

Medikamente für Reisende mit HIV/AIDS

Medikamenteninteraktionen unter einer HIV-Therapie

Leonie Meemken, Albrecht Stoehr, Andreas Plettenberg
 ifi – Institut für interdisziplinäre Medizin, Hamburg
 (Geschäftsführer: Prof. Dr. Andreas Plettenberg, Dr. Albrecht Stoehr)

Einige in der Reisemedizin häufig verwendete Medikamente sind problematisch für Patienten mit HIV/AIDS. Sie interagieren mit Medikamenten aus der HIV-Therapie. Im Folgenden werden diese Interaktionen vorgestellt und mögliche Alternativen aufgezeigt.

Antiretrovirale Arzneistoffe

Die antiretrovirale Therapie ist eine Kombination aus 3 oder mehr Substanzen, die aus 25 zugelassenen Medikamenten der 6 Wirkstoffklassen besteht (Abb. 1). Zu den Wirkstoffklassen gehören die nukleosidale reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), die nicht nukleosidale reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), die Proteasehemmer (PI), CCR5-Inhibitoren, Integrasehemmer und Fusionshemmer. Die Kombinierbarkeit der einzelnen Substanzen untereinander, das Nebenwirkungsprofil und die Resistenzlage des Patienten sind die Auswahlkriterien für eine wirkungsvolle Therapie. Sie ist effektiv, wenn die Anzahl der HI-Viren unter die Nachweisgrenze fällt und die Anzahl der CD4-Zellen ansteigt.

Die Kombinierbarkeit der antiretroviralen Medikamente wird unter anderem durch die Pharmakokinetik bestimmt, das heißt sowohl durch das Interaktionspotenzial der Medikamente untereinander als auch mit der Begleitmedikation. Im Vergleich zu anderen Indikationsklassen kommt dem Interaktionspotenzial der antiretroviralen Medikamente eine besondere Bedeutung zu, da es zu einer Vielzahl von verstärkten Nebenwirkungen oder zu Wirkungsverlusten führen kann.

Interaktionen treten insbesondere bei den Substanzklassen der PI und der NNRTI auf. Sie werden intensiv über das Cytochromsystem P450 (CYP P450) der Leber abgebaut. Neben dem Abbau beeinflussen sie auch Isoenzyme so, dass der Abbau von antiretroviralen Medikamenten (PI, NNRTI und CCR5-Inhibitoren) und Begleit-

Interaktionen in der HIV-Therapie finden größtenteils an den Isoenzymen des Cytochromsystems in der Leber statt. Etwa die Hälfte aller Medikamente wird über das Isoenzym CYP 3A4 abgebaut. Proteasehemmer (PI) inhibieren das Isoenzym CYP 3A4, nicht nukleosidale reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) induzieren das Enzym. Daraus ergeben sich vielseitige Interaktionen zwischen der Begleitmedikation und der antiretroviralen Therapie (ART).

Die Arzneistoffe Mefloquin, Chinin und Lumefantrin zur Malariaprophylaxe und -behandlung werden über CYP 3A4 metabolisiert. Ihr Abbau wird theoretisch von PI gehemmt beziehungsweise von NNRTI beschleunigt. Interaktionen fallen bei Mefloquin eher gering aus. Das Interaktionspotenzial von Chinin wird zurzeit evaluiert. Der Hersteller stuft Lumefantrin aufgrund fehlender Daten und theoretischen Überlegungen zu erhöhten Spiegeln unter PI als kontraindiziert ein. Für Atovaquon wird diskutiert, ob die Dosis unter Lopinavir/Ritonavir, Atazanavir und Efavirenz ausreichend ist.

Das Interaktionspotenzial der Antibiotika ist gering. Die meisten Antibiotika werden renal ausgeschieden. Antiretrovirale Substanzen, die hepatisch abgebaut werden, haben dagegen ein hohes Interaktionspotenzial. Interaktionen treten mit den Makrolidantibiotika auf: Clarithromycin ist mit Atazanavir aufgrund der QT-Prolongation kontraindiziert. Ansonsten sind für Clarithromycin und Erythromycin Spiegelschwankungen unter einem PI und NNRTI zu beachten. Für Clindamycin gibt es keine Daten. Azithromycin ist interaktionsarm.

medikamenten gehemmt beziehungsweise verstärkt wird. Damit verändern sie die Wirkung der Medikamente.

Bild: Fotolia, Fotograf: Andre Bonn



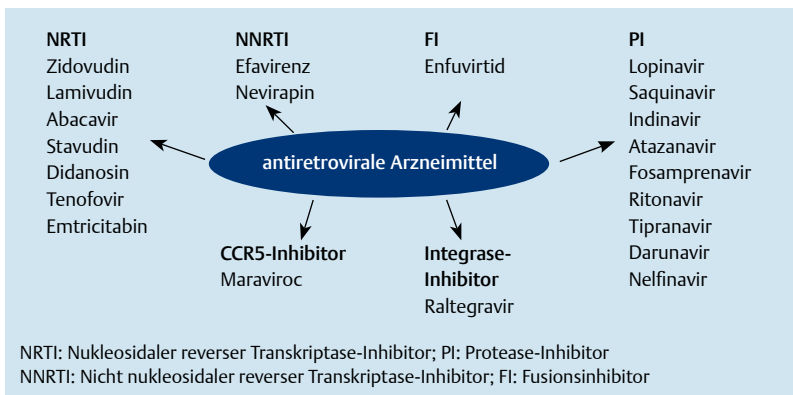


Abb. 1 Übersicht über die antiretroviralen Arzneimittel.

