

Pharmakokinetik und Wechselwirkungen antiretroviraler Substanzen

Hartwig Klinker

In der Behandlung der HIV-Infektion sind in den vergangenen 15 Jahren große Fortschritte erzielt worden. Derzeit stehen 22 Einzel-Medikamente aus 6 Substanzklassen zur Verfügung, zusätzlich 5 Präparate mit Fixkombinationen.

Angesichts der Notwendigkeit einer ständigen Kombination mehrerer antiretroviraler Wirkstoffe und lebenslanger Medikation sowie oft gleichzeitiger Gabe weiterer Pharmaka zur Behandlung opportunistischer Infektionen oder von Begleiterkrankungen spielen pharmakologische Wechselwirkungen und die Beachtung der Pharmakokinetik (PK) der einzelnen Substanzen eine überragende Rolle im Langzeit-Management der HIV-Infektion. Hierzu zählen auch geschlechtsspezifische Unterschiede in der HIV-Therapie (Florida et al., 2008).

Der nachfolgende Artikel gibt einen Überblick über pharmakokinetische Kenngrößen der derzeit verfügbaren antiretroviralen Wirkstoffe sowie über wichtige Medikamenteninteraktionen. Wegen der Vielzahl möglicher Interaktionen ist ein zusätzlicher Rückgriff auf bestehende Datenbanken häufig von großem Nutzen.

Mechanismen pharmakologischer Interaktionen

Arzneimittelinteraktionen können pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Natur sein. Die Einflüsse eines Pharmakons auf den Organismus werden mit dem Begriff *Pharmakodynamik* beschrieben. Die Wirksamkeit einer Therapie ist für die HIV-Infektion durch Senkung der HI-Viruslast und Anstieg der CD4-Zellzahl definiert.

Pharmakodynamische Interaktionen beinhalten, dass mehrere Pharmaka potenzierend, synergistisch, additiv oder antagonistisch in dasselbe biologische System, hier also die HIV-Replikation und seine Folgen für den Organismus, einwirken. Bei Kenntnis der Wirkmechanismen der beteiligten Substanzen sind diese Effekte meist vorhersagbar.

Unter dem Begriff *Pharmakokinetik* werden alle Einflüsse des Organismus auf ein Pharmakon zusammengefasst, die letztlich das Schicksal der Substanz im Organismus bestimmen. Pharmakokinetische Interaktionen sind oft schwieriger zu erkennen und beziehen sich auf Alterationen der Absorption, des Transportes, der Verteilung, des Metabolismus und der Elimination. Dadurch kommt es zu Konzentrationsänderungen eines Pharmakons in Plasma und Geweben, oft mit der Folge einer Wirkungsverstärkung oder -abschwächung sowie Änderung des Nebenwirkungsprofils.

Bereits eine Beeinflussung des gastralen pH, eine Komplexbildung, eine Hemmung der Magenentleerung, die Beeinflussung der gastrointestinalen Motilität oder des intestinalen Blutflusses kann durch eine Variation der Absorption eine signifikante Veränderung der Plasmaspiegel einer Substanz zur Folge haben.

Medikamenteninteraktionen, die auf einer Beeinflussung der renalen Elimination durch Änderung der tubulären Sekretion oder glomerulären Funktion beruhen, spielen in Bezug auf die antiretrovirale Therapie eine untergeordnete Rolle. Lediglich für Nukleosidanaloga ist mit einer gewissen Beeinflussung durch eine Komedikation mit Probenecid, Trimethoprim oder Aminoglykosid-Antibiotika zu rechnen.

Dagegen kommt in der HIV-Therapie der Alteration des Transmembrantransportes und des Metabolismus durch Arzneimittelinteraktionen eine große Bedeutung zu. Wesentlich beteiligt sind

hier das Cytochrom P-450-System in der Darmmukosa und in der Leber sowie das P-Glykoprotein.

Betroffen hiervon sind vor allem NNRTI und PI.

Cytochrom P450

Der für viele Pharmaka entscheidende hepatische Metabolismus erfolgt in einer Phase I – Reaktion vorwiegend als Oxidation am Cytochrom P450-Enzymsystem (CYP) des endoplasmatischen Retikulums. Die weitere Metabolisierung durch eine Phase II-Reaktion besteht z. B. aus einer Konjugation mit Schwefelsäure oder Glucuronsäure, die eine Ausscheidung des Substrates ermöglicht.

Das mikrosomale Cytochrom P450-Enzymsystem mit über 70 Isoenzymen unterschiedlicher Genfamilien spielt eine bedeutende Rolle im Arzneimittel-Metabolismus. Besondere Bedeutung kommt den Isoenzymen CYP1A2, CYP1B1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4 zu, wobei über 50% des CYP-Gehaltes der Leber durch CYP3A4 gebildet wird. Eine Auswahl wichtiger Substrate ist Tabelle 1 zu entnehmen.

CYP 3A4	CYP 2D6	CYP 2C9
Clarithromycin	Codein	Diazepam
Cyclosporin	Haloperidol	Omeprazol
Dapson	Imipramin	Proguanil
Efavirenz	Methadon	
Erythromycin	Morphin	
Etravirin	Paroxetin	
Fentanyl	Propafenon	
Midazolam	Tropisetron	
Nifedipin		
Östrogene		
Prednison		
Proteaseinhibitoren		
Sildenafil		
Tacrolimus		
CYP 2C9	CYP 1A2	CYP 2E1
Celecoxib	Coffein	Äthanol
Diclofenac	Theophyllin	Halothan

Tab. 1: Substrate wichtiger Cytochrom P450 Isoenzyme (Auswahl)

Cytochrom P450 kann durch Fremdstoffe (z. B. Pharmaka, auch Nahrungsbestandteile wie Grapefruitsaft-Komponenten), Hormone und Metabolite in seiner Aktivität moduliert werden. Eine Enzyminduktion führt zu einer erhöhten Clearance von Cytochrom P450 - abhängigen Pharmaka, was in der Regel mit einer verkürzten Halbwertszeit und niedrigeren Plasmakonzentrationen einhergeht. Die Inhibition des Enzymsystems geht umgekehrt mit einer Verringerung der Clearance, einer Verlängerung der Halbwertszeit und höheren Plasmaspiegeln einher. Tabelle 2 zeigt Inhibitoren und Induktoren einzelner Cytochrom P450-Isoenzyme.

