Kontrazeptiva). Alle drei Phänomene lassen sich durch eine CYP3A Induktion erklären. Methadon ist auch Substrat von CYP2B6, so dass die Induktion dieses Enzyms auch eine Rolle spielen könnte. Inwiefern die Pharmakokinetik von anderen CYP2B6 Substraten unter Nevirapin verändert ist, ist nicht untersucht. Etravirin wird über CYP3A unter Beteiligung von CYP2C9 und CYP2C19 metabolisiert, eine nachfolgende Glucuronidierung der Metabolite wurde ebenfalls nachgewiesen. Die Substanz ist ein schwacher Induktor von CYP3A4 sowie ein schwacher Inhibitor von CYP2C9, CYP2C19 und P-Glykoprotein.

Die Kombination von NNRTI mit PI kann zu erniedrigten PI-Plasmakonzentrationen infolge Enzyminduktion führen. Damit verbunden ist die Gefahr der Resistenzentwicklung, die eine Modifikation der PI-Dosierung notwendig macht.

Das Antimykotikum Fluconazol, das hauptsächlich die CYP2C9 Aktivität und in geringerem Ausmass CYP2D6 und CYP3A hemmt, kann zu einer Verdoppelung der Plasmakonzentrationen von Nevirapin und zu einer Erhöhung der Etravirin-Plasmakonzentrationen führen. Fluconazol scheint die Pharmakokinetik von Efavirenz nicht zu beeinflussen. Auch Interaktionen zwischen

NNRTI und anderen Azol-Antimykotika sind bekannt, da diese Substanzen potente CYP3A Hemmstoffe sind. Es überrascht nicht, dass Interaktionen mit HMG-CoA-Reduktase Inhibitoren bestehen: Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit Atorvastatin, Pravastatin oder Simvastatin hat zu einer Erniedrigung der Plasmakonzentrationen der Statine geführt. Die gleichzeitige Behandlung mit Etravirin kann die Wirksamkeit von Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin beeinträchtigen; die Plasmakonzentrationen von Fluvastatin könnten hingegen erhöht sein. Auch mit Antikonvulsiva bestehen Interaktionen. Etravirin soll nicht in Kombination mit Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin gegeben werden, weil es aufgrund der Enzyminduktion durch die genannten Antikonvulsiva zu einem signifikanten Abfall der Etravirin-Plasmakonzentrationen kommen kann. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Efavirenz und Carbamazepin ist mit verringerter Wirksamkeit beider Arzneistoffe zu rechnen. Glukokortikoide können potenziell die Plasmakonzentrationen der NNRTI erniedrigen, da sie CYP3A induzieren. Die klinischen Effekte, die Toxizitätszeichen und gegebenenfalls die Plasmakonzentrationen von Calciumantagonisten, Antiarrhythmika, oralen Antikoagulantien und PDE5-Inhibitoren sollten überwacht werden, wenn der Patient gleichzeitig mit einem NNRTI behandelt wird.

Nukleosidische / nukleotidische Reverse Transkriptase Inhibitoren

Die Nukleosidanaloga Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin und Zidovudin sowie das Nukleotidanalogen Tenofovir sind derzeit in Deutschland zur HIV-Therapie zugelassen. Interaktionen der NRTIs mit dem Cytochrom P450 System sind von untergeordneter Bedeutung, da diese Arzneistoffe nicht signifikant über Cytochrom P450 Enzyme metabolisiert werden. Es sind allerdings pharmakodynamische Interaktionen im Sinne einer synergistischen Verstärkung der Toxizität zwischen Vertretern der NRTIs und Ganciclovir, Valganciclovir, Hydroxycarbamid, Ribavirin, sowie eine Verminderung der Zidovudin-Resorption durch Clarithromycin und der Zidovudin-Elimination durch Probenecid beschrieben worden. Da Didanosin offenbar über die mit Allopurinol hemmbare Xanthinoxidase metabolisiert wird, können bei Kombination dieser Wirkstoffe unerwünschte Wirkungen von Didanosin wie Pankreatitis, Lebertoxizität und periphere Neurotoxizität vermehrt bzw. verstärkt auftreten. Zwischen Tenofovir und dem zur third-line Therapie der CMV-Retinitis zugelassenen Cidofovir sind Interaktionen im Sinne einer gegenseitigen Hemmung der renalen Elimination über den Transporter OAT1 beschrieben, die zu einer Erhöhung der Toxizität beider Substanzen führen kann. Ebenso hemmt Tenofovir die Elimination von Didanosin, wodurch die Didanosin-Exposition und -Toxizität erhöht werden.

