

Pharmakologische Interaktionen bei der antiretroviralen Therapie

Hartwig Klinker

Zusammenfassung:

In der Behandlung der HIV-Infektion sind in den vergangenen 10 Jahren große Fortschritte erzielt worden. Derzeit stehen 21 Medikamente aus 4 Substanzklassen zur Verfügung, die zu einer drastischen Verminderung der HIV-Replikation führen. Standard ist eine kontinuierliche Kombinationstherapie mit meist drei – fünf Substanzen. Hierdurch kann in vielen Fällen eine Absenkung der HI-Viruslast unter die Nachweisgrenze erzielt werden, die in der Regel von einer Verbesserung der immunologischen Parameter gefolgt ist.

Gleichzeitig ist mit Zunahme der therapeutischen Möglichkeiten die Behandlung der HIV-Infektion allerdings auch sehr viel komplizierter geworden. Ein besonderes Problem stellen pharmakologische Interaktionen zwischen den HIV-Therapeutika selbst und auch zwischen diesen und anderweitigen Substanzen dar. Dies trifft insbesondere auf Nicht Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI) und Protease Inhibitoren (PI) zu, die intensiv am Cytochrom P450-System metabolisiert werden und daher ein großes Interaktionspotenzial haben.

Wegen der Vielzahl möglicher Interaktionen ist ein Rückgriff auf bestehende Datenbanken häufig von großem Nutzen. Ein Verfahren zur Überwachung von pharmakokinetischen Medikamenten-Interaktionen stellt das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) von NNRTI und PI dar, welches zunehmend Eingang in die Therapie-begleitende Diagnostik der HIV-Infektion findet.

Grundkenntnisse über mögliche Interaktionen sollte nicht nur der HIV-Schwerpunktarzt, sondern auch jeder Arzt, der auf anderen Fachgebieten medikamentöse Behandlungen durchführt, besitzen.

Die HIV-Infektion gehört zu den weltweit häufigsten Infektionserkrankungen. Nach Schätzungen von UNAids lebten Ende 2003 weltweit ca. 45 Millionen Menschen mit HIV/AIDS, von den 15 - 49 jährigen ist jeder 100ste betroffen. Ca. 4,8 Millionen Menschen haben sich im Jahre 2003 neu infiziert.

In Deutschland leben derzeit ca. 43.000 Menschen mit HIV/AIDS, die Anzahl der Neuinfektionen beträgt etwa 2.000 pro Jahr mit zuletzt gering ansteigender Tendenz.

Unbehandelt entwickelt sich im Verlaufe von 10-12 Jahren bei ca. 95% der Infizierten infolge einer HIV-induzierten T-Helfer-Lymphozyten-Depletion die Immunschwächekrankheit AIDS, die für viele Patienten nach wie vor tödlich endet.

Nachdem Mitte der 90er Jahre erkannt wurde, dass die Höhe der HI-Virus-Replikation entscheidend für den Abfall der T-Helferzellzahl ist und zugleich mehrere Substanzen entwickelt wurden, die in Kombination zu einer effektiven und anhaltenden Hemmung der HI-Virus-Replikation führen, haben sich die Behandlungsmöglichkeiten der HIV-Infektion in der westlichen Welt erheblich verbessert.

Bei vielen HIV-Infizierten ist heute durch die „Hochaktive Antiretrovirale Therapie“ (HAART) eine langfristige Absenkung der HI-Viruslast unter die Nachweisgrenze möglich, die in der Regel mit einer immunologischen Stabilisierung und sogar Restitution verbunden ist. Hierdurch ist es dort, wo ausreichende Ressourcen für diese sehr kostenintensive Therapie zur Verfügung stehen, zu einem dramatischen Rückgang der HIV-assoziierten Morbidität und Mortalität gekommen.

