

Dr. Ralf Winzer¹, Priv. Doz. Peter Langmann², Prof. Hartwig Klinker¹

Interaktionen zwischen PIs und Säureblockern

Die bisherigen Erkenntnisse zu pharmakologischen Interaktionen zwischen PI und Säureblockern beruhen überwiegend auf unkontrollierten, oft retrospektiven Untersuchungen mit kleiner Fallzahl. Für einige Kombinationen wurden Interaktionen gefunden, welche die Effektivität der PI-Therapie (insbesondere bei ungeboosterter PI-Gabe) erheblich einschränken. Die Interaktionen beruhen überwiegend auf einer gestörten Resorption der PIs infolge des veränderten pH-Milieus im Magen, weniger auf Interaktionen am Arzneimittel-abbauenden Enzymsystem.

Für eine langfristige Effizienz einer HAART sind kontinuierlich ausreichend hohe Plasma-Konzentrationen der antiretroviralen Medikamente unabdingbar. Zu niedrige Konzentrationen erlauben eine zumindest intermittierend verstärkte Virusreplikation, die mit dem Risiko der Entwicklung von Resistenzmutationen einhergeht. Einen wesentlichen Risikofaktor für subtherapeutische Plasmakonzentrationen stellen pharmakologische Interaktionen der HIV-Therapeutika untereinander oder mit anderweitigen Pharmaka dar. Letzteren kommt eine stetig wachsende Bedeutung zu, da viele Patienten mit HIV-Infektion dank der großen Erfolge der HAART ein höheres Lebensalter erreichen, was allerdings – wie bei Nicht-HIV-Infizierten auch – mit dem Auftreten verschiedenster chronischer Erkrankungen und der Notwendigkeit langfristiger Pharmakotherapien verbunden ist. Besondere Aufmerksamkeit sollte daher möglichen Interaktionen zwischen HIV-Medikamenten und häufig eingesetzten Substanzklassen wie Antirheumatika, Antihypertensiva, Koronartherapeutika, Antidiabetika, Antidepressiva, Lipidsenkern, Immunsuppressiva, Magen-Darm-Therapeutika u. a. geschenkt werden.

Auf die Wirkspiegel kommt es an

Bei vielen HIV-Therapeutika, insbesondere Protease-Inhibitoren, hängt eine optimale Resorption als Grundvoraussetzung für die Erzielung ausreichend hoher Wirkspiegel von einer normalen Magenazidität ab. Ist diese durch Säureblocker herabgesetzt, ist mit negativen Auswirkungen auf die Effizienz einer HAART zu rechnen. Dieser Arzneimittel-Interaktion ist spätestens seit dem „Rote-Hand-Brief“ im Dezember 2004, der wegen einer ca. 80%igen Reduktion der

PI-Pharmakokinetik-Parameter vor einer Kombination von Atazanavir mit Omeprazol warnt, erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt worden. Im Folgenden sollen daher die aktuell verfügbaren Daten zu Interaktionen zwischen PIs und verschiedenen Säureblockern zusammengefasst werden.

Atazanavir (ATV)

Die aktive Substanz von Atazanavir (ATV) ist in Wasser schwer löslich (4-5 mg/ml), die Löslichkeit ist pH-Wert abhängig (maximale Löslichkeit: pH 1.9). Untersuchungen (Agarwala 2005) an 48 gesunden Probanden, die, nachdem sie

über 10 Tage 300/100 mg ATV/r erhielten, für weitere 10 Tage zusätzlich entweder 40 mg Omeprazol, 40 mg Omeprazol plus 225 ml eines Cola-Getränks oder zusätzlich 100 mg ATV plus 40 mg Omeprazol bekamen, zeigten, dass sich die ATV-Spiegel in Kombination mit Omeprazol um ca. 75% verminderten, was nicht durch Dosiserhöhung von ATV oder durch Ansäuerung des Mageninhaltes durch ein Cola-Getränk (pH = 2) überwunden werden konnte. Diese Daten führten zu einem „Rote-Hand-Brief“ (EMA 2004). Weitere Auswertungen dieser Studie ergaben, dass sich die Omeprazol-AUC um ca. 43% erhöhte, >