Entry Inhibitoren: Korezeptor Antagonisten (CCR5-Antagonisten)

Der einzige bisher zugelassene Vertreter der CCR5-Antagonisten heisst Maraviroc [8]. Maraviroc ist ein Substrat von CYP3A und P-gp, somit ist eine Dosisanpassung von Maraviroc bei gleichzeitiger Verabreichung mit CYP3A Hemmern und/oder CYP3A Induktoren notwendig. Die

empfohlenen Dosierungen variieren um den Faktor 4 auch in Abhängigkeit von der antiretroviralen Komedikation.

Maraviroc hemmt in klinisch relevanten Konzentrationen keines der wichtigen CYP450 Enzyme, bei höheren Maraviroc-Expositionen schliesst der Hersteller eine Hemmung von CYP2D6 nicht aus. Das Potenzial von Maraviroc, die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel zu beeinflussen, wird als gering eingeschätzt. Obwohl ein hemmender Effekt möglich ist, ist bislang keine Untersuchung der Auswirkung von Maraviroc auf P-gp veröffentlicht worden.

Entry Inhibitoren: Fusionsinhibitoren

Der einzige zugelassene Fusionsinhibitor Enfuvirtid [1] wird nicht durch das CYP450 System metabolisiert und ist kein Inhibitor oder Induktor von CYP450 Enzymen. Interaktionen mit Enfuvirtid wurden bislang nicht beschrieben.

Integrase Inhibitoren

Die neueste Klasse der antiretroviralen Medikamente sind die Integrase Inhibitoren. Raltegravir ist ein Hemmer der viralen Integrase und das erste Medikament dieser Klasse, das zugelassen wurde. Der erste Schritt der Elimination von Raltegravir beinhaltet eine Glucuronidierung durch UGT1A1. Eine Kombination von Raltegravir mit Arzneimitteln, die starke UGT1A1 Induktoren sind, beispielsweise Rifampicin, reduziert die Plasmakonzentrationen von Raltegravir. Auch Efavirenz und Ritonavir führten zu einer Verminderung der Raltegravir-Exposition, die klinische Bedeutung ist aber noch unklar. Die Kombination von Raltegravir mit Arzneimitteln, die UGT1A1 hemmen (z.B. Atazanavir), erhöht die Exposition gegenüber Raltegravir geringfügig. Raltegravir ist kein Substrat von Cytochrom P450 Enzymen, bewirkt in vitro keine CYP-Hemmung und keine CYP3A4 Induktion. Raltegravir ist kein Inhibitor der UGTs und von P-gp [2].

In Studien wurde beobachtet, dass bei gesunden Probanden die gleichzeitige Gabe von Raltegravir und Omeprazol die Raltegravir-Exposition um 200–300% erhöhte. Entsprechend wird über eine erhöhte Rate an unerwünschten Raltegravir-Wirkungen bei Einnahme von Medikamenten berichtet, die den Magen pH-Wert erhöhen. Zugrunde liegen wahrscheinlich Veränderungen der Resorption des Arzneimittels in Abhängigkeit vom gastrischen pH-Wert. Die Kombination von Raltegravir und Protonenpumpenhemmern, H₂-Antagonisten und Antacida sollte also vermieden werden.