Mit der Zulassung neuer antiretroviral wirksamer Substanzen ist die Behandlung der HIV-Infektion jedoch nicht nur immer effizienter, sondern auch komplexer geworden. Derzeit sind in Deutschland 21 verschiedene Medikamente zugelassen. Die Behandlung ist nach heutigem Verständnis lebenslang durchzuführen und besteht grundsätzlich in der Einnahme einer Kombination von drei oder mehr unterschiedlichen Substanzen. Entsprechend ihres Wirkmechanismus werden vier verschiedene Medikamentenklassen unterschieden:

Fusionsinhibitoren (FI), Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)/ Nukleotidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NtRTI), Nicht Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und Protease-Inhibitoren.

Die Behandlungsstrategien für unterschiedliche klinische, virologische und immunologische Situationen werden regelmäßig in nationalen und internationalen Konsensuskonferenzen aktualisiert [28].

Die antiretrovirale Therapie stellt sowohl an die Patienten als auch an die behandelnden Ärzte hohe Anforderungen.

Zur Erzielung einer kontinuierlichen Suppression der HIV-Replikation, die für einen langfristigen Erfolg der Therapie von entscheidender Bedeutung ist, ist ein konstanter und ausreichend hoher Wirkspiegel der antiretroviralen Substanzen und damit die sehr regelmäßige Einnahme der Medikation erforderlich. Dies erfordert von den Patienten ein hohes Maß an Therapieadhärenz. Komplizierend liegt bei Patienten mit HIV-Infektion häufig eine Komorbidität in Form opportunistischer Infektionen und Tumore, Drogenabhängigkeit, psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen oder Leberfunktionsstörungen vor, die einerseits eine zusätzliche Medikation erfordert, andererseits die Behandlung weiter erschwert.

Die Wirkspiegel der einzelnen HIV-Therapeutika werden von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Dabei spielen angesichts der notwendigen Multimedikation pharmakologische Interaktionen eine besondere Rolle.

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. So kann z.B. die Verabreichung der gepufferten Didanosin-Tablette, die den pH-Wert des Magens anhebt, die Solubilisierung des Antimykotikums Ketoconazol behindern oder zu einer Komplexbildung mit Fluorochinolon-Antibiotika führen. Ein Einfluß der EC (enteric coated)-Formulierung von Didanosin auf die AUC (Area under curve als Maß für die Substanzexposition) von Ketoconazol, Ciprofloxacin oder Indinavir konnte dagegen ausgeschlossen werden [5].

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, 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 2C19
Clarithromycin	Codein	Diazepam
Cyclosporin	Haloperidol	Omeprazol
Dapson	Imipramin	Proguanil
Efavirenz	Methadon	
Erythromycin	Morphin	
Fentanyl	Paroxetin	
Midazolam	Propafenon	
Nifedipin	Tropisetron	
Östrogene		
Prednison		
Proteaseinhibitoren		
Sildenafil		
Tacrolimus		
CYP 2C9	CYP 1A2	CYP 2E1
Celecoxib	Coffein	Äthanol
Diclofenac	Theophyllin	Halothan
Tolbutamid		

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 (Grapefruitsaft)	III A4	Ritonavir	IA2
Nelfinavir	III A4		
Omeprazol	IIC19		
Paroxetin	IID6, IA2		
Ritonavir	III A4		
Saquinavir	III A4		

Tab. 2: Wichtige Cytochrom P-450-Inhibitoren und -Induktoren

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.

Medikamenten-Wechselwirkungen am Cytochrom P-450-System sind allerdings nicht ausschließlich unerwünscht, sie können, gerade im Rahmen einer HAART, auch therapeutisch genutzt werden.

So hat der Protease-Inhibitor Ritonavir seine Bedeutung heute weniger in seiner Wirkung als PI, sondern vor allem als ausgesprochener Cytochrom P450 - Inhibitor. Die Kombination von Ritonavir mit einem anderen PI führt daher zu einer teilweise erheblichen Konzentrationserhöhung und Halbwertszeit-Verlängerung des zweiten PI. Dies ist aus verschiedenen Gründen von Vorteil:

Zum einen steigt die bioverfügbare Substanzmenge des zweiten PI, was zu einer größeren Sicherheit bezüglich der antiretroviralen Wirksamkeit führt, zum anderen kann die Dosis des zweiten PI reduziert und das Einnahmeintervall verlängert werden. Hierdurch kommt es in vielen Fällen zu einer Verbesserung der Therapieadhärenz.