Inhibitor	CYP-Isoenzym	Induktor	CYP-Isoenzym
Amprenavir	III A4	Carbamazepin	III A4, IA2
Atazanavir	III A4	Efavirenz	III A4
Ciprofloxacin	IA2	Johanniskraut	III A4
Clarithromycin	III A4, IA2	Nevirapin	III A4
Fluconazol	III A4, IIC19	Phenytoin	III A4, IA2
Indinavir	III A4	Phenobarbital	III A4, IA2
Itraconazol	III A4	Rauchen	IA2
Ketoconazol	III A4	Rifampicin	III A4, IIC19
Lopinavir	III A4	Rifabutin	III A4
Naringin	III A4	Ritonavir	IA2
(Grapefruitsaft)		Tipranavir	III A4
Nelfinavir	III A4		
Omeprazol	IIC19		
Paroxetin	IID6, IA2		
Ritonavir	III A4		
Saquinavir	III A4		
Tipranavir	III A4		

Medikamente, die intensiv am Cytochrom P450 System (häufig handelt es sich um das Cytochrom P450III A4 - Isoenzym) verstoffwechselt werden, sind vielfältigen Interaktionen mit anderen Pharmaka unterworfen. Dies führt dazu, dass die Plasmakonzentrationen der verschiedenen Pharmaka intra- und interindividuell außerordentlich stark schwanken können. Zu niedrige Plasmaspiegel sind häufig mit einem Wirkverlust der betreffenden Substanz, zu hohe Konzentrationen mit einer vermehrten Toxizität assoziiert.

Allgemein werden pharmakokinetische Interaktionen für klinisch relevant erachtet, wenn eine zumindest 30%ige Änderung in der maximalen oder minimalen Substanz-Konzentration oder eine entsprechende Änderung der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area under curve = AUC) resultiert.

Medikamenten-Wechselwirkungen am Cytochrom P-450-System sind allerdings nicht ausschließlich unerwünscht, sie können, gerade im Rahmen einer HAART, auch therapeutisch genutzt werden („Ritonavir-Booster“, s. u.).

Veränderungen der Aktivität des Cytochrom P450 – Systems spielen nicht nur im Arneimittelmetabolismus in der Leber, sondern bereits in der Darmwand in Rolle. So wird die Konzentrationserhöhung von Saquinavir durch Ritonavir oder auch Grapefruitsaftkomponenten zum erheblichen Teil auf eine CYPIII A4-Inhibition in der intestinalen Mukosa zurückgeführt.

p-Glykoprotein

P-Glykoprotein (P-GP) stellt ein wichtiges zelluläres Transportprotein dar. Es ist ein Produkt des multi drug resistance 1 (MDR 1) - Gens und wirkt ATP-abhängig als zelluläre "Efflux-Pumpe".

P-Glykoprotein weist eine hohe Substratspezifität für diverse, strukturell unterschiedliche Pharmaka auf und kommt in verschiedenen epithelialen Zellen u.a. des Endothels, im Darm, in der Niere, der Leber oder in Lymphozyten vor. Es wurde gezeigt, dass u. a. HIV-Protease-Inhibitoren (PI) Substrate von P-GP sind.

Im Gastrointestinaltrakt bewirkt P-Glykoprotein eine verminderte Absorption durch Zurückpumpen von Pharmaka in das Darmlumen. In der Leber führt P-GP zu einer verstärkten Elimination in die Galle, in der Niere wird die renale Elimination gefördert. Daneben wird P-GP im Bereich der Blut-Hirn-Schranke exprimiert und wirkt hier einer intracerebralen Penetration von Substanzen entgegen.

Das Ausmaß der zellulären Expression entscheidet über die intrazelluläre Akkumulation des Wirkstoffes. So konnten bei einer erhöhten Expression von P-GP erniedrigte Spiegel von Saquinavir und Ritonavir in PBMC (peripheral blood mononuclear cells) HIV-infizierter Patienten gemessen werden.

Der Polymorphismus des MDR1-Gens (C3435T des Exon 26) korreliert mit der Expression von P-GP, wobei Homozygote des T-Allels eine signifikant geringere Expression des P-GP zeigen als Homozygote für das C-Allel. Bei Afrikanern überwiegt das homozygote C Allel, während Europäer zu je 25% homozygot für T bzw. C sind, und zu 50% das heterozygote Allel vorliegt.

P-GP-Substrate sind u. a. diverse Zytostatika, Digoxin, Chinidin, Cyclosporin A, Tacrolimus, Ondansetron, Loperamid, Erythromycin, Levofloxacin, Dexamethason, Atorvastatin, Lovastatin, Diltiazem, Verapamil, Terfenadin, Ranitiden, Losartan, Morphin, Phenytoin oder Rifampicin. P-GP kann induziert oder inhibiert werden. Damit scheint eine direkte Einflussnahme auf den intrazellulären Wirkspiegel möglich.

Pharmakokinetische Charakteristika antiretroviraler Medikamente

Die Pharmakokinetik der einzelnen antiretroviralen Substanzen zeigt zwischen den Wirkstoffklassen, aber auch innerhalb dieser Klassen erhebliche Unterschiede (Tab 3 und 4). Dies betrifft auch ihr Interaktionspotenzial.