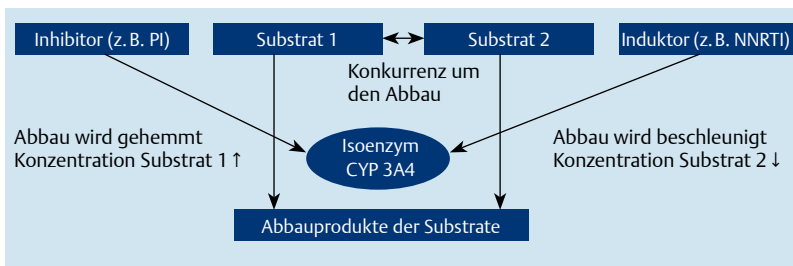


Abb. 2 Interaktionsmechanismus über das Cytochromsystem.

Allerdings beeinflussen auch einige Begleitmedikamente (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Ketoconazol) die Isoenzyme der Leber. Diese sollten vermieden werden: Sie können die Nebenwirkungen der ART verstärken oder die Wirksamkeit vermindern und erhöhen damit das Risiko von selektiven resistenten Virusstämmen. Werden Arzneimittel mit ähnlichem Nebenwirkungsprofil kombiniert, treten Nebenwirkungen aufgrund dieser pharmakodynamischen Wechselwirkungen verstärkt auf. Um das zu vermeiden, sind Arzneimittel mit unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen zu wählen. Auch das Interaktionspotenzial pflanzlicher Präparate und Drogen ist nicht zu unterschätzen.

Mechanismen von Wechselwirkungen

In der HIV-Therapie spielen die pharmakokinetischen Wechselwirkungen eine wesentliche Rolle. Auf dem Weg des Arzneistoffs durch den Körper können verschiedene Faktoren die Arzneistoffspiegel beeinflussen:

- Säureblocker (z. B. Antazida oder Protonenpumpenhemmer) verändern den pH-Wert. Das kann beispielsweise Auswirkungen auf die Löslichkeit von Arzneistoffen wie Atazanavir im Magen haben. Diese Kombination sollte deshalb vermieden werden.
- Die genetische Disposition der Transportermoleküle und die von verschiedenen Enzymen bestimmen die Intensität des Metabolismus im Körper. Das bedeutet: Der genetische Polymorphismus bestimmt, wie schnell Medikamente abgebaut werden. Das

kann für die Arzneimitteltherapie wichtig sein, denn eine fehlende oder reduzierte Enzymaktivität bedingt einen verlängerten Aufenthalt der Arzneistoffe im Körper und kann zu Nebenwirkungen führen [1].

- Außerdem beeinflussen die PI und NNRTI die Isoenzyme des CYP P450 in der Leber. Sie werden vor allem über die Isoenzyme CYP 3A4, 2D6, 2C19, 2C9, 2B6 abgebaut, können zusätzlich die Isoenzyme inhibieren oder induzieren und damit den Abbau anderer Arzneimittel über die Isoenzyme beeinflussen [2]. Dabei nehmen Arzneistoffe an den Isoenzymen die Funktion des Substrats, des Inhibitors und des Induktors ein.
- Substrate sind Arzneistoffe, die über die Isoenzyme abgebaut werden. Ihre Wirkspiegel hängen davon ab, ob sie mit weiteren Substraten um den Abbau über das Isoenzym konkurrieren oder sie von anderen Arzneistoffen an dem abbauenden Enzym inhibiert oder induziert werden.
- Inhibitoren sind Arzneistoffe, die Isoenzyme inaktivieren. Folglich kann der Metabolismus erst nach erneuter Synthese wieder aktiviert werden [2]. Dadurch wird der Abbau vieler Substrate gehemmt und deren Konzentration innerhalb von Minuten bis Stunden dosisabhängig je nach Halbwertszeit (HWZ) gesteigert. Dies kann vor allem bei längerer Einnahme und bei Arzneistoffen mit geringer therapeutischer Breite zu toxischen Arzneimittelwirkungen führen. Klinisch relevante CYP 3A4-Inhibitoren sind zum Beispiel die Makrolidantibiotika und die Azolanymykotika [2].
- Induktoren sind Arzneistoffe, die die Produktion von bestimmten Isoenzymen steigern und damit den Abbau von Substraten beschleunigen. Klinisch relevante Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut) beschleunigen den Abbau von PI-, NNRTI- sowie CCR5-Inhibitoren und bewirken unerwünschte subtherapeutische Spiegel. Die Gefahr der Resistenzentwicklung steigt. Das Interaktionsmaximum wird erst nach 1–2 Wochen erreicht. Die Interaktion hält noch Tage bis Wochen nach Absetzen des Medikaments an [2].

Wichtig ist, den bilateralen Effekt der Interaktion zu berücksichtigen: Die ART wirkt auf die Begleitmedikation und vice versa (Abb. 2).

Neben dem CYP P450, das für die erste Metabolisierungsphase zuständig ist, existieren konjugierende Enzyme (z. B. die Glucuronyltransferase UGT1A1), die in einer zweiten Metabolisierungsphase die Arzneistoffe in eine wasserlösliche Form umwandeln: In Phase I werden an die

unpolare Medikamentenmoleküle funktionale Gruppen wie -OH (Alkohole und Phenole) oder -SH (Thiole) eingebaut. In Phase II werden wasserlösliche Moleküle an die funktionalen Gruppen angehängt. Die Medikamente können nur über die Niere oder die Galle ausgeschieden werden.

Interaktionspotenzial der antiretroviralen Therapie

PI und NNRTI werden intensiv über das Isoenzym CYP 3A4 metabolisiert. PI können es zusätzlich hemmen. Dabei ist Ritonavir der stärkste CYP-3A4-Inhibitor. Er hemmt das Isoenzym CYP 3A4 so stark, dass bereits eine Minidosis Ritonavir die Wirkspiegel der PI (Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Saquinavir, Tipranavir) erhöht beziehungsweise die HWZ verlängert. Der Effekt, auch Boostern genannt, wird genutzt, um die Einnahmehäufigkeit der PI zu reduzieren.

Da das CYP 3A4 sowohl NNRTI, CCR5-Inhibitor als auch viele Begleitmedikamente abbaut, ist der Abbau dieser Medikamente gehemmt. Das kann vermehrt Nebenwirkungen auslösen. Das Ausmaß der Nebenwirkungen ist zu beobachten und gegebenenfalls die Dosis zu reduzieren beziehungsweise ein anderes Arzneimittel auszuwählen.