Der beschriebene Effekt („Boostereffekt“) kann bereits mit einer geringen Ritonavir-Dosis von 100 – 200 mg/d erzielt werden und wurde in zahlreichen Studien untersucht und positiv bewertet.

Die Boosterung mit Ritonavir hat sich mittlerweile zum Standard in der PI-Therapie entwickelt. Die geschilderten Zusammenhänge haben darüber hinaus zur Zulassung einer fixen PI-Kombination (Kaletra ® = Lopinavir 133 mg + Ritonavir 33 mg) geführt.

Veränderungen der Aktivität des Cytochrom P450 – Systems spielen nicht nur im Arzneimittelmetabolismus 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 CYP3A4-Inhibition in der intestinalen Mukosa zurückgeführt [14].

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 [23].

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. Der TT-Genotyp korrelierte bei 96 HIV-infizierten Patienten mit einem signifikant höheren CD-4-Zell – Anstieg (im Vergleich zum CT- oder CC-Allel) und einer deutlicheren Virussuppression nach 6 Monaten [10]. Diese Ergebnisse konnten von anderen Arbeitsgruppen allerdings bislang nicht betätigt werden.

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
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

FI = Fusions-Inhibitor

NRTI = Nukleosidischer Reverse Transkriptase-Inhibitor

NtRTI = Nukleotidischer Reverse Transkriptase-Inhibitor

NNRTI = Nicht Nukleosidischer Reverse Transkriptase-Inhibitor

* = Prodrugs, intrazelluläre Konzentration entscheidend

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

Fusionsinhibitoren (FI)

Als bislang einziger Fusions-Inhibitor ist Enfuvirtide unter dem Handelsnamen Fuzeon® zugelassen. Es handelt sich um ein semisynthetisches Peptidderivat (36 Aminosäuren) des gp41 Transmembranproteins. Aufgrund seiner Peptidstruktur muss die Substanz parenteral - üblich ist die zweimal tägliche subkutane Injektion - verabreicht werden.

Die Halbwertszeit ist mit ca. 4 Stunden eher kurz, die Proteinbindung mit ca. 97% hoch (Tab. 3). Bislang gibt es keinen Hinweis auf klinisch signifikante, pharmakokinetische Interaktionen zwischen Enfuvirtide und gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die von CYP450-Enzymen metabolisiert werden. Eine

Dosisanpassung in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen ist nicht notwendig.

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

Bei NRTI und NtRTI handelt es sich um Prodrugs, die zunächst intrazellulär phosphoryliert und damit in ihre eigentliche Wirkform überführt werden müssen. NRTI-Plasmaspiegel korrelieren daher nur unzureichend mit dem antiretroviralen Effekt.

Derzeit sind sieben Nukleosidanaloga für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen: Abacavir (ABC), Didanosin (DDI), Emtricitabin (FTC), Lamivudin (3TC), Stavudin (d4T), Zalcitabin (ddC) und Zidovudin (ZDV/AZT). Daneben sind in Deutschland zwei Präparate mit fixen Kombinationen auf dem Markt: Combivir[®] (AZT/3TC) und Trizivir[®] (AZT, 3TC, ABC).

Während Nukleosidanaloga intrazellulär in drei Phosphorylierungsschritten aktiviert werden müssen, besitzt das Nukleotidanalogen Tenofovir bereits einen Phosphorsäure-Rest und benötigt für seine Aktivierung daher nur zwei Phosphorylierungsschritte.

NRTI werden relativ gut intestinal resorbiert und erreichen eine Bioverfügbarkeit von 60 – 80%. Die Proteinbindung ist überwiegend sehr gering, die Halbwertszeit der einzelnen Substanzen deutlich unterschiedlich (Tab. 3). Bei geringer mikrosomaler Metabolisierung ist das Interaktionspotenzial gering. Die Ausscheidung erfolgt in erster Linie renal. Wechselwirkungen sind daher mit Substanzen möglich, die die renale Clearance oder die intrazelluläre Phosphorylierung beeinflussen.