	Handelsname ^①	Wirkeintritt ^②	Wirkdauer ^③
Schleimhautprotektiva			
Sucralfat	Sucrabest, Sucraphil, Ulcogant	1 h	6 h
Antazida			
Aluminiumoxid Magnesiumoxid	Maalox	10 - 15 min	(>) 3 h
H2-Blocker			
Cimetidin	Cime, Gastroprotect, Tagamet	15 - 60 min	4 - 8 h
Famotidin	Fadul, Famo, Famoterdon, Pepdul	15 - 30 min	9 - 12 h
Nizatidin	Nizax	0,5 - 3 h	12 h
Ranitidin	Ranitic, Ranitidin, Sostril, Zantic	10 - 20 min	4 - 12 h
Protonenpumpenblocker			
Esomeprazol	Nexium	1 - 2 h	17 h
Lansoprazol	Agopton, Lanzor	2 h	> 24 h
Omeprazol	Antra, Omep, Omeprazol	1 - 2 h	> 24 h
Pantoprazol	Pantozol, Rifun	2,5 h	> 24 h
Rabeprazol	Pariet	2 - 5 h	9 - 12 h

^①willkürliche Auswahl, ^②bei oraler Einmalgabe, typischer Dosierung, ^③bei oraler Gabe, typischer Dosierung

Tab. 1: In Deutschland zugelassene Säureblocker im Vergleich

Die „Rote Liste 2005“ enthält insgesamt 44 verschiedene Antacida/Sucralfat-enthaltende Medikamente, 58 H2-Antagonisten-Präparate sowie 31 Protonenpumpen-Inhibitoren-haltige Medikamente.

was sich jedoch nicht als klinisch signifikant erwies. Bei 30 Patienten unter ATV-haltiger Therapie fanden sich in einer anderen Untersuchung die ATV-Spiegel bei 6 von 18 Patienten unter 300/100 ATV/r, die zusätzlich PPI (Omeprazol oder Rabeprazol) einnahmen, nicht signifikant unterschiedlich, während bei 2 von 4 Patienten, die wie die übrigen 12 Patienten ungeboostertes ATV (400 mg) erhielten, die Talspiegel unterhalb der Nachweisgrenze lagen (Abb. 1).

Um den Effekt von Famotidin (FAM) auf ATV nachzuweisen, wurden zwei Untersuchungen, eine mit ungeboostertem und eine mit geboostertem ATV in Kombination mit FAM (40 mg zweimal-täglich), an gesunden Probanden durchgeführt. In der ersten Studie erhielten jeweils 16 Probanden nach einer sechstägigen Vorphase mit 400 mg ATV über weitere sechs Tage 400 mg ATV plus FAM, 400 mg ATV plus FAM plus ein Cola-Getränk (225 mg), 400 mg ATV plus FAM (ATV wurde im Abstand von 10 h zur morgendlichen und 2 h zur abendlichen Dosis von FAM gegeben) oder 300/100 mg ATV/r plus FAM. Bezogen auf ungeboostertes ATV, führte die gleichzeitige Gabe von FAM zu verminderten ATV-Spiegeln (AUC: -41%, C_{min} : -42%), während die versetzte Gabe (10 h) vergleichbare ATV-Spiegel ergab. Die Gabe von Cola zeigte keinen Effekt. In der analog angelegten zweiten Studie erhielten jeweils 16 gesunde Probanden nach einer zehntägigen Vorphase mit 300/100 mg ATV/r für weitere zehn Tage 300/100 mg ATV/r plus FAM, 300/100

mg ATV/r plus FAM plus ein Cola-Getränk oder 400/100 mg ATV/r plus FAM. Bezogen auf 300/100 mg ATV/r, reduzierte FAM die ATV-AUC um 18% und die C_{min} um 28%, was durch Erhöhung der ATV-Dosis (400/100 mg ATV/r) überwunden werden konnte. Die zusätzliche Verabreichung eines Cola-Getränks war ohne Auswirkungen.