Die NNRTI (Efavirenz, Etravirin, Nevirapin) induzieren CYP 3A4, sodass Begleitmedikamente nach 10–14 Tagen schneller abgebaut werden und die Wirksamkeit der Begleitmedikamente vermindert ist. Eine Erhöhung der Dosis beziehungsweise ein Austausch der Begleitmedikation ist empfehlenswert [3].

Der CCR5-Inhibitor Maraviroc besitzt keine induzierenden oder inhibierenden Eigenschaften. Er wird jedoch auch über das Isoenzym CYP 3A4 abgebaut und ist daher den Effekten von CYP-3A4-Induktoren und -Inhibitoren ausgesetzt. Das bedeutet, dass die Maraviroc-Dosis unter einem geboosterten PI-Regime mit Ausnahme von Fosamprenavir und Tipranavir auf 2-mal tgl. 150 mg reduziert und unter Efavirenz auf 2-mal tgl. 600 mg erhöht werden muss [4]. Der Integrase-Inhibitor Raltegravir wird über das Enzym UGT1A1 abgebaut und tritt deshalb hauptsächlich mit UGT1A1-Inhibitoren (z.B. Atazanavir) in Wechselwirkung. Das Interaktionspotenzial von Raltegravir ist eher als gering einzustufen [4].

Die NRTI besitzen wenige Interaktionen. Hier sind vor allem die reduzierten Atazanavirspiegel unter Tenofovir zu beachten. Ritonavir als Booster ist in dieser Kombination notwendig. Ansonsten sind die sich addierenden Nebenwirkungen zu beachten. Mit Tenofovir sind nephrotoxische Medikamente, mit Zidovudin hämatotoxische und mit Didanosin und Stavu-

Tab. 1 Arzneimittel mit ähnlichem Nebenwirkungsprofil.

Knochenmarksuppression	Periphere Neuropathie	Pankreatitis	Nephrotoxizität	Hepatotoxizität
Amphotericin B	Didanosin	Cotrimoxazol	Acyclovir (IV, hohe Dosis)	Azithromycin
Cidofovir	Isoniazid	Didanosin	Adefovir	Clarithromycin
Cotrimoxazol	Linezolid	Lamivudin (bei Kindern)	Aminoglykosid	Delavirdin
zytotoxische Chemotherapie	Stavudin	Pentamidin	Amphotericin B	Efavirenz
Dapson	Zalcitabin	Ritonavir	Cidofovir	Fluconazol
Flucytosin		Stavudin	Foscarnet	Isoniazid
Ganciclovir		Zalcitabin	Indinavir	Itraconazol
Hydroxyurea			Pentamidin	Ketoconazol
Interferon- α			Tenofovir	Nevirapin
Linezolid				NRTIs
Peginterferon- α				Pis (vor allem Tipranavir)
Primaquine				Rifabutin
Pyrimethamin				Rifampin
Ribavirin				Voriconazol
Rifabutin				
Sulfadiazin				
Trimetrexat				
Valganciclovir				
Zidovudin				

mod. nach DHHS Department of Health and Human Services, Guidelines 2006

din neurotoxische Arzneistoffe zu vermeiden (Tab. 1).

Interaktionen mit Begleitmedikamenten

Aufgrund der Vielzahl von Medikamenten gibt es nicht für alle Kombinationen pharmakokinetische Studien (PK-Studien). Interaktionen werden deshalb neben PK-Studien über in-vitro-Studien abgeschätzt, die die Abbauege der Arzneimittel darlegen. Aus diesen Daten werden theoretische Überlegungen angestellt.

Malariatherapeutika

Um Interaktionen zwischen Malariamedikamenten und der ART zu beurteilen, bedarf es noch weiterer PK-Studien. In den letzten Jahren sind einige Studien gelaufen, aber es werden immer noch Interaktionspotenziale über in-vitro-Studien interpretiert und Empfehlungen zur Dosisanpassung fehlen. Mefloquin, Chinin, und Lumefantrin werden über das Isoenzym CYP 3A4 abgebaut, sodass theoretisch Spiegelschwankungen mit PI und NNRTI auftreten können. Interaktionen zwischen Mefloquin und der ART werden eher gering eingeschätzt. Das Interaktionspotenzial von Chinin mit PI beziehungsweise NNRTI wird zurzeit evaluiert. Wichtig ist, die Chininkonzentrationen nach den klinischen Parametern der AWMF-Leitlinien zu kontrollieren. Lumefantrin wird aufgrund von fehlenden Daten und theoretischen Überlegungen, dass Lumefantrinspiegel unter PI erhöht sind, von den Herstellern als kontraindiziert eingestuft. Für Atovaquon wird diskutiert, ob die Dosis unter



Bild: Fotolia, Fotograf: Schließer

Tab. 2 Interaktionen zwischen Malariatherapeutika und der antiretroviralen Therapie.