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 [4]. Die Metabolisierung erfolgt unter wesentlicher Beteiligung des Cytochrom P450 Systems, weshalb es zu klinisch relevanten

Interaktionen mit PI und anderer Begleitmedikation kommen kann [26]. Die Halbwertszeiten der in Deutschland zugelassenen NNRTI Nevirapin (NVP) und Efavirenz (EFV) 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.

Wirkung	Generic (Kürzel)	Handelsname	Dosierung (mg/d)	Proteinbdg. (%)	T1/2 (h)	Nebenwirkung	Spitzenspiegel (ng/ml)	Talspiegel (ng/ml)
PI	Amprenavir (APV)	Agenerase®	2 x 600 + RTV 2 x 100	90	~ 7	Diarrhoe, Nausea, Exanthem	5.360	280
	Fosamprenavir (FAPV)	Telzir®	2 x 700 + RTV 2 x 100	90	~ 7		6.800	2.100
PI	Atazanavir (ATV)	Reyataz®	1 x 300 + RTV 2 x 100	87	> 12	Bilirubin ↑, Transaminasen ↑	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®/Fortovase®	2 x 1.000 + RTV 2 x 100	98	~ 4	Diarrhoe, Nausea	1.200	230

PI = Protease-Inhibitor

Tab. 4: Charakteristika von Protease-Inhibitoren

Protease-Inhibitoren (PI)

Die Einführung der Protease-Inhibitoren Mitte der neunziger Jahre hat der die antiretrovirale Therapie entscheidend verbessert.

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.

Derzeit sind acht verschiedene Protease-Inhibitoren zugelassen, wobei der gerade zugelassene PI Fosamprenavir (FAPV) lediglich einen Calcium-Phosphatester von Amprenavir (APV) und somit keine eigenständige Substanz darstellt. Die Bioverfügbarkeit von Fosamprenavir ist wesentlich besser als die von Amprenavir, was bedeutet, dass die Anzahl der einzunehmenden Tabletten erheblich verringert werden kann.

Ein weiterer, relativ neuer PI ist Atazanavir (ATV), wohingegen Saquinavir (SQV), Ritonavir (RTV), Nelfinavir (NFV), Indinavir (IDV) und Lopinavir (LPV) schon längere Zeit auf dem Markt sind. Ritonavir wird nur noch selten als einzelner PI eingesetzt, viel häufiger aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften in geringer Dosierung („baby dose“) als „Booster“ für andere PI. Kaletra[®] ist eine fixe Kombination zwischen Lopinavir als wirksamer Substanz und Ritonavir.

PI werden unzuverlässig und insgesamt in deutlich geringerem Ausmaß als NRTI und NNRTI resorbiert: ihre Bioverfügbarkeit liegt zwischen ca. 5 und 80%. Die Halbwertszeit ist relativ kurz (s. Tab. 4).

Protease-Inhibitoren werden intensiv durch Cytochrom P450 - Enzyme metabolisiert und unterliegen zahlreichen und z. T. gravierenden Interaktionen mit anderen Pharmaka und auch Nahrungsmittelbestandteilen. Charakteristisch ist eine große Varianz der Plasma-Konzentrationen. In der Regel ist die intraindividuelle Varianz der Plasma-Konzentrationen geringer als die interindividuelle Varianz [19].

PI-Plasmakonzentrationen korrelieren mit dem virustatischen Effekt und auch mit dem Nebenwirkungsprofil [8, 22, 24].

Kombinationen mehrerer PI, insbesondere unter Beteiligung von Ritonavir, werden zunehmend eingesetzt, um das Interaktionspotenzial therapeutisch zu nutzen.

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% [15], weshalb eine Dosisreduktion von 400 mg auf 250 mg Didanosin erfolgen sollte, um eine vermehrte Didanosin-Toxizität zu verhindern.