Wirkung	Generic (Kürzel)	Handelsname	Dosierung (mg/d)	Proteinbdg. (%)	T1/2 (h)	Nebenwirkung	Spitzenspiegel (ng/ml)	Talspiegel (ng/ml)
FI	Enfuvirtide (T-20)	Fuzeon®	2 x 90	97 – 98	3,8 ± 0,6	Lokalreaktion, Hypersensitivität	4.700 ± 500	1.400 ± 300
CCR5-I	Maraviroc (MVC)	Celsentri®	2 x 150-600	76	13,2	Übelkeit, Leberwerterhöhung, Husten, Juckreiz	600 – 1.200	40 - 80
NRTI	Abacavir (ABC)	Ziagen®	2 x 300	~ 50	20,5	Hypersensitivität	*	*
NRTI	Didanosin (ddl)	Videx®	1 x 400	< 5	25 – 40	Diarrhoe, Pankreatitis	*	*
NRTI	Emtricitabin (FTC)	Emtriva®	1 x 200	< 5	39	Kopfschmerzen, Nausea	*	*
NRTI	Lamivudin (3TC)	Epivir®	1 x 300	< 35	12	Kopfschmerzen, Nausea	*	*

NRTI	Stavudin (d4T)	Zerit®	2 x 40-60	< 5	3,5	Polyneuropathie	*	*
NRTI	Zalcitabin (ddC)	HIVID®	3 x 0,75	< 4	1 -3	Polyneuropathie	*	*
NRTI	Zidovudin (ZDV, AZT)	Retrovir®	2 x 250	34 – 38	3	Anämie, Neutropenie	*	*
NtRTI	Tenofovir (TDF)	Viread®	1 x 300	< 0,7 – 7,2	12 - 18	Übelkeit	*	*
NNRTI	Efavirenz (EFV)	Sustiva®	1 x 600	> 99	40 – 55	ZNS-Symptome	4.000 ± 1.100	1.700 ± 1.000
NNRTI	Nevirapin (NVP)	Viramune®	2 x 200	~ 60	25 - 30	Exanthem, Hepatitis	5.700	4.500 ± 1.900
NNRTI	Etravirin (ETV)	Intelence®	2 x 200	99,9	30- 40	Hautausschlag, Diarrhoe, Übelkeit	600	300
II	Raltegravir (RGV)	Isentress®	2 x 400	83	9	Schwindel, Pruritus, Arthralgie	2.050	65

- FI = Fusions-Inhibitor
 CCR5-I = CCR5-Korezeptor-Inhibitor
 NRTI = Nukleosidischer Reverse Transkriptase-Inhibitor
 NtRTI = Nukleotidischer Reverse Transkriptase-Inhibitor
 NNRTI = Nicht Nukleosidischer Reverse Transkriptase-Inhibitor
 II = Integrase-Inhibitor
 * = Prodrugs, intrazelluläre Konzentration entscheidend

Tab. 3: Charakteristika von Fusions-Inhibitoren, CCR5-Inhibitoren, Reverse Transkriptase-Inhibitoren und Integrase-Inhibitoren

Fusionsinhibitoren (FI)

Der einzige Fusions-Inhibitor, *Enfurvitid*, ist kein CYP-Substrat und beeinflusst dieses auch nicht. Daher spielen Wechselwirkungen hier keine Rolle.

Es wird erwartet, dass Enfurvitid als Peptid in einem katabolen Prozess in seine Aminosäuren verstoffwechselt wird, wobei nachfolgend eine Wiederverwertung der Aminosäuren in der Gesamtkörperbilanz erfolgt.

Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) / Nukleotidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NtRTI)

Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren werden durch Phosphorylierung erst intrazellulär in ihre wirksame Form überführt. Plasmakonzentrationen von NRTI korrelieren daher nicht mit Wirksamkeit (Kappelhoff et al. 2004). Eine Korrelation zur Wirksamkeit konnte dagegen mit intrazellulären Konzentrationen der entsprechenden Triphosphate nachgewiesen werden. Die Messung intrazellulärer NRTI-Konzentrationen ist allerdings methodisch sehr aufwendig und nicht etabliert.

Die in der ART eingesetzten NRTI Abacavir, Azidothymidin, Didanosin, Emcitricitabin, Lamivudin, Stavudin und Tenofovir werden weder nennenswert am Cytochrom P450-System

metabolisiert noch induzieren oder inhibieren sie die CYP-Enzyme. Es ist deshalb bei Kombination mit diesen Substanzen nicht mit relevanten Wechselwirkungen zu rechnen.

Eine Ausnahme stellt die Kombination von Tenofovir mit Didanosin dar, hier muss die DDI-Dosierung von 400 mg/d auf 250 mg/d reduziert werden (s. u.).

Die Ausscheidung erfolgt in erster Linie renal. Wechselwirkungen sind daher mit Substanzen möglich, die die renale Clearance oder die intrazelluläre Phosphorylierung beeinflussen (z. B. Amphotericin B, Cidofovir, Foscarnet, Tobramycin).

Nicht Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Im Gegensatz zu NRTIs werden NNRTIs nicht in die provirale DNA inkorporiert, sondern binden direkt und nicht-kompetitiv an die Reverse Transkriptase. Durch eine Komplexbildung wird eine katalytisch aktive Bindungsstelle des Enzyms blockiert.

NNRTI werden intestinal gut und gleichmäßig resorbiert und erreichen eine Bioverfügbarkeit von 85 - 95%. Interindividuell können jedoch erhebliche Schwankungen auftreten. Die Metabolisierung erfolgt unter wesentlicher Beteiligung des Cytochrom P450 Systems, weshalb es zu klinisch relevanten Interaktionen mit PI und anderer Begleitmedikation kommen kann (Smith et al., 2001).

Die Halbwertszeiten der in Deutschland zugelassenen NNRTI Nevirapin (NVP), Efavirenz (EFV) und Etravirin (ETV) sind relativ lang (s. Tab. 3). Dies ermöglicht einerseits eine einmal (bis zweimal) tägliche Einnahme, andererseits können Arzneimittel-Interaktionen einen längerfristigen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen der Substanzen haben.

Efavirenz und Nevirapin sind moderate Induktoren von CYP3A4, sie induzieren hier auch ihren eigenen Metabolismus. Auf CYP2C9 und CYP2C19 wirkt Efavirenz dagegen leicht inhibitorisch, weshalb es bei Substraten dieser Isoenzyme zu einer (meist geringen) Konzentrationssteigerung kommen kann. Etravirin ist ein Substrat und schwacher Induktor von CYP3A4 sowie Substrat und schwacher Inhibitor von CYP2C9 und CYP2C19.