Antiretrovirale Therapie	Malariatherapeutikum	Interaktionen	Kommentar
NRTIs			
Zidovudin	Atovaquon	Zidovudin ↑ 35 ± 23 %	Zidovudin Toxizität überwachen
	Cotrimoxazol	Evtl. Hämatoxizität (Anämie)	Nebenwirkungen und Nierenfunktion überwachen, evtl. Dosisanpassung
	Amodiaquin, Cotrimoxazol, Sulfadoxin/Pyrimethamin	Agranulozytosen ↑; Sulfadoxin/Pyrimethamin: Blutdyskrasie ↑ (Agranulozytosen, megaloblastische Anämie, Thrombozytopenie)	Sulfadoxin/Pyrimethamin: Überwachung des Blutbilds
NNRTIs			
Efavirenz, Nevirapin	Chinin	Efavirenz: evtl. Chinin ↓; Nevirapin: Chinin ↓	Evtl. Dosis anpassen, Wirkung kontrollieren
	Lumefantrin	Evtl. Lumefantrin ↓	Vorsicht: engmaschige Überwachung
Efavirenz	Amodiaquin 600 mg / Artesunat 250 mg QD	Amodiaquin ↑ 114%, Desethylamodiaquin ↑ 302%: aktiver Metabolit	Kombination vermeiden; Studienabbruch aufgrund des Auftretens von Hepatotoxizität (Transaminasen ↑)
PIs			
Ritonavir, PI	Chinin	Evtl. Chinin ↑	Evtl. Dosisanpassung erforderlich; Nebenwirkungen überwachen
	Proguanil (Prodrug) (aktive Metabolit: Cycloguanil)	Proguanil ↑, Cycloguanil ↓; durch synergistischen Effekt der Kombination Proguanil + Atovaquon kann sinkender Cycloguanilspiegel teilweise ausgeglichen werden	Überwachen
PI	Artemether / Lumefantrin	theoretisch: Artemether ↑, Lumefantrin ↑; in vitro: PIs ↓	Vorsicht: inhibitorische und induktive Effekte; TDM der PI, auf Nebenwirkungen achten
Lopinavir / Ritonavir	Artemether / Lumefantrin 80 / 480 mg BID	Lumefantrin ↑ 193%; Lopinavir unverändert; Artemether: keine Daten	Signifikanter Lumefantrinanstieg; laut [18] günstig, da hohe Lumefantrinspiegel mit einem besseren Ansprechen der Malariatherapie korrelieren; vermutlich keine Dosisanpassung; abwarten auf PK-Profil von Artemether
Ritonavir	Mefloquin	Ritonavir ↓ 31%; Mefloquin unverändert	Vermutlich keine Dosisanpassung
Indinavir	Mefloquin	Keine signifikanten Interaktionen	Keine Dosisanpassung
Lopinavir / Ritonavir	Atovaquon	Atovaquon AUC 74% ↓	Wirksamkeit fraglich
Atazanavir / Ritonavir	Atovaquon	Atovaquon AUC 46% ↓	Wirksamkeit fraglich
Efavirenz	Atovaquon	Evtl. Atovaquon 75% ↓	Wirksamkeit fraglich
Ritonavir / Tipranavir	Amodiaquin	Theoretisch: Amodiaquin ↑	Keine Daten; auf Nebenwirkungen achten

NRTI: Nukleosidaler reverser Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; NNRTI: Nicht nukleosidaler reverser Transkriptase-Inhibitor
AUC: Plasmakonzentrationskurve; BID: 2-mal täglich; PK: Pharmakokinetische Studie; QD: 1-mal täglich; TDM: Therapeutic Drug Monitoring

Lopinavir/Ritonavir, Atazanavir/Ritonavir und Efavirenz erhöht werden muss (Tab. 2). Die ART selbst wird von den Malariatherapeutika nicht beeinflusst.

Chloroquin

Plasmodium-falciparum-Stämme sind weltweit gegen Chloroquin (Resorchin®) resistent. Chloroquin wird gut vertragen, kann aber konzentrationsabhängige Nebenwirkungen wie zum Beispiel Schwindel, Übelkeit und Diplopie auslösen. Die Hälfte des absorbierten Chloroquins wird renal ausgeschieden. Eine Reduktion der Dosis ist bei einer Niereninsuffizienz trotzdem meist nicht notwendig. Der andere Teil wird über die Leber ausgeschieden. Interaktionen mit der ART werden nicht beschrieben.

Es sollte darauf geachtet werden, dass Chloroquin nicht mit Antazida (z.B. Magnesium Trisilikat) und adsorbierenden Medikamenten (z.B. Kaolin) kombiniert wird. Denn durch Chelatbildung kann es zu reduzierten Chloroquinspiegeln kommen (-18,2% bzw. -28,6%).

Außerdem sollte Chloroquin nicht mit Substanzen kombiniert werden, die ebenfalls eine QT-Verlängerung auslösen können [5, 6].

Mefloquin

Mefloquin (Lariam®) wird zur Prophylaxe und Therapie der unkomplizierten Malaria tropica eingesetzt.

Es wird über das Isoenzym CYP 3A4 der Leber abgebaut. Da NNRTI dieses Enzym induzieren und PI das Enzym inhibieren, sind Spiegelschwankungen durch Mefloquin theoretisch möglich. Es gibt Interaktionsstudien mit Ritonavir, Nelfinavir und Indinavir. Alle zeigten keine klinisch relevanten Interaktionen mit Mefloquin [7–9]. Aber starke CYP-3A4-Induktoren wie Rifampicin senken die Plasmakonzentrationskurve (AUC) von Mefloquin um 68%. Die Kombination ist zu vermeiden. Und CYP-3A4-Inhibitoren wie Ketokonazol erhöhen die AUC um 79% [5]. Deshalb sollten bei CYP-3A4-Inhibitoren (PI) und CYP-3A4-Induktoren (NNRTI) auf die Wirksamkeit beziehungsweise auf Nebenwirkungen von Mefloquin geachtet werden. Nebenwirkungen, beispielsweise Übelkeit, Erbrechen, Depression, Angstzustand, Schwindel, Alpträume, Schlafstörung sowie Einschränkung der Feinmotorik, der räumlichen Orientierung und Aufmerksamkeit, treten dosisabhängig auf und können über die Einnahme hinaus anhalten. Treten psychische

Nebenwirkungen auf, ist Mefloquin ab- und nicht wieder einzusetzen.