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 beiden in Deutschland zugelassenen NNRTI, Efavirenz und Nevirapin, sind Substrate von CYP3A4 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	Amprenavir	Lopinavir	Atazanavir
Nevirapin	SQV↓ 25% NVP ↔	RTV↓ 15% NVP ↔	IDV↓ 28% NVP ↔	NFV↑ 10% NVP↓ 10%	?	LPV↓ 55%	ATV↓ (?)
Efavirenz	SQV↓ 62% EFV↓ 12%	RTV↑ 18% EFV↓ 21%	IDV↓ 31%	NFV↑ 20%	APV↓ 36%	LPV↓ 40% EFV↔	ATV↓ 74% EFV↔

Tab. 5: Interaktionen zwischen NNRTI und PI

Efavirenz induziert oder inhibiert die Aktivität von CYP abhängig von der jeweiligen Begleitmedikation. Die Konzentrationen von Amprenavir, 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). Saquinavir sollte bei Kombination mit Efavirenz nur geboostert mit Ritonavir gegeben werden.

Bei einer Kombination von Efavirenz mit Nevirapin muss mit einer Verminderung der Efavirenz-Exposition um 22% gerechnet werden [27].

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). Die geringste Wahrscheinlichkeit für Interaktionen besteht noch für Saquinavir.

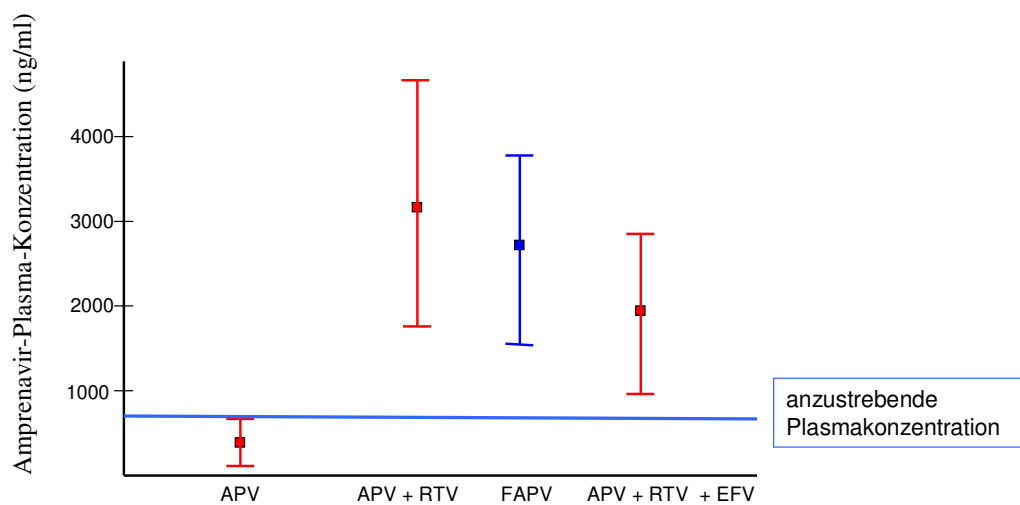
	Saquinavir	Ritonavir	Indinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Lopinavir	Atazanavir
SQV	▪	SQV↑ 2000% RTV↔	SQV↑ 400-700% IDV ↔	SQV ↑ 300-500% NFV↑ 20%	APV↓ 32%	SQV↑ (%?)	SQV↑ 449%
RTV	SQV↑ 2000% RTV↔	▪	IDV↑ 200-500%	NFV↑ 150% RTV↔	APV↑ 500%	LPV↑ (%?) (fixe Kombination)	ATV↑ 238%
IDV	SQV + 400-700% IDV ↔	IDV↑ 200-500%	▪	IDV↑ 50% NFV↑ 80%	APV↑ 33% IDV↓ 27%	LPV↑ (%?) IDV ↑ (%?)	Keine Komedikatio n indiziert
NFV	SQV↑ 300-500% NFV↑ 20%	NFV↑ 150% RTV↔	IDV↑ 50% NFV↑ 80%	▪	APV ↑ 150%	LPV↓ 27% NFV↑ 25%?	?
APV	APV↓ 32%	APV↑ 500%	APV↑ 33% IDV↓ 27%	APV ↑ 150%	▪	APV↑ (%?)	?
LPV	SQV↑ (%?)	LPV↑ (%?) (fixe Kombination)	LPV↑ (%?) IDV ↑ (%?)	?	APV↑ (%?)	▪	?
ATV	SQV↑ 449%	ATV↑ 238%	Keine Komedikatio n indiziert	?	?	?	▪

Tab. 6: Interaktionen zwischen Protease-Inhibitoren

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.