Protease-Inhibitoren (PI)

Die Hemmung der viral codierten HIV-Protease, die das gag-pol-Polypeptid in seine Untereinheiten spaltet, führt zu einer Reifungshemmung der Viruspartikel, die somit nicht mehr infektiös sind.

Die antivirale Aktivität von Protease-Inhibitoren ist gut korreliert mit der Plasmakonzentration der Substanzen (Kappelhoff et al. 2004). Die derzeit verfügbaren PI *Atazanavir*, *Darunavir*, *Fosamprenavir*, *Indinavir*, *Lopinavir*, *Ritonavir*, *Saquinavir* und *Tipranavir* unterliegen einem besonders ausgeprägten CYP-Metabolismus und sind außerdem in unterschiedlichem Ausmaß P-Glykoprotein-Substrate. Am CYP-System wirken sie vor allem inhibierend, an einigen Isoenzymen aber auch induzierend. Daher sind Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten in dieser Substanzklasse besonders häufig.

Jeder PI hat sein eigenes Profil bezüglich seines CYP-Metabolismus und seiner CYP-inhibierenden oder -induzierenden Eigenschaften. Prinzipiell werden alle Substanzen jedoch am CYP3A4 metabolisiert. Dieses CYP-Isoenzym wird auch in unterschiedlichem Ausmaß von den PI inhibiert, wobei Ritonavir die höchste inhibitorische Aktivität besitzt (>> Atazanavir > Indinavir = Amprenavir > Saquinavir). Diese wird seit einiger Zeit in der Durchführung einer PI-haltigen HAART regelmäßig therapeutisch genutzt: Ritonavir verbessert auch in geringer Dosierung (100-200 mg/d) dank seiner ausgeprägten CYP-Inhibition die Pharmakokinetik gleichzeitiger anderer PI, sodass diese überhaupt erst ausreichend wirksam sind bzw. in geringerer Dosierung und/oder größerem zeitlichen Abstand verabreicht werden können.

Dieser „Booster-Effekt“ führt zu einer erheblichen Verbesserung eines PI-haltigen HAART-Regimes und über die Verminderung der „Pillenlast“ auch der Therapie-Adhärenz.

Ritonavir führt neben seiner CYP3A4-Inhibition auch zu einer CYP2D6-Inhibition, daneben induziert Ritonavir CYP1A2.

Tipranavir, ein nicht-peptidischer PI, ist im Gegensatz zu den anderen Protease-Inhibitoren vornehmlich ein CYP3A4-Induktor.

Wirkung	Generic (Kürzel)	Handelsname	Dosierung (mg/d)	Proteinbdg. (%)	T1/2 (h)	Nebenwirkung	Spitzenspiegel (ng/ml)	Talspiegel (ng/ml)
PI	Fosamprenavir (FAPV)	Telzir®	2 x 700 + RTV 2 x 100	90	~ 7	Diarrhoe, Nausea, Exanthem	6.800	2.100
PI	Darunavir (DRV)	Prezista®	1 x 800* + RTV 1 x 100	95	15	Diarrhoe, Hautausschlag	5.200 ± 1.600	2.200 ± 1.100
PI	Atazanavir (ATV)	Reyataz®	1 x 300 + RTV 2 x 100	87	> 12	Bilirubin ↑, Leberwerte ↑	5.000 ± 2.000	2.000 ± 1.000
PI	Indinavir (IDV)	Crixivan®	3 x 800	60 - 65	1,5 - 2	Nephrolithiasis, Bilirubin ↑	9.000 ± 2.900	180 ± 130
PI	Lopinavir/RTV (LPV/r)	Kaletra®	2 x 400/100	98 - 99	5 - 6	Diarrhoe, Nausea	9.600 ± 4.400	5.500 ± 4.000
PI	Nelfinavir (NFV)	Viracept®	2 x 1.250	> 98	3,5 - 5	Diarrhoe, Exanthem	4.000 ± 800	700 ± 400
PI	Ritonavir (RTV)	Norvir®	2 x 600	89 -99	3 - 5	Nausea, Diarrhoe	11.200 ± 3.600	3.700 ± 2.600
PI	Saquinavir (SQV)	Invirase®	2 x 1.000 + RTV 2 x 100	98	~ 4	Diarrhoe, Nausea	1.200	230
PI	Tipranavir (TPV)	Aptivus®	2 x 500 + RTV 2 x 200	> 99,9	5 - 6	Leberwerte ↑, Diarrhoe	60 -100 µg/ml	20 - 45 µg/ml

PI = Protease-Inhibitor

* = Dosierung bei nicht vorbehandelten Patienten. Dosierung bei vorbehandelten Patienten 2 x 600 mg + 2 x 100 RTV

Tab. 4: Charakteristika von Protease-Inhibitoren

CCR5- Korezeptor-Inhibitoren (CCR5-I)

Maraviroc ist der bislang einzige zugelassene CCR5-Inhibitor. Die Substanz ist ein Substrat des CYP P450 3A4-Isoenzym und kann durch Stoffe, die dieses CYP-Isoenzym induzieren oder inhibieren, in seiner Pharmakokinetik erheblich verändert werden. Daher wird eine Dosisanpassung von Maraviroc empfohlen, wenn gleichzeitig CYP3A4-Induktoren oder -inhibitoren gegeben werden.

Nur unwesentlich zum Metabolismus von Maraviroc tragen die CYP-Isoenzyme CYP2C9, CYP2D6 und CYP2C19 bei.

Studien an Lebermikrosomen und rekombinanten Enzymsystemen haben gezeigt, dass Maraviroc in klinisch relevanten Konzentrationen die CYP-Isoenzyme 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4 nicht inhibiert.

Integrase-Inhibitoren (II)

Raltegravir wurde vor kurzer Zeit als erster Integrase-Inhibitor eingeführt. Der Wirkstoff wird nicht am CYP-System metabolisiert und führt weder zu einer Induktion von CYP3A4 noch zu einer Inhibition der wichtigsten Cytochrom P450-Isoenzyme 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oder 3A.