Fazit für die Praxis

Wechselwirkungen mit der antiretroviralen Therapie einer HIV-Infektion sind insbesondere dann zu erwarten, wenn der potente CYP3A Hemmstoff Ritonavir im Therapieschema enthalten ist. Dosisreduktionen von CYP3A-Substraten mit enger therapeutischer Breite (z. B. Simvastatin, Atorvastatin, Cyclophosphamid und andere antineoplastische Substanzen, PDE-5 Inhibitoren,

Makrolid-Antibiotika, einige Calciumkanal-Inhibitoren, manche Antipsychotika) oder Wechsel auf Präparate, die nicht über CYP3A verstoffwechselt werden, sind dann notwendig. Auch die anderen Proteaseinhibitoren hemmen CYP3A, aber schwächer als Ritonavir. Ritonavir hemmt außerdem CYP2D6 und P-Glykoprotein, während es die Aktivitäten von CYP1A2, CYP2C9 und CYP2C19 steigert. Ebenso induziert Ritonavir die Glucuronidierung, was verminderte Konzentrationen und Wirkungsabschwächung z. B. von Lamotrigin oder von niedrig dosierten Östrogen-Gestagen-Kombinationen verursachen kann. Die nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren Efavirenz und Nevirapin steigern die CYP3A-Aktivität, in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir scheint sich diese Induktion geringer auszuwirken. Nicht vergessen werden sollte, dass auch bei Beendigung einer Therapie mit einem Medikament, das Enzymaktivitäten hemmt oder steigert, eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Abkürzungen:

- CCR5: CC-Motiv-Chemokinrezeptor 5
- CYP: Cytochrom P450 Enzym
- HAART: Hochaktive antiretrovirale Therapie
- NNRTI: Nichtnukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren
- NRTI: Nukleosidische / Nukleotidische Reverse Transkriptase Inhibitoren
- OAT: Organische Anionen Transporter
- P-gp: P-Glykoprotein
- PI: Proteaseinhibitoren
- UGT: UDP-Glucuronosyl-Transferasen

Literatur:

- 1) Cervia JS, Smith MA (2003) Enfuvirtide (T-20): a novel human immunodeficiency virus type 1 fusion inhibitor. *Clin Infect Dis* 37: 1102–1106
- 2) Cocohoba J, Dong BJ (2008) Raltegravir: the first HIV integrase inhibitor. *Clin Ther* 30:1747-1765
- 3) De Maat MMR, Ekhart GC, Huitema ADR, Koks CHW, Mulder JW, Beijnen JH (2003) Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. *Clin Pharmacokinet* 42: 223-282
- 4) Falcon RW, Kakuda TN (2008) Drug interactions between HIV protease inhibitors and acid-reducing agents. *Clin Pharmacokinet* 47: 75-89
- 5) Fichtenbaum CJ, Gerber JG (2002) Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 41: 1195-1211
- 6) Gerber JG (2000) Using pharmacokinetics to optimize antiretroviral drug-drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 30 (Suppl 2): S123–S129
- 7) Jackson A, Taylor S, Boffito M (2004) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug interactions involving HIV-1 protease inhibitors. *AIDS Rev* 6: 208-217
- 8) MacArthur RD, Novak RM (2008) Maraviroc: the first of a new class of antiretroviral agents. *Clin Infect Dis* 47: 236–241
- 9) Winston A, Boffito M (2005) The management of HIV-1 protease inhibitor pharmacokinetic interactions. *J Antimicrob Chemother* 56: 1-5

Tabelle: Proteaseinhibitoren als Substrate, Hemmstoffe und Induktoren wichtiger Cytochrom P450 Enzyme

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A
Atazanavir	-	(H)	-	-	S, H
Darunavir	-	-	-	-	S, H
Fosamprenavir	-	-	-	-	S, H
Indinavir	-	-	-	(H)	S, H
Lopinavir	-	-	-	H	S, H
Nelfinavir	-	(S)	S	(S)	S, H
Ritonavir	I	I	I	(S), H	S, H, (I)
Saquinavir	-	-	-	-	S, H
Tipranavir	(H)	(H)	(H)	H	S, I, H

Legende: S = Substrat, H = Hemmstoff, I = Induktor, - = in der Literatur keine Hinweise auf Beeinflussung. Angaben in Klammern weisen auf widersprüchliche Literaturangaben, Befunde in vitro oder eine untergeordnete klinische Bedeutung hin.