Ein Beispiel für die Vielfältigkeit pharmakologischer Interaktionen zwischen PI und NNRTI zeigt Abb. 1.



APV = Amprenavir 1.200 mg bid (n=7)
 APV + RTV = Amprenavir 600 mg bid + Ritonavir 200 mg bid (n=48)
 FAPV = Fosamprenavir 700mg bid + Ritonavir 100 mg bid (n=16)
 APV + RTV + EFV = Amprenavir 600 mg bid + Ritonavir 200 mg bid + Efavirenz 600 mg qd (n=8)

Abb. 1: Amprenavir-Plasmakonzentrationen bei Patienten unter Amprenavir-haltiger antiretroviraler Therapie (Medizinische Poliklinik, Universität Würzburg, Infektiologie)

Die Einnahme von Amprenavir in der vorgesehenen Dosierung von 2 x 1.200 mg/d (entsprechend 2 x 8 Kps.) führt häufig zu subtherapeutischen Plasmakonzentrationen, die durch eine Boosterung mit Ritonavir bei Einnahme einer insgesamt geringeren Tablettenzahl (APV 2 x 4 Kps. + RTV 2 x 2 Kps.) erheblich erhöht werden können. Geboostertes Fosamprenavir führt bei Einnahme einer noch deutlich geringeren Tablettenzahl (FAPV 2 x 1 + RTV 2 x 1) zu vergleichbaren Plasmakonzentrationen. Die zusätzliche Gabe von Efavirenz führt zu einer deutlichen, wenn auch nicht kritischen, Verminderung der APV-Konzentration.

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, ein in der Therapie der chronischen C-Hepatitis eingesetztes Guanosinanalogen, die Phosphorylierung von AZT und d4T herabsetzt [25]. Über die klinische Bedeutung dieser Beobachtung herrscht allerdings noch Unklarheit.

Hydroxyurea, ein seit langem bekanntes Chemotherapeutikum und Inhibitor der Ribonukleotid-Reduktase, kann hingegen über eine Verminderung von Deoxynukleosid-Triphosphaten zu einer Steigerung der Aktivität von Nukleosidanaloga führen. Dieser vermeintlich synergistische Effekt ist in verschiedenen klinischen Studien untersucht worden. Vor allem aus Gründen einer vermehrten Toxizität hat eine Kombination von Nukleosidanaloga mit Hydroxyurea jedoch keinen Eingang in Therapieempfehlungen finden können.

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 [9].

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.

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 [6, 7, 21] oder entsprechende pharmakologische Datenbanken notwendig. Für den Bereich der HIV-Therapie relevante Internetadressen sind Tab. 7 zu entnehmen.

www.hivatis.org
www.foodmedinteractions.com
www.hiv.net
www.hopkins-aids.edu
www.iapac.org
www.hiv-druginteractions.org
www.medscape.com
www.medicine.iupui.edu/flockhart
www.mhc.com/Cytochromes/
www.fachinfo.de
www.projinf.org/fs/drugin.html
www.hivpharmacology.com

Tab. 7: Internet-Adressen mit Informationen zu Medikamenteninteraktionen

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 [11]. 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 [20].

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.

Die Konzentrationen von Methadon werden von den einzelnen PI ebenfalls unterschiedlich beeinflusst. Erniedrigungen sind unter einer Komedikation mit RTV beschrieben, ebenso mit APV [3]. Hier kann es zu Entzugserscheinungen 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) [1]. 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 [12].

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, oralen Kontrazeptiva, CSE-Inhibitoren, Antiepileptika, Methadon, Pharmaka zur Therapie der erektilen Dysfunktion und Johanniskraut-haltigen Präparaten.

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).

Therapeutisches Drug Monitoring

Als Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) bezeichnet man die Messung der systemischen Wirkkonzentration eines Pharmakons und eine auf dieser Konzentrationsmessung beruhende Dosisanpassung einer Medikation.