Atovaquon/Proguanil

Atovaquon/Proguanil (Malarone®) ist zur Prophylaxe und Therapie der unkomplizierten Malaria tropica und gegen multiresistente Erregerstämme von Plasmodium falciparum geeignet. Der Arzneistoff erhöht den Zidovudinspiegel um 35%. Die klinische Relevanz ist unklar. Auf Nebenwirkungen durch Zidovudin sollte geachtet werden. In Kombination mit ART sank die AUC von Atovaquon unter Lopinavir/Ritonavir um 74%, unter Atazanavir/Ritonavir um 46% und unter Efavirenz um 75% im Vergleich zur Einnahme ohne ART ab. Gleichzeitig fielen die Proguanilspiegel um 38–43% [5, 7, 10–12]. Obwohl Atovaquon/Proguanil mit der ART nicht kontraindiziert ist, gibt es Bedenken, ob eine Prophylaxe mit diesem Medikament sinnvoll ist [5].

Chinin

Chinin wird bei der schweren, komplizierten Malaria tropica mit Doxycyclin oder Clindamycin eingesetzt. Es besitzt eine geringe therapeutische Breite. Mit PI steigen Chininspiegel an und mit NNRTI sinken sie ab. Es gibt 2 PK-Studien an Gesunden, die diesen Effekt bestätigen:

- Eine Einmaldosis Chinin 600mg stieg bei 10 Probanden unter Ritonavir (2-mal tgl. 200mg, „steady state“) fast 4-fach an: AUC +340% und C_{max} (maximale Plasmakonzentration) +284%. Die HWZ verlängerte sich von 11,15 auf 13,37 Stunden. Eine Dosisreduktion von Chinin unter Ritonavir wird empfohlen [13]. Für eine Dosisempfehlung wird eine weitere PK-Studie benötigt, die die übliche Ritonavirdosis von 2-mal tgl. 100mg oder 2-mal tgl. 200mg untersucht. Solange es diese Empfehlung nicht gibt, ist Ritonavir laut amerikanischer Datenbank Clinical Pharmacology mit Chinin kontraindiziert [6]. Mit anderen Proteasehemmern sollte Chinin mit Vorsicht eingesetzt, die Chinindosis reduziert oder das PI-Regime während der Chinintherapie abgesetzt werden. Erhöhte Chininspiegel können stark toxisch wirken. Eine engmaschige Überwachung von Chinin i. v. sollte ein EKG des QT-Intervalls beinhalten, da höhere Chininkonzentrationen mit Kardiotoxizität einhergehen können [14].
- In einer zweiten Studie wurde der Effekt von Nevirapin (2-mal tgl. 200mg, „steady-state“) als CYP-3A4-Induktor auf eine Einzeldosis Chinin 600mg untersucht: Die AUC fiel um 33%, die HWZ um 25% und die AUC des Chininmetaboliten stieg an [15]. Bis eine Empfehlung zur Anpassung der Chinindosis unter einem Nevirapinregime gefunden wird, sollte engmaschig auf die Effektivität von Chinin geachtet werden. Das gilt auch für Efavirenz und Etravirin

[16]. Rifampicin als starker CYP-3A4-Induktor sollte, wenn möglich, vermieden oder die Chinindosis erhöht werden, weil die Versagensrate einer Malariatherapie 5-fach höher lag als ohne Rifampicin [14].

Doxycyclin

Doxycyclin ist in Deutschland zur Malariaphylaxe nicht zugelassen, wird aber von der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) empfohlen. Da Wirksamkeit und Verträglichkeit durch zahlreiche Studien belegt ist, wird es im „off-label use“ verwendet. Doxycyclin ist kontraindiziert in einer Schwangerschaft. Interaktionen mit der ART sind eher unwahrscheinlich [1, 13]. In einer „open-label-Studie“ mit HIV-infizierten Patienten unter einer Standardtherapie mit Atazanavir, Lopinavir, Efavirenz und Nevirapin wurde Doxycyclin als Malariaphylaxe gegeben. Es wurden keine Spiegelschwankungen unter dieser ART beobachtet. Kein Patient infizierte sich mit Malaria. Dagegen sollte die Kombination mit Rifampicin vermieden werden, weil die Doxycyclin-Clearance unter Rifampicin um 130% erhöht war [14, 17].

Artemisininderivate

Artemisininderivate (Artemether, Artesunat, Dihydroartemisinin) werden nicht in der Prophylaxe eingesetzt, sondern in der Therapie mit anderen Malariamitteln als ACT („artemisinin-based combination therapy“). Artemisinin führt zu einer schnelleren Parasiten-Clearance als andere Medikamente. Eine Monotherapie ist wegen der kurzen HWZ von 1–3 Stunden und der dadurch möglichen Resistenzentwicklungen zu vermeiden. Im ersten Trimester einer Schwangerschaft sollte Artemisinin nicht eingenommen werden.

Artemether/Lumefantrin

Artemether/Lumefantrin (AL) (Riamet®, Coartem®) wird bei der Behandlung der unkomplizierten Malaria tropica aber auch gegen das multiresistente Plasmodium falciparum eingesetzt. Geboosterte PI hemmen theoretisch den AL-Abbau. Aufgrund dessen wird die Kombination von PI mit AL von den Herstellern als kontraindiziert eingestuft. Andere Autoren schätzen das Interaktionspotenzial eher gering ein:

- In einer Studie bei 10 Gesunden stiegen Lumefantrinspiegel unter Lopinavir um 193%. Die erhöhten Lumefantrinspiegel gingen aber nicht mit vermehrten Nebenwirkungen einher. Der in vitro gemessene induzierende Effekt von Artemether auf das Isoenzym CYP 3A4 und der damit verbundene beschleunigte Abbau von PI und NNRTI konnte nicht bestätigt werden [18]. Die Lopinavirspiegel veränderten sich unter Lopinavir (2-mal tgl. 400/100mg) kombiniert mit Artemether/Lumefantrin (2-mal tgl. 80/480mg) nicht [18].

Bild: istockphoto, Fotograf: S. Zabel



Tab. 3 Interaktionen zwischen Antibiotika und der antiretroviralen Therapie.