Wie Studien mit Isoform-selektiven chemischen Hemmsubstanzen und cDNA-exprimierten UDP-Glucuronosyltransferasen (UGT) gezeigt haben, wird *Raltegravir* hauptsächlich über die Glucuronosyltransferase 1A1 zum *Raltegravir*-Glucuronid abgebaut. Wesentliche Interaktionen mit Substanzen, die einem CYP-Metabolismus unterliegen, sind demnach nicht zu erwarten.

Aus praktischen Erwägungen heraus erscheint es sinnvoll, pharmakologische Interaktionen zwischen den einzelnen HIV-Therapeutika selbst und solche zwischen antiretroviraler und sonstiger Medikation separat zu betrachten.

Pharmakologische Interaktionen zwischen antiretroviralen Substanzen

Pharmakologische Interaktionen antiretroviraler Pharmaka mit *NRTIs/NtRTIs* sind insgesamt eher selten.

Mit dem breiten Einsatz von Tenofovir sind jedoch überraschenderweise verschiedene Interaktionen offenkundig geworden, mit denen aufgrund des pharmakokinetischen Profils der Substanz nicht gerechnet worden war. So kommt es in Kombination mit Didanosin zu einer Erhöhung der Didanosin-Konzentrationen um fast 50%, weshalb eine Dosisreduktion von 400 mg auf 250 mg Didanosin erfolgen sollte, um eine vermehrte Didanosin-Toxizität zu verhindern (s.o.).

Hingegen werden die Plasmakonzentrationen von Atazanavir um ca. 25% vermindert. Daher sollte bei Kombination mit Tenofovir Atazanavir nur in „geboosteter“ (s. o.) Form zusammen mit Ritonavir gegeben werden.

Die *NNRTI* Efavirenz, Etravirin und Nevirapin sind Substrate von CYP11A4 und haben eine überwiegend induzierende Wirkung auf dieses Isoenzym.

Nevirapin senkt die Plasmakonzentrationen von Lopinavir, Indinavir und Saquinavir deutlich, geringfügig die von Ritonavir, während die Konzentrationen von Nelfinavir etwas ansteigen (Tab. 5). Die Nevirapin-Konzentrationen bleiben weitgehend unbeeinflusst.

	Saquinavir	Ritonavir	Indinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir	Lopinavir	Atazanavir	Darunavir	Tipranavir
Nevirapin	SQV↓ 25% NVP ↔	RTV↓ 15% NVP ↔	IDV↓ 28% NVP ↔	NFV↑ 10% NVP↓ 10%	?	LPV↓ 55%	ATV↓ (?)	DRV ↔ NVP ↑ 27%	?
Efavirenz	SQV↓ 62% EFV↓ 12%	RTV↑ 18% EFV↓ 21%	IDV↓ 31%	NFV↑ 20%	APV↓ 36%	LPV↓ 40% EFV↔	ATV↓ 74% EFV↔	DRV ↓ 13% EFV ↑ 21%	TPV ↔ EFV ↔
Etravirin	SQV ↓ 5%	ETV ↓ 46%	IDV ↓46% ETV ↑50%	?	APV ↑ 69%	LPV ↓ 20% ETV ↑ 17%	ATV ↓ 14- 17% ETV ↑ 30	DRV ↑ 6% ETV ↓ 37%	TPV ↑ 18% ETV ↓ 76%

Tab. 5: Interaktionen zwischen NNRTI und PI
Fettdruck: klinisch relevante Interaktionen

Efavirenz induziert oder inhibiert die Aktivität von CYP abhängig von der jeweiligen Begleitmedikation. Die Konzentrationen von Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir und Saquinavir werden durch den induzierenden Einfluss von Efavirenz auf CYP3A4 abgesenkt, die Konzentrationen von Ritonavir und Nelfinavir steigen um ca. 20% an, möglicherweise durch Inhibition von CYP2C9 oder CYP2C19. Die Efavirenz-Konzentrationen ändern sich unwesentlich (Tab. 5). Bei einer Kombination von Efavirenz mit Nevirapin muss mit einer Verminderung der Efavirenz-Exposition um 22% gerechnet werden.

Die Therapie mit *PI* ist mit zahlreichen, klinisch bedeutsamen Interaktionen behaftet. Ritonavir ist einer der potentesten CYP P450-Inhibitoren überhaupt und interagiert deshalb mit einer großen Zahl von Pharmaka, so auch mit anderen PI und mit NNRTI. Allerdings ist auch bei den anderen HIV-Protease-Inhibitoren mit Wechselwirkungen untereinander zu rechnen (Tab. 6).

	Saquinavir	Ritonavir	Indinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir	Lopinavir	Atazanavir	Darunavir	Tipranavir
SQV		SQV ↑ 2000% RTV↔	SQV ↑ 400-700% IDV ↔	SQV ↑ 300- 500% NFV↑ 20%	APV↓ 32%	SQV↑ (%?)	SQV↑ 449%	SQV ↔ DRV ↓ 26%	SQV ↓ 78%
RTV	SQV ↑ 2000% RTV↔		IDV↑ 200-500%	NFV↑ 150% RTV↔	APV↑ 500%	LPV↑ (%?) (fixe Kombination)	ATV↑ 238%	DRV ↑ 14000%	TPV ↑ (%?)
IDV	SQV + 400- 700% IDV ↔	IDV↑ 200-500%		IDV↑ 50% NFV↑ 80%	APV↑ 33% IDV↓ 27%	LPV↑ (%?) IDV ↑ (%?)	Keine Komedikation indiziert	IDV ↑ 23% DRV ↑ 24%	?