Zusammenfassend sollte ATV nicht in Kombination mit PPIs gegeben werden. Bei Kombination mit H2-Blockern ist Vorsicht geboten. Evtl. ist es sinnvoll, die H2-Antagonisten in 12-stündigem Abstand zu ATV zu verabreichen und die ATV Dosierung auf 400/100 mg ATV/r zu erhöhen.

Indinavir (IDV)

Bereits 1998 wiesen Burger et al. darauf hin, dass 4 von 9 Patienten, die Omeprazol (20 bis 40 mg/d) zusammen mit Indinavir (3 x 800 mg/d), welches ein saueres Milieu zur optimalen Löslichkeit vor Resorption benötigt, verglichen mit 15 weiteren Patienten niedrigere Indinavir-Plasmaspiegel aufwiesen. Bei einem Patienten konnten Proben vor und unter Omeprazol-Therapie verglichen werden, wobei Indinavirspiegel von 96 (vor) bzw. 38% (unter Omeprazol) der Referenzwerte erzielt wurden. Durch Steigerung der Indinavirdosis von 3 x 800 auf 3 x 1.000 mg erreichten zwei Patienten unter Omeprazol-Therapie wieder ausreichende Plasmaspiegel. In einer 2003 durchgeführten Cross-Over-Studie (Rublein 2003) erhielten 14 gesunde Probanden nach einer 7 Ta-

ge dauernden Vorphase mit 40 mg Omeprazol/Placebo eine Dosis Indinavir 800±200 mg Ritonavir, wobei sich bei Kombination von Omeprazol mit ungeboostertem Indinavir die AUC_{24h} um 46,7% und der C_{12h} um 55% verminderte, während in der geboosterten Gruppe sich die AUC_{24h} um 55% erhöhte und die C_{12h} unverändert blieb.

Zusammenfassend ist bei Kombination von IDV mit PPI größte Vorsicht geboten, IDV sollte in jedem Fall geboostert gegeben werden.

Fosamprenavir (FPV)

Fosamprenavir (FPV), ein Calcium-Phosphat-Ester-Prodrug von Amprenavir, wird bei Absorption schnell und nahezu vollständig zu Amprenavir (APV) hydrolysiert. Die Löslichkeit von FPV ist pH-Wert-abhängig, die maximale Löslichkeit liegt bei pH 3.3 mit reduzierter Löslichkeit bei höheren pH-Werten. Die in FPV vorhandene Phosphat-Gruppe kann mit den in Antazida enthaltenen Metall-Kationen reagieren und so die Löslichkeit und die Konversion von FPV zu APV beeinflussen. Untersuchungen an 26 gesunden Probanden, die in einer Cross-Over-Studie (Ford 2005) entweder 1.400 mg FPV, 1.400 mg FPV zusammen mit Antazida (2.700 mg Aluminiumoxid (entspricht einer Neutralisationskapazität von 210 mVal Salzsäure)) oder 1.400 mg FPV eine Stunde nach 300 mg Ranitidin erhielten, zeigten, dass sich bei gleichzeitiger Gabe mit Antazida die $APV-AUC_{24h}$ und der APV -Spitzenpiegel (C_{max}) um 18 bzw. 35% verminderten, während die Gabe von Ranitidin eine Verminderung der $APV-AUC_{24h}$ und des APV -Spitzenpiegels (C_{max}) um 30 bzw. 51% herbeiführte. Dagegen wurden die APV -Talspiegel zu Stunde 12 (C_{12h}) durch die Coadministration von Antazida bzw. Ranitidin nicht signifikant beeinflusst. Weitere Untersuchungen an 56 gesunden Probanden (Shelton 2005), die in einer Cross-Over-Studie nach einer einwöchigen Vorphase mit 20 mg Esomeprazol (ESO) entweder 700 mg FPV zweimal-täglich oder 700/100 mg FPV/r zweimal-täglich über 14 Tage unter gleichzeitiger Gabe von ESO, gefolgt von einer 14-tägigen alleinigen Gabe von entweder 700 mg FPV zweimal-täglich oder 700/100 mg FPV/r zweimal-täglich