Im Bereich der HIV-Therapie hat sich ein TDM von Protease-Inhibitoren und Nicht Nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren als hilfreich erwiesen (Übersicht unter [16]).

Plasmakonzentrationen von NRTI korrelieren unzureichend mit der virologischen Wirksamkeit, da sie erst intrazellulär in ihre wirksame Form überführt werden müssen. Eine direkte Beziehung des Erfolgs der antiretroviralen Therapie und der systemischen Wirkstoffmenge ist dagegen für PI und NNRTI belegt [13]. Andererseits besteht auch ein Zusammenhang zum Auftreten von toxischen Wirkungen. Daher ist unter klinischen Bedingungen eine Messung von NNRTI- und PI-Plasmakonzentrationen grundsätzlich sinnvoll, nicht jedoch ein TDM von NRTI.

Zum TDM von NNRTI und PI stehen vor allem HPLC-basierte Methoden zur Verfügung [17, 18].

Üblich ist die Bestimmung von „Talspiegeln“ (Blutentnahme am Ende eines Dosierungsintervalls, in der Regel also vor Einnahme der regulären Morgendosis). Ein TDM von NNRTI und PI sollte immer dann durchgeführt werden, wenn ein Risikoprofil für besonders niedrige oder besonders hohe Wirkstoffkonzentrationen besteht. Die wichtigsten Indikationen sind in Tab. 8 zusammengefasst.

Multimedikation/Komplexe Booster-Therapien
Intestinale Resorptionsstörungen
Fehlerhafte Medikamenteneinnahme/Ungenügende Therapieadhärenz
Erheblich unter- oder übergewichtige Patienten
V. a. ART-assoziierte Nebenwirkungen
Therapieversagen (DD: Resistenz)
Leberfunktionsstörungen
HAART bei Kindern
HAART in der Schwangerschaft
Once daily Regime
Einsatz neuer Substanzen, insbesondere solcher mit Interaktionspotenzial

Tab. 8: Indikationen für ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) im Rahmen der antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion

Eine besondere Bedeutung kommt einem TDM sicherlich bei der Evaluation pharmakologischer Interaktionen zu. Es sollte daher besonders bei der Integration neuer Substanzen in ein Therapieregime Bestandteil der Therapie-begleitenden Diagnostik sein.

Allerdings bestehen noch einige Limitationen bei der Interpretation von NNRTI- und PI-Plasmakonzentrationen.

Hier sind die erheblichen intraindividuellen Schwankungen der Plasmakonzentrationen trotz gleich bleibender Medikation [2], die noch nicht hinreichend definierten therapeutischen Bereiche und auch die Variation der Plasmaeiweiß-Bindung zu nennen.

Daher sind Dosisanpassungen aufgrund von Plasmakonzentrationsmessungen von PI und NNRTI noch mit Vorsicht durchzuführen.

Die Interpretation von Plasmakonzentrationen erfordert immer eine Gesamtbetrachtung des Krankheitsgeschehens, der Komedikation, der (mutmaßlichen) Compliance und der Resistenzsituation.

Es ist wird von großem Nutzen sein, das TDM in der antiretroviralen Therapie in Verbindung mit virologischen und klinischen Endpunkten in weiteren Studien zu untersuchen.

Literatur:

1. Antoniou T, Lin-in Tseng A. interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1598-1613.
2. Barry MG, Merry C, Lloyd J, Halifax K et al.. Variability in through plasma saquinavir concentrations in HIV patients: a case for therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 501-2.
3. Bart PA, Rizzardi PG, Gallant S, Golay KP et al.. Methadone blood concentrations are decreased by the administration of abacavir plus amprenavir. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 553-555.
4. Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, Decosterd LA et al.. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 73: 20-30.
5. Damle BD, Mummaneni V, Kaul S, Knupp C. Lack of effect of simultaneously administered didanosine encapsulated enteric bead formulation (Videx EC) on oral absorption of indinavir, ketoconazole, or ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46: 385-91.
6. Dasgupta A, Okhuysen PC. Pharmacokinetic and other drug interactions in patients with AIDS. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 591-605.
7. 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.
8. Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS.* 1999; 13: 473-8.