NFV	SQV ↑ 300-500% NFV↑ 20%	NFV ↑ 150% RTV↔	IDV ↑ 50% NFV ↑ 80%	.	APV ↑ 150%	LPV↓ 27% NFV↑ 25%?	?	?	?
FPV	APV↓ 32%	APV ↑ 500%	APV↑ 33% IDV↓ 27%	APV ↑ 150%	.	APV↑ (%?)	?	?	APV ↓ 55%
LPV	SQV↑ (%?)	LPV ↑ (%?) (fixe Kombination)	LPV↑ (%?) IDV ↑ (%?)	?	APV↑ (%?)	.	?	DRV ↓ 38% LPV ↔	LPV ↓ 70%
ATV	SQV ↑ 449%	ATV ↑ 238%	Keine Komedikation indiziert	?	?	?	.	ATV ↔ DRV ↔	TPV ↑ 75% ATV ↓ 70%
DRV	SQV ↔ DRV ↓ 26%	DRV ↑ 14000%	IDV ↑ 23% DRV ↑ 24%	?	?	DRV ↓ 38% LPV ↔	ATV ↔ DRV ↔	.	?
TPV	SQV ↓ 78%	TPV ↑ (%?)	?	?	APV ↓ 55%	LPV ↓ 70%	TPV ↑ 75% ATV ↓ 70%	?	.

Tab. 6: Interaktionen zwischen Protease-Inhibitoren
Fettdruck: klinisch relevante Interaktionen

Zu beachten ist, dass im Rahmen der Einführung neuer Substanzen immer mit neuartigen Wechselwirkungen zu rechnen ist, weshalb in diesen Fällen eine besonders genaue Beobachtung von Therapieerfolg einerseits und Nebenwirkungen andererseits angezeigt ist.

Komplexe, bisher nicht bekannte Interaktionen in der antiretroviralen Therapie können jedoch auch bei neuartiger Kombination mit bereits bekannten Substanzen, z. B. Doppel-PI-Medikation in der Salvage-Therapie, auftreten. So wurden unter einer APV/LPV/r-Therapie sowohl die APV- als auch die LPV-Plasmakonzentrationen deutlich erniedrigt gefunden.

Raltegravir als derzeit einziger *Integrase-Inhibitor* wird nicht am CYP-System metabolisiert und führt weder zu einer Induktion von CYP3A4 noch zu einer Inhibition der wichtigsten Cytochrom P450-Isoenzyme IA2, IIB6, IIC8, IIC9, IID6 oder IIIA (s.o.). Bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem Atazanavir oder Tipranavir wird ebenso wenig eine Dosisanpassung empfohlen wie für die Kombination mit Tenofovir und Efavirenz. Die Datenlage ist insgesamt aber noch begrenzt.

Der *CCR5-Inhibitor* Maraviroc ist ein Substrat des CYP P450 3A4-Isoenzym und kann durch Stoffe, die dieses CYP-Isoenzym induzieren oder inhibieren, in seiner Pharmakokinetik erheblich verändert werden. So ist die Standarddosierung von 2 x 300 mg/d bei gleichzeitiger Gabe eines Protease-Inhibitors infolge der CYP3A4-Hemmung auf 2 x 150 mg/d zurück zu nehmen. Ausnahmen stellen geboostertes Fosamprenavir und Tipranavir dar, hier kann die normale Maraviroc-Dosierung gegeben werden.

In Kombination mit NRTIs wurden keine wesentliche Interaktionen beobachtet, auch bei Kombination mit Nevirapin ist die Maraviroc-Dosierung 2 x 300 mg/d. Dagegen muss die Dosierung bei Kombination mit Efavirenz wegen der deutlichen CYP3A4-Induktion auf 2 x 600 mg/d erhöht werden.

Für den *Fusions-Inhibitor* Enfuvirtid sind bislang keine relevanten Arzneimittel-Interaktionen bekannt.

Pharmakologische Interaktionen zwischen antiretroviralen Medikamenten und anderen Substanzklassen

Wechselwirkungen zwischen *NRTIs/NtRTIs* und anderen Substanzen sind vor allem möglich, wenn die renale Clearance oder die intrazelluläre Phosphorylierung beeinflusst werden. So kommt es z. B. bei einer Komedikation mit Probenecid zu einer Ausscheidungshemmung von AZT.

In vitro konnte gezeigt werden, dass Ribavirin die Phosphorylierung von AZT und d4T herabsetzt. Auf eine Kombination sollte daher, ebenso wie auf die Kombination von DDI mit Ribavirin, verzichtet werden.

Die *NNRTI* Efavirenz und Nevirapin sind Substrate des CYP-Systems, beeinflussen seine Aktivität und haben daher ein erhebliches Interaktionspotenzial.

Nevirapin senkt die Konzentration von Ketonazol um ca. 60% bei gleichzeitiger Nevirapin-Konzentrationserhöhung um 15-30%, weshalb diese Kombination nicht empfohlen wird. Zur Komedikation von Efavirenz mit Ketoconazol gibt es kaum Daten, hier muss allerdings ebenso mit Interaktionen gerechnet werden wie bei einer Kombination von Efavirenz oder Nevirapin mit Voriconazol.

Die Nevirapin-Konzentration ist unter einer Begleittherapie mit Rifampicin um 20-60%, unter einer Medikation mit Rifabutin um 16% abgesenkt, was die antivirale Wirksamkeit von NVP absenken kann. Andererseits ist eine additive Lebertoxizität zu beachten. Unter Rifampicin ist die Efavirenz-Konzentration um ca. 25% erniedrigt. Es ist deshalb eine Dosiserhöhung von EFV auf 800 mg/d in Erwägung zu ziehen. Rifabutin verändert die EFV-Konzentration kaum.

Clarithromycin-Plasmakonzentrationen werden unter NVP um ca. 26%, unter EFV um ca. 39% abgesenkt.

Eine Interaktion zeigt sich auch zwischen oralen Kontrazeptiva und NNRTI. So ist unter NVP der Ethinylestradiol-Spiegel um 20% erniedrigt. Es sollten daher zum sicheren Konzeptionsschutz andere oder zusätzliche Maßnahmen angewendet werden. EFV erhöht hingegen die Estradiol-Spiegel um ca. 37%.

Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin sollten mit Vorsicht unter regelmäßiger Kontrolle des Serumspiegels angewendet werden, wenngleich zu Interaktionen mit NNRTI bislang nur wenige Daten vorliegen.