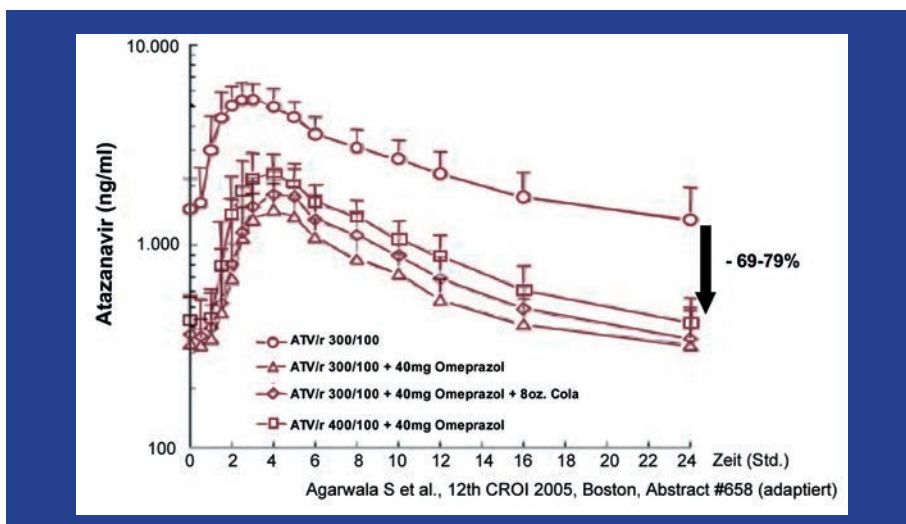


Abb. 1: Plasmakonzentrations-Zeitkurven für Atazanavir (geboostert) mit/ohne Omeprazol-Komedikation

(nach einer 21-28 d dauernden Auswaschphase), erhielten, zeigten keine signifikante Beeinflussung der APV-Spiegel (AUC , C_{max} und C_{min}) durch 20 mg Esomeprazol.

Zusammenfassend kann FPV zusammen mit Antacida ohne signifikante Verschlechterung der FPV-PK-Daten eingenommen werden, mit H2-Antagonisten ist Vorsicht geboten. Die FPV-Talspiegel scheinen jedoch nicht wesentlich beeinflusst zu werden. Eine Kombination von FPV mit dem PPI Esomeprazol ist möglich.

Lopinavir (LPV)

Lopinavir (LPV) ist eine nicht-ionische Verbindung, deren Löslichkeit im Magen nicht wesentlich von pH-Schwankungen abhängig ist. In einer Subanalyse der Studie M02-418 (Bertz 2004), welche die Wirksamkeit der einmal- versus zweimal-täglichen Gabe von 800/200 mg LPV/r in Kombination mit Tenofovir (TDF) und Emtricitabin (FTC) verglich, wurden die Plasmaspiegel ohne und mit Magensäure-reduzierenden Medikamenten gemessen. Zu Woche 4 zeigte sich im einmal-täglichen Arm bei 8 Patienten (davon 5 Patienten unter PPI-Therapie) verglichen mit 86 Patienten ohne Magensäure-reduzierende Medikamente kein signifikanter Unterschied in den LPV-Plasma-Konzentrationen, im zweimal-täglichen Arm fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Vergleich von 7 Patienten mit (davon fünf Patienten unter PPI-Therapie) und 45 Patienten ohne Magensäure-reduzierende Medikamente. Diese Befunde konnten im weiteren Verlauf bis Woche 48 bestätigt werden.

Zusammenfassend ergeben sich bislang keine Hinweise auf eine Interaktion von LPV mit PPI.