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PI		
Clarithromycin	Theoretisch: Clarithromycin ↑, PI ↑; Nebenwirkungen: z. B. Durchfall, metallischer Geschmack, QT-Verlängerung bei Atazanavir; Atazanavir, Tipranavir: Clarithromycin ↑; aktiver Clarithromycinmetabolit ↓; Tipranavir ↑ 66%	Theoretische Alternative: Azithromycin (Ausnahme: Nelfinavir); Dosisreduktion von Clarithromycin bei Leber- und Niereninsuffizienz; Atazanavir: Vermeiden oder 50% Dosisreduktion von Clarithromycin; Atazanavir, Tipranavir: Vermeiden bei H.-Influenzae-Infektionen, da aktiver Clarithromycinmetabolit überwiegend wirksam ist.
Erythromycin	Theoretisch: PI ↑, Erythromycin ↑	Theoretische Alternative: Azithromycin (Ausnahme: Nelfinavir)
NNRTIs		
Clarithromycin	Efavirenz, Etravirin: Clarithromycin ↓ 39%, Etravirin 42% ↑, Nevirapin ↑ 26%, Hautausschläge und Exantheme ↑	Nevirapin: Leberwerte überwachen; theoretische Alternative: Azithromycin [1]
Erythromycin	Theoretisch: Efavirenz, Nevirapin, Etravirin ↑	Theoretische Alternative: Azithromycin [1]
NRTIs		
Aminoglykoside	Tenofovir: Additive Nephrotoxizität	Vermeiden
Atovaquon	Zidovudin ↑ 35% ± 23%	Nebenwirkung von Zidovudin beobachten
Clarithromycin	Zidovudin ↓ 10–25%	Einnahme um 2–4 h versetzen; Wirksamkeit Zidovudin beobachten
Cotrimoxazol	Zidovudin: evtl. Hämatotoxizität ↑	Vermeiden
Dapson	Zidovudin: evtl. Hämatotoxizität ↑; Stavudin, Didanosin: Neuropathie ↑	Zidovudin, Stavudin, Didanosin: Vermeiden
Isoniazid	Stavudin, Didanosin: Neuropathie ↑	Didanosin: Vermeiden
Pentamidin (i. v.)	Stavudin, Didanosin: Pankreastoxizität ↑; Tenofovir: evtl. additive Nephrotoxizität	Didanosin, Stavudin: Vermeiden; Stavudin nach 1 Woche wieder einsetzen; Tenofovir: Kreatininkontrolle
CCR5-Inhibitor		
Clarithromycin	Theoretisch: Maraviroc ↑	Dosisreduktion: Maraviroc 150 mg 2 × tgl.

NRTI: Nukleosidaler reverser Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor;
NNRTI: Nicht nukleosidaler reverser Transkriptase-Inhibitor

- In einer zweiten Studie wurde der Effekt von Ketokonazol, einem CYP-3A4-Inhibitor, auf die Bioverfügbarkeit von AL untersucht. Die AUC von Artemether stieg um 131% und von Lumefantrin um 61% verglichen mit AL alleine. Da Lumefantrin theoretisch eine QT-Verlängerung verursachen kann, wurde in der Studie nach den Nebenwirkungen geschaut. Der Spiegelanstieg der beiden Arzneistoffe ging nicht mit einer steigenden Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen oder veränderten EKG-Parametern einher [19].

Um die Sicherheit der Kombination von PI und AL zu garantieren, laufen zurzeit Studien. Diskutiert wird, ob die Kombination von Lopinavir mit AL empfohlen werden kann oder ob auf weitere klinische Studien gewartet werden sollte [20]. Weiterhin ist der Effekt von NNRTI auf AL noch unklar. Ein Fallbericht beschreibt ansteigende Lumefantrinspiegel unter Nevirapin bei einer HIV-infizierten Patientin. Auch dieser Effekt wird zurzeit in Studien untersucht [21]. Da es bisher aber keine Berichte über schwere Toxizitäten gibt, stuft die Weltgesundheitsorganisation WHO Lumefantrin in ihren Leitlinien als gut verträglich ein [4, 20].

Interaktionen mit Antibiotika

Die meisten Antibiotika werden renal ausgeschieden, sodass Interaktionen mit der ART in vielen Fällen klinisch nicht relevant sind (Tab. 3). Zu beachten sind aber die Interaktionen zwischen den Makrolidantibiotika und der ART [22].

Makrolide

Clarithromycin wird über das Isoenzym CYP 3A4 abgebaut und hemmt zusätzlich dieses Enzym. Dies hat theoretisch zur Folge, dass sowohl die Plasmaspiegel von Clarithromycin als auch von dem kombinierten PI ansteigen und zu Nebenwirkungen beider Substanzen führen können. Eine Studie mit Ritonavir 3-mal tgl. 200 mg zeigte einen Anstieg der AUC von Clarithromycin um 77% und eine Verlängerung der HWZ von 5 auf 14 Stunden. Die AUC von Ritonavir stieg nur gering um 12,5% an [23].

Typische Nebenwirkungen von Clarithromycin sind gastrointestinal (z. B. Durchfall), aber auch ein metallischer Geschmack oder Störungen im ZNS. Laut Fachinformation ist es nur bei Atazanavir notwendig, Kombinationen mit der ART zu vermeiden beziehungsweise die Dosis von Clarithromycin um 50% zu reduzieren. Hier spielt auch eine mögliche QT-Verlängerung eine Rolle.

Weiter wird bei Atazanavir und Tipranavir darauf hingewiesen, dass bei einem gehemmten Abbau von Clarithromycin der aktive Clarithromycinmetabolit, der bei Infektionen mit *Haemophilus influenzae* wirkt, verlangsamt entsteht. Die Kombination ist bei dieser Indikation ebenfalls zu vermeiden. Bei den anderen PIs wird eine Dosisreduktion nur bei einer Leber- und Niereninsuffizienz beschrieben.

Alternativ kann Azithromycin in Kombination mit PI eingesetzt werden, denn Azithromycin wird nicht über das Isoenzym CYP 3A4 abgebaut. Ausnahme bildet Nelfinavir [24, 25].