Eine Interaktion von NVP mit Antikoagulantien wie Warfarin ist dagegen beschrieben; es wird eine Erhöhung der Warfarindosis empfohlen.

Berücksichtigt werden muss in jedem Fall eine Wechselwirkung mit Methadon. Sowohl NVP als auch EFV führen zu Erniedrigungen der Methadon-Konzentration, so dass ohne eine entsprechende Dosisanpassung Entzugssymptome auftreten können.

Etravirin als neu eingeführter NNRTI ist hinsichtlich relevanter Arzneimittel-Interaktionen noch nicht sehr umfangreich untersucht. Aufgrund seines Metabolismus muss mit zahlreichen

Wechselwirkungen gerechnet werden und ein genaues Monitoring bei verschiedenster Komedikation erfolgen.

Nicht empfohlen wird eine Kombination mit Diazepam, Johanniskraut-Präparaten, den Antikonvulsiva Carmamazepin, Phenobarbital und Phenytoin sowie Rifampicin. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin, Rifabutin, Dexamethason, diversen Antiarrhythmika, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, den Immunsuppressiva Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus, sowie den Phosphodiesterase-Inhibitoren Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil.

Keine Dosisanpassungen werden derzeit für die Komedikation mit Digoxin, Azithromycin, Azol-Antimykotika, Ribavirin, östrogen- und/oder progesteronhaltigen Kontrazeptiva, Ranitidin, Omeprazol, Methadon und Paroxetin für notwendig gehalten.

Protease-Inhibitoren werden intensiv am CYP-System in der Darmmukosa und in der Leber metabolisiert, daneben sind sie Substrate des P-Glykoproteins. Pharmakologische Interaktionen mit anderen Substanzen sind daher geradezu an der Tagesordnung. Dabei müssen nicht nur Einflüsse der PI auf die Komedikation, sondern auch umgekehrt z. T. erhebliche Einflüsse der Komedikation auf die PI-Plasmakonzentrationen Berücksichtigung finden.

Wegen der Vielzahl der Pharmaka und der möglichen Interaktionen ist dabei häufig ein Rückgriff auf die Medikamenten-Fachinformation, Übersichtsartikel (Aberg 2008, Antoniou et al. 2002, Dasgupta et al. 2001, de Maat et al. 2003, Piscitelli et al. 2001, Robertson et al. 2007, Warnke et al. 2007) oder entsprechende pharmakologische Datenbanken notwendig. Für den Bereich der HIV-Therapie relevante Datenbanken finden sich unter:

<p>http://www.hiv-druginteractions.org/ http://www.hivinsite.com http://www.aidsinfo.nih.gov http://www.drug-interactions.com http://www.hivmedicationguide.com http://www.hivpharmacology.com</p>
--

An dieser Stelle kann nur exemplarisch auf einige, wichtige Interaktionen eingegangen werden. Unter einer Begleitmedikation mit Rifampicin ist mit einer drastischen Verminderung von PI-Plasmakonzentrationen um 80-90% zu rechnen. Diese Komedikation ist deshalb zu vermeiden, allenfalls kann unter PI-Boosterung mit RTV und ggf. zusätzlicher Dosisanpassung unter engmaschigem Therapeutischen Drug Monitoring ein therapeutischer PI-Spiegel erreicht werden.

Rifabutin erniedrigt die PI-Konzentrationen um durchschnittlich ca. 30%, es kommt allerdings zu einer Erhöhung des Rifabutin-Spiegels um das 2 -4fache. Es ist deshalb eine Dosisreduktion von Rifabutin auf 1 x 150 mg/d oder 1 x 300 mg dreimal pro Woche erforderlich.

Ein erhebliches Interaktionspotenzial ist auch bei einer Komedikation mit Statinen zur Cholesterinsenkung gegeben. Insbesondere ist hier mit einem deutlichen Anstieg der Statinkonzentration zu rechnen. Dies betrifft vor allem Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin. Aufgrund ihres weitgehend CYP P450 - unabhängigen Metabolismus ist diese Interaktion bei Pravastatin und Fluvastatin nur gering ausgeprägt.

Die AUC von Sildenafil ist unter einer Begleitmedikation mit PI um das 2 – 11fache, die AUC von Vardenafil unter IDV um das 16fache, unter RTV um das 49fache erhöht. Diese Substanzen sollten deshalb einschleichend mit einer niedrigen Dosis (Sildenafil 25 mg in 48 Stunden, Vardenafil 2,5 mg in 72 Stunden) gegeben werden, daneben eine genaue Beobachtung unerwünschter Wirkungen erfolgen.

Beachtet werden sollten Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva. Überwiegend kommt es unter PI zur Absenkung von Ethinylestradiol um bis zu 40%, was zusätzliche Kontrazeptionsmaßnahmen erforderlich macht. IDV und ATV führen jedoch zu einer Erhöhung der Ethinylestradiol-AUC. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Benzodiazepinen ist mit Konzentrationserhöhungen dieser Substanzgruppe mit konsekutiver Wirkungsverstärkung zu rechnen. So kann es z. B. im Rahmen einer Midazolam- Medikation vor endoskopischen Eingriffen o. ä. zu einer relevanten Atemdepression kommen, weshalb die Kombination entweder ganz zu vermeiden ist oder die Möglichkeit einer lückenlosen klinischen Überwachung gegeben sein sollte.

Die Konzentrationen von Methadon werden von den einzelnen PI ebenfalls unterschiedlich beeinflusst. Erniedrigungen sind unter einer Komedikation mit RTV beschrieben, ebenso mit FPV. Hier kann es zu Entzugerscheinungen kommen. Insgesamt existieren hierzu jedoch noch wenige verlässliche Daten, was sicherlich auch auf das oft schwierige Umfeld dieser Patienten zurückzuführen ist.