9. Dionisio D, Mininni S, Bartolozzi D, Esperti F et al.. Need for increased dose of warfarin in HIV patients taking nevirapine. *AIDS* 2001; 15: 277-278.
10. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ et al.. Response to antiretroviral treatment in HIV-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet* 2002; 359: 30-6.
11. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y et al.. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG study A5047. *AIDS* 2002; 16: 569-577.
12. Foster BC, Foster MS, Vandenhoeck S, Krantis A et al.. An in vitro evaluation of Human Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein Inhibition by Garlic. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2001; 4: 176-84.
13. Hoetelmans RM, Reijers MH, Weverling GJ, ten Kate RW et al.. The effect of plasma drug concentrations on HIV clearance rate during quadruple drug therapy. *AIDS* 1998;12: 111-15.
14. Hsu A, Granneman GR, Cao G, Carothers L et al.. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 453-464.
15. Kearney BP, Flaherty JF, Shah J. Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 595-612.
16. Klinker H, Langmann P. Therapeutisches Drug Monitoring in der HIV-Therapie. In: H. Jäger (Hrsg.): *AIDS und HIV-Infektionen. Handbuch und Atlas für Klinik und Praxis*. Ecomed Verlagsgesellschaft 1987ff (2003), II – 5.3, 1-18.
17. Langmann P, Klinker H, Schirmer D, Zilly M et al.. High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of HIV-1 protease inhibitors indinavir, saquinavir and ritonavir in plasma of patients during highly active antiretroviral therapy. *J Chromatogr B* 1999; 735: 41-50.

18. Langmann P, Schirmer D, V  th T, Zilly M, Klinker H. High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz in plasma of patients during highly active antiretroviral therapy. *J Chromatogr B* 2001; 755: 151-6.
19. Marzolini C, Buclin T, Decosterd LA, Biollaz J, Telenti A. Nelfinavir plasma levels under twice-daily and three-times-daily regimens: high interpatient and low inpatient variability. *Ther Drug Monit.* 2001; 23: 394-8.
20. Merry C, Barry MG, Ryan M, Zia JF et al.. Interaction of sildenafil and indinavir when co-administered to HIV-positive patients. *AIDS* 1999; 13: F101-F107.
21. Piscitelli SC, Gallicano KD. Drug therapy: interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001; 344: 984-996.
22. Reijers MH, Weigel HM, Hart AA, Ten Kate RW et al.. Toxicity and drug exposure in a quadruple drug regimen in HIV-1 infected patients participating in the ADAM study. *AIDS.* 2000; 14: 59-67.
23. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, Stein DS. In vivo effect of alpha(1)-acid glycoprotein on pharmacokinetics of amprenavir, a human immunodeficiency virus protease inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45: 852-6
24. Schapiro JM, Winters MA, Stewart F, Efron B et al.. The effect of high-dose saquinavir on viral load and CD4+ T-cell counts in HIV-infected patients. *Ann Intern Med.* 1996; 124: 1039-50
25. Sim SM, Hoggard PG, Sales SD, Phiboonbanakit D et al.. Effect of ribavirin on zidovudine efficacy and toxicity in vitro: a concentration-dependent interaction. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 20: 1661-7.
26. Smith PF, DiCenzo R, Morse GD. Clinical pharmacokinetics of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 893-905.

27. Veldkamp AI, Harris M, Montaner JSG, Moyle G et al.. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz and nevirapine when used in combination in Human Immunodeficiency Virus Type 1-infected persons. J Infect Dis 2001; 184: 37-42.

28. Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS, Saag MS et al.. Treatment for Adult HIV Infection. 2004 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2004; 292: 251-265.

Verfasser:

Prof. Dr. Hartwig Klinker

Medizinische Poliklinik der Universität

Standort Luitpoldkrankenhaus

Schwerpunkt Hepatologie/Infektiologie

Josef Schneider Str. 2

97080 Würzburg

E-mail: klinker_h@klinik.uni-wuerzburg.de