Für Erythromycin gibt es keine PK-Studie. In einer Studie, die Patientenakten auswertete, wurde jedoch ein erhöhtes kardiales Risiko als Todesursache bei steigenden Erythromycinspiegeln unter CYP-3A4-Inhibitoren gefunden. Die Kombination von PI als starke CYP-3A4-Inhibitoren mit Erythromycin sollte daher eher vermieden und als Alternative Azithromycin eingesetzt werden [26].

Das gleiche gilt für die NNRTI. Aus pharmazeutischer Sicht ist hier ebenfalls Azithromycin das Makrolid der Wahl [14]. Efavirenz, Etravirin und Nevirapin senken die AUC von Clarithromycin um 31–39% [4]. Auch der Abbau von Erythromycin kann durch die NNRTI induziert werden. Für Clarithromycin bedeutet das, dass der aktive Metabolit vermehrt produziert wird und es zu erhöhten Leberwerten kommen kann.

Für Clindamycin gibt es keine Hinweise auf Abbauewege. In diversen Fachinformationen verschiedener Länder werden keine pharmakokinetischen Interaktionen beschrieben. In der Literatur gibt es 3 Fallbeispiele, die reduzierte Cyclosporinspiegel unter Clindamycin gemessen haben. In der Kombination wurde die Cyclosporindosis erhöht und nach Absetzen des Clindamycins die Cyclosporindosis wieder gesenkt. Eine Erklärung für diese Interaktion gibt es nicht. Da PI wie Cyclosporin auch über das Isoenzym CYP 3A4 abgebaut und über das P-Glycoprotein transportiert werden, ist Clindamycin mit Vorsicht in einem antiretroviralen Regime zu geben [27].

Diverse Antibiotika

Zu vermeiden sind die Kombinationen von NRTI mit Antibiotika, die ein ähnliches Wirkungsprofil besitzen:

- Tenofovir mit Antibiotika (z.B. Aminoglycoside oder Pentamidin): verstärkt Nephrotoxizität;
- Cotrimoxazol und Dapson mit Zidovudin: verstärkt Hämatotoxizität;
- Isoniazid und Dapson mit Didanosin und Stavudin: erhöht Risiko einer Neuropathie;
- Pentamidin mit Didanosin und Stavudin: erhöht Risiko einer Pankreastoxizität [4, 6, 14].

Tab. 4 Interaktionen zwischen Antihistaminika und der antiretroviralen Therapie.

Substanz	Interaktionen	Kommentar
PI		
Astemizol, Loratadin (>20 mg), Terfenadin	Theoretisch: Antihistaminika ↑ ; Risiko der QT-Verlängerung ↑	Vermeiden: Terfenadin, Astemizol; Vorsicht: Loratadin >20 mg; Theoretische Alternative: Cetirizin
NNRTI		
Astemizol, Loratadin (>20 mg), Terfenadin	Theoretisch: Antihistaminika ↓ ↑	Vermeiden: Terfenadin, Astemizol; Vorsicht: Loratadin >20 mg; Theoretische Alternative: Cetirizin
PI: Protease-Inhibitor; NNRTI: Nicht nukleosidaler reverser Transkriptase-Inhibitor		

Durchfallmedikamente und Medikamente gegen Reisekrankheit

Für Loperamid ist keine Dosisanpassung notwendig.

Metronidazol ist mit Tipranavirkapseln und den flüssigen Zubereitungen von Amprenavir beziehungsweise Lopinavir zu vermeiden. Die flüssige Zubereitung von Amprenavir enthält Propylenglycol, das mit Metronidazol interagiert. Die flüssige Zubereitung von Lopinavir und die Tipranavirkapseln enthalten Alkohol, der mit Metronidazol und Disulfiram ähnliche Reaktionen auslöst [6, 14].

Für Scopolamin werden keine Interaktionen mit der ART beschrieben [14].

Antihistaminika

Das Interaktionspotenzial zwischen der ART und den Antihistaminika (Fexofenadin, Cetirizin) ist gering (Tab. 4). Loratadin kann das QT-Intervall verlängern und sollte deshalb in Dosen bis 20 mg gegeben werden. Denn PI können die Spiegel von Loratadin erhöhen [28, 29].

Reiseberatung für Patienten mit HIV/AIDS

Interaktionen in der HIV-Therapie sind vielfältig und spielen sich größtenteils am Cytochromsystem P450 der Leber ab. Sie können Nebenwirkungen und virologisches Versagen auslösen. Da es noch unzureichende Interaktionsstudien zur Kombinierbarkeit von antiretroviralen Arzneimitteln und der Begleitmedikation gibt, ist teilweise auf theoretische Überlegungen zurückzugreifen.

Eine Überprüfung und Bewertung ist insbesondere bei HIV-Patienten notwendig, die neben der ART noch Begleitmedikamente bekommen. Zur Beurteilung ist es wichtig, dass eine vollständige Medikamentenanamnese inklusive aller Pflanzenextrakte und Partydrogen vorliegt. Starke CYP-3A4-Inhibitoren und -Induktoren sind zu vermeiden.

Für Überprüfungen stehen Datenbanken (z.B. www.HIVdruginteractions.com des Liverpooler Universitätskrankenhauses) zur Verfügung. Individuelle Auskünfte geben Hotlines für Interaktionen (z.B. www.ifi-interaktions-hotline.de).

Drugs for travelers with HIV/AIDS – Drug-drug interactions in HIV-therapy

The cytochrom system is a major place for drug metabolism. At its isoenzymes a large part of drug-drug interactions in HIV-therapy take place. Half of all drugs are metabolised via the isoenzym CYP 3A4 including Protease inhibitors (PI) and Non-Nucleosid-Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTI). PI inhibit the isoenzym CYP-3A4. Drug levels of all other drugs metabolised via CYP-3A4 are reduced and the risk of toxicity is increased. NNRTI induce CYP-3A4 and increase metabolism of co-medication. This may lead to subtherapeutic drug levels of co-medication. Antimalaria drugs like Mefloquine, Quinine and Lumefantrin are also metabolized via CYP 3A4. The literature does not report any clinically significant drug-drug interactions between Mefloquine and ART. Drug-drug interaction with Quinine and antiretroviral therapy (ART) are evaluated. Lumefantrin is contraindicated because of missing PK data and theoretical considerations about increased Lumefantrin levels with PI. Atovaquone is not contraindicated with ART but reduced Atovaquone levels with Efavirenz, Lopinavir/Ritonavir and Atazanavir/Ritonavir lead to a discussion for dose modification.