Dies trifft auch zu auf die Interaktion von PI mit diversen Designerdrogen. Beschrieben sind Wechselwirkungen mit u. a. Amphetaminen, Lysergsäurediethylamid (LSD), Gammahydroxybutyrat (GHB), Ketamin und Phencyclidine (PCP) (Antoniou et al. 2002). Zu rechnen ist insbesondere mit einer Inhibition des Metabolismus dieser Substanzen mit der konsekutiven Möglichkeit einer Überdosierung. Die Patienten sollten bei Beginn einer PI-, aber auch NNRTI-Therapie unbedingt auf diese Gefahren hingewiesen werden.

Allgemein unterschätzt werden pharmakologische Interaktionen diverser Pharmaka mit Nahrungsbestandteilen und pflanzlichen Arzneimitteln.

So kann der Genuss von Grapefruitsaft über eine Inhibition von CYP3A4 in der Darmmukosa zu einer erheblichen Erhöhung von Saquinavir-Plasmakonzentrationen führen (s. o.), Indinavir-Spiegel finden sich dagegen eher erniedrigt (26%).

Die Einnahme von Koblach kann, überwiegend über eine Hemmung der CYP-Systeme, in geringerem Ausmaß auch über eine Inhibition des P-GP, erhöhte PI-Wirkspiegel bewirken.

Besonders intensive Interaktionen bestehen zwischen Johanniskraut (St. John's wort) und Protease-Inhibitoren. Über eine Induktion von CYP3A4 und eine erhöhte Expression von P-Glykoprotein resultiert eine deutliche Erniedrigung von PI-Plasmakonzentrationen. Durch Johanniskraut werden darüber hinaus viele andere CYP3A4-Substrate (s. o.) in ihrer Aktivität beeinflusst.

Da sich PI und NNRTI sehr unterschiedlich in Bezug auf Interaktionen mit diversen Substanzen verhalten und die Vielfalt möglicher Wechselwirkungen immens ist, sollten vor Beginn einer Interaktions-wahrscheinlichen Komedikation Interaktionstabellen (Literatur, Internetadressen s. o.) zu Rate gezogen werden.

Denkbar sind Interaktionen besonders bei Koadministration von Azolantimykotika, Tuberkulostatika, Makrolidantibiotika, Calciumantagonisten, oralen Kontrazeptiva, CSE-Inhibitoren, Antiepileptika, Immunsuppressiva, Methadon, Pharmaka zur Therapie der erektilen Dysfunktion und Johanniskraut-haltigen Präparaten.

Für den *Fusions-Inhibitor* Enfuvirtid sind bislang keine relevanten Arzneimittel-Interaktionen bekannt.

Der *Integrase-Inhibitor* Raltegravir wird hauptsächlich über UGT1A1 verstoffwechselt und ist weder Substrat noch Induktor oder Inhibitor der CYP-Enzyme, weshalb das Interaktionspotenzial generell gering ist.

Rifampicin ist allerdings nicht nur ein CYP-Enzym-, sondern auch ein starker UGT1A1-Induktor. Es ist deshalb mit einer Erniedrigung der Raltegravir-Plasmaspiegel zu rechnen. Ggf. ist eine Verdoppelung der Raltegravir-Dosis vorzunehmen. Die Kombination mit magensäurehemmenden Medikamenten kann zu einer erheblichen Erhöhung der AUC von Raltegravir (z. B. 312% unter Omeprazol) führen und sollte deshalb vermieden werden. Inhibitoren der UGT1A1 (z. B. Atazanavir) können die Raltegravir-Plasmaspiegel erhöhen. Bei Komedikation mit Midazolam ist keine Dosisanpassung notwendig.

Interaktionen mit dem CCR5-Inhibitor Maraviroc sind häufig, da die Substanz ein CYP3A4-Substrat ist. Bei Gabe von Rifampicin muss die Maraviroc-Dosierung auf 2 x 600 mg/d erhöht. Eine Komedikation mit Johanniskraut sollte unterbleiben, da mit einem deutlichen Abfall der Maraviroc-Konzentration zu rechnen ist. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Clarithromycin, Telithromycin, Ketoconazol oder Itraconazol ist die Maraviroc-Dosierung auf 2 x 150 mg/d zurück zu nehmen.

Keine Dosisanpassung ist erforderlich bei Komedikation mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim, Fluconazol, HCV-Therapeutika, Methadon, Buprenorphin, CSE-Inhibitoren, Ethinylestradiol oder Midazolam. Diese Empfehlungen beruhen allerdings mehr auf Annahmen als auf durchgeführten pharmakokinetischen Untersuchungen. Vorsicht ist also in jedem Fall angebracht.

Da in der antiviralen Therapie der HIV-Infektion kontinuierlich ausreichende Wirkspiegel der Medikamente notwendig sind, um die Entstehung von Resistenzmutationen des Virus zu verhindern, andererseits vielfältige Beeinflussungen dieser Wirkspiegel durch z. B. pharmakologische Interaktionen möglich sind, sind zusätzliche Instrumente zur Therapieüberwachung und -optimierung notwendig.

Eine Möglichkeit hierzu eröffnet das Therapeutische Drug Monitoring (TDM).

Literatur:

Aberg JA. Perspective: Drug-drug interactions with newer antiretroviral agents. *Top HIV Med* 2008; 16: 146-150

Antoniou T, Lin-in Tseng A. interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1598-1613

Dasgupta A, Okhuysen PC. Pharmacokinetic and other drug interactions in patients with AIDS. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 591-605

de Maat MMR, Ekhart GC, Huitema ADR, Koks CHW et al.. Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. *Clin Pharmacokinet* 2003;42: 223-282

Florida M, Giuliano M, Palmisano L, Vella S. Gender differences in the treatment of HIV-infection. *Pharmacol Res* 2008; 58: 173-182

Klinker H. Pharmakologische Interaktionen bei der antiretroviralen Therapie. *Arzneimitteltherapie* 2005; 23: 80-88

Piscitelli SC, Gallicano KD. Drug therapy: Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001; 344: 984-996

Robertson SM, Penzak SR, Pau A. drug interactions in the management of HIV infection: an update. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 2947-2963

Smith PF, DiCenzo R, Morse GD. Clinical pharmacokinetics of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 893-905

Warnke D, Barreto J, Temesgen Z. Antiretroviral Drugs. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1570-1579