Ritonavir (Booster-Dosis)

Ritonavir (RTV) ist eine schwache Base, wobei die zwei vorhandenen ionisierbaren Untergruppen erst bei einem pH-Wert unter 3 dissoziieren. In der oben erwähnten Subanalyse von Bertz et al. fand sich ebenfalls zu Woche 4 kein signifikanter Unterschied der Ritonavir-Plasmaspiegel im Vergleich von 8 Patienten (davon 5 Patienten unter PPI-Therapie) mit 86 Patienten ohne Magensäure-reduzierende Medikamente bei

200 mg einmal-täglich bzw. von 7 Patienten mit (davon 5 Patienten unter PPI-Therapie) und 45 Patienten ohne Magensäure-reduzierende Medikamente bei 100 mg zweimal-täglich. Diese Befunde konnten im weiteren Verlauf ebenfalls bis Woche 48 bestätigt werden.

Bislang gibt es keine Hinweise auf eine Interaktion von RTV als Booster mit Magensäure-reduzierenden Medikamenten.

Saquinavir (INV)

Über die Interaktionen von Saquinavir (INV) und Magensäure-reduzierenden Medikamenten liegen bislang keine veröffentlichten Daten vor.

Nach der deutschen Fachinformation besteht kein Anhalt für signifikante Interaktionen mit Ranitidin.

Tipranavir (TPV)

Tipranavir (TPV) ist der erste nicht peptidische Protease-Inhibitor. Untersuchungen an 23 gesunden Probanden (van Heeswijk 2004) zeigten, dass bei gemeinsamer Einmalgabe von TPV/r (500/200 mg) mit Antazida (200 mg Aluminiumoxid, 400 mg Magnesiumhydroxid; Neutralisationskapazität von ca. 25 mVal Salzsäure) die Tipranavir-Plasmaspiegel (AUC_{12h} , C_{max} , C_{12h}) um 25 bis 29% gesenkt werden. Untersuchungen von Kombinationen mit anderen Magensäure-reduzierenden Medikamenten liegen bislang nicht vor.

Zusammenfassend ist bei Kombination von TPV mit Säureblockern Vorsicht geboten.

TMC114

TMC114 ist ein sich in der klinischen Prüfung (Phase IIb) befindender Protease Inhibitor, der mit Ritonavir geboostert eingesetzt werden soll. In einer Cross-Over-Studie (Sekar 2005) an 18 gesunden Probanden, die 400/100 mg TMC114/r zweimal-täglich allein, in Kombination mit 150 mg Ranitidin zweimal-täglich oder in Kombination mit 20 mg Omeprazol einmal-täglich über



Wissen Sie, welche Medikamente Ihr Patient noch einnimmt?

jeweils 4 Tage mit jeweils mindestens 7 Tagen Auswaschphase erhielten, zeigten keinen signifikanten Unterschied der TMC114-Spiegel (AUC_{12h} , C_{max} und C_{min}). Entsprechende Untersuchungen an Patienten mit HIV-Infektion liegen bislang nicht vor.

Bei gesunden Probanden zeigte sich keine Interaktion zwischen TMC114 und Rantidin bzw. Omeprazol.

Fazit

Aufgrund der spärlichen Datenlage können allgemeine Empfehlungen zur Kombinationsmöglichkeit von Proteasehemmern mit Säureblockern noch nicht gegeben werden. Generell ist bei der Kombination von Proteasehemmern mit Magensäure-reduzierenden Medikamenten, insbesondere Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI), die zu einer langfristigen pH-Wert-Absenkung im Magen führen, Vorsicht geboten. Einige Kombinationen verbieten sich. Hilfreich kann die konsequente Durchführung eines Therapeutischen Drug Monitoring von Proteasehemmern sein, da so zumindest schwerwiegende Interaktionen frühzeitig erkannt werden können.

¹Dr. Ralf Winzer, Prof. Dr. Hartwig Klinker
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Schwerpunkt Infektiologie
Klinikum der Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2 · 97080 Würzburg
winzer_r@klinik.uni-wuerzburg.de
klinker_h@klinik.uni-wuerzburg.de

²Priv. Doz. Dr. Peter Langmann
Deutsche Klinik für Diagnostik
Gastroenterologie/Infektiologie
Aukammallee 33 · 65191 Wiesbaden
langmann.gastro@dkg-wiesbaden.de