The potential of drug-drug interactions between ART and antibiotics is low. Most antibiotics are eliminated by the kidney. One exception is macrolide. Clarithromycin is contraindicated with Atazanavir concerning QT-prolongation. Fluctuation in drug levels of Clarithromycin and Erythromycin occur with PI and NNRTI. There are no data about drug-drug interactions of ART and Clindamycin. Azithromycin has a low potential of drug-drug interactions in HIV-therapy and is recommended.

Key words

HIV – drug-drug interactions – malaria drugs – antibiotics

Literatur

- 1 Piscitelli SP, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001; 344: 984–96
- 2 Haefeli WE. Individualisierte Arzneimitteltherapie. *Therapeutische Umschau* 2000; 57: 545–6
- 3 De Luca A, Gysling E. Zytochrome und ihre Bedeutung für Arzneimittelinteraktionen. In: *pharma-Kritik* Jg 20; 2001
- 4 DHHS Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of HIV-1 infected adults and adolescents. December 1, 2010
- 5 Parikh S, Lee MT, Aweeka FT. Antimalarial Agents. In: Piscitelli SC, Rodvold KA, Pai MP, eds. *Drug Interactions in Infectious Diseases*. 3. Aufl. Humana Press; 2011: 561–579
- 6 *Clinical Pharmacology Datenbank*, Stand 2011
- 7 Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS* 2005; 19: 995–1005
- 8 Khaliq Y, Gallicano K, Tisdale C et al. Pharmacokinetic interaction between mefloquine and ritonavir in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 591–600
- 9 Schippers EF, Hugen PW, Den Hartigh J et al. No drug-drug interaction between nelfinavir or indinavir and mefloquine in HIV-infected patients. *AIDS* 2000; 14: 2794–5
- 10 Lee BL, Täuber MG, Sadler B et al. Atovaquone inhibits the glucuronidation and increases the plasma concentrations of zidovudine. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 14–21
- 11 Soyinka JO, Onyeji CO. Alteration of pharmacokinetics of proguanil in healthy volunteers following concurrent administration of efavirenz. *Eur J Pharm Sci* 2010; 39: 213–8
- 12 Van Luin M, Van der Ende ME, Richter C et al. Lower atovaquone/proguanil concentrations in patients taking efavirenz, lopinavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir. *AIDS* 2010; 24: 1223–6
- 13 Soyinka JO, Onyeji CO, Omoruyi SI et al. Pharmacokinetic interactions between ritonavir and quinine in healthy volunteers following concurrent administration. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 262–70
- 14 Tseng A, General Hospital Toronto, www.tthhivclinic.ca/main/drugs_interact.html, Stand 2011
- 15 Soyinka JO, Onyeji CO, Omoruyi SI et al. Effects of concurrent administration of nevirapine on the disposition of quinine in healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61: 439–43
- 16 Le Bel J, Abgrall S, Laouenan C et al. Lack of pharmacokinetic interaction between doxycycline and protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV patients [abstract P_15]. 12th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Miami 2011
- 17 Pukrittayakamee S, Prakongpan S, Wanwimolruk S et al. Adverse effect of rifampin on quinine efficacy in uncomplicated *Falciparum* malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1509–13
- 18 German P, Parikh S, Lawrence J et al. Drug interaction between antimalarial drugs and lopinavir/ritonavir. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections CROI 2008, Boston, Abstract 132
- 19 Lefevre GP, Carpenter P, Souppart C et al. Pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of artemether-lumefantrine (Riamet) with concomitant administration of ketoconazole in healthy subjects. *Br J Clinical Pharmacol* 2002; 54: 485–92
- 20 Kredt T, Van der Walt JS, Mauff K et al. Nevirapine Increases Lumefantrine Exposure in HIV-infected subjects. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections CROI 2010, San Francisco, Abstract N-140
- 21 Flateau C, Le Loup G, Pialoux G. Consequences of HIV infection on malaria and therapeutic implications: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 541–56
- 22 Sagir A, Schmitt M, Dilger K et al. Inhibition of Cytochrome P450 3A: Relevant Drug Interactions in Gastroenterology. *Digestion* 2003; 68: 41–8
- 23 Quellet D, Hsu A, Granneman GR et al. Pharmacokinetic interaction between ritonavir and clarithromycin. *Pharmacol Ther* 1998; 64: 355–62
- 24 Michalets E. Update: Clinically Significant Cytochrome P-450 Drug Interaction. *Ann Pharmacother* 1998; 18: 84–112
- 25 Zhou SF, Xue CC, Yu XQ et al. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring *Ther Drug Monit* 2007; 29: 687–710
- 26 Kaplan EL. Oral erythromycin and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352: 301–4
- 27 Turnheer R, Laube I, Speich R. Possible interaction between clindamycin and cyclosporine. *BMJ* 1999; 319: 163
- 28 Pratt CM, Mason J, Russell T. Cardiovascular safety of fexofenadine HCL. *Am J Cardiol* 1999; 84: 278–9
- 29 Abernethy DR, Barbey JT, Franc J et al. Loratadine and terfenadine interaction with nefazodone: Both antihistamines are associated with QTc prolongation. *Clin pharmacol Ther* 2001; 69: 96–103

Korrespondenz

Leonie Meemken
ifi-Institut
Lohmühlenstr. 5
20099 Hamburg
Meemken@ifi-infektiologie.de

Autorenerklärung

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte für dieses Werk vorliegen.