

HARTWIG KLINKER, WÜRZBURG

Interaktionen ART – Substitution – Drogen

Die gleichzeitige Einnahme/Gabe einer HAART und einer Opioid-Agonisten-Therapie (OAT) bei drogensüchtigen HIV-Infizierten stellt besondere Anforderungen an den Patienten und den Behandler. Neben der Therapieadhärenz und der hohen Prävalenz von chronischen Lebererkrankungen spielen pharmakologische Wechselwirkungen zwischen den eingesetzten Medikamenten eine wichtige Rolle.

URSACHE UND RELEVANZ

Pharmakologische Interaktionen resultieren in erster Linie aus der Konkurrenz zweier oder mehrerer Substanzen um das abbauende Enzymsystem oder einer Induktion bzw. Inhibition desselben. Eine

zentrale Bedeutung hat in diesem Zusammenhang das Cytochrom P450-System (CYP) in den Lebermikrosomen und der Darmmukosa-Zelle. Daneben spielt das P-Glykoprotein, ein als Efflux-Pumpe funktionierendes Membran-Transport-

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

METABOLISMUS

Pharmakokinetische Interaktionen können grundsätzlich die Absorption, die Verteilung, den Metabolismus und die Elimination von Pharmaka betreffen. Am bedeutendsten sind

Interaktionen am metabolisierenden Enzymsystem. Die wichtigsten am Metabolismus der ART und der OAT beteiligten Enzyme sind in Tabelle 1 aufgeführt.

NUKLEOSIDISCHE REVERSE TRANSKRIPTASE INHIBITOREN (NRTI)

Die in der ART eingesetzten NRTI Abacavir, Azidothymidin, Didanosin, Emetricitabin, Lamivudin, Stavudin und Tenofovir werden weder nennenswert am Cytochrom P450-System metabolisiert noch induzieren oder inhibieren sie die CYP-Enzyme. Es ist deshalb bei Kombination mit diesen Substanzen nicht mit relevanten Wechselwirkungen zu rechnen.

NICHT NUKLEOSIDISCHE REVERSE TRANSKRIPTASE INHIBITOREN (NNRTI)

Die in Deutschland seit längerer Zeit zugelassenen NNRTI Nevirapin und Efavirenz werden intensiv am Cytochrom-System verstoffwechselt. Beide Substanzen wirken darüber hinaus überwiegend induzierend auf das Enzymsystem und können so zu einem schnelleren Abbau einer ebenfalls CYP-abhängigen Begleitmedikation führen. Das seit kurzem zugelassene Etravirin ist Substrat und ein schwacher Induktor von CYP3A4 sowie Substrat und ein schwacher Inhibitor von CYP2C9 und CYP2C19.

PROTEASE-INHIBITOREN (PI)

Die derzeit verfügbaren PI *Atazanavir*, *Darunavir*, *Fosamprenavir*, *Indinavir*, *Lopinavir*, *Ritonavir*, *Saquinavir* und *Tipranavir* unterliegen einem besonders ausgeprägten CYP-Metabolismus und sind außerdem in unterschiedlichem Ausmaß P-Glykoprotein-Substrate. Am CYP-System wirken sie vor allem inhibierend, an einigen Isoenzymen aber auch induzierend. Daher sind Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten in dieser Substanzklasse besonders häufig. Jeder PI hat sein eigenes Profil bezüglich seines CYP-Metabolismus und seiner CYP-inhibierenden oder -induzierenden Eigenschaften.

Substanz	Kürzel	Metabolismus
Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren	NRTI	
Abacavir, Azidothymidin, Didanosin, Emetricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovir	ABC, AZT, DDI, FTC, 3TC, D4T, TDF	Glucuronidierung, renale Elimination, unwesentliche Beteiligung mikrosomaler Enzyme
Nicht Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren	NNRTI	
Efavirenz	EFV	CYP3A4, CYP2B6
Nevirapin	NVP	CYP3A4, CYP2B6, CYP2D6
Etravirin	ETV	CYP3A4, CYP2C
Protease-Inhibitoren	PI	
Atazanavir	ATV	CYP3A4
Darunavir	DRV	CYP3A4
Fosamprenavir	FPV	CYP3A4
Indinavir	IDV	CYP3A4
Lopinavir	LPV	CYP3A4
Saquinavir	SQV	CYP3A4
Ritonavir	RTV	CYP3A4, CYP2D6
Tipranavir	TPV	CYP3A4
Fusions-Inhibitoren	FI	
Enfuvirtide		Desaminierung
CCR5-Korezeptor-Inhibitoren	CCR5-I	
Maraviroc		CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6
Integrase-Inhibitoren	II	
Raltegravir		Glucuronidierung (UGT1A1)
Opioid-Agonisten		
Methadon		CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6
Buprenorphin	BUP	CYP3A4

Tab. 1: Metabolismus von Opioid-Agonisten und antiretroviralen Substanzen

FUSIONS-INHIBITOREN (FI)

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

CCR5-KOREZEPTOR-INHIBITOREN (CCR5-I)

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

INTEGRASE-INHIBITOREN (II)

Raltegravir wird nicht am CYP-System metabolisiert und führt weder zu einer Induktion von CYP3A4 noch zu einer Inhibition der wichtigsten Cytochrom P450-Isoenzyme. *Raltegravir* wird hauptsächlich über die Glucuronosyltransferase 1A1 zum *Raltegravir*-Glucuronid abgebaut.

OPIOID-AGONISTEN

Methadon hat eine lange Halbwertszeit von 24-36 Stunden, ein steady-state wird nach ca. 3-5 Tagen erreicht. *Methadon* wird rasch resorbiert, unterliegt dann allerdings einem erheblichen first-pass Metabolismus, was zu variablen Plasmakonzentrationen der Substanz führt. *Methadon* wird am mikrosomalen CYP-System der Leber intensiv, mit einer erheblichen interindividuellen Variation (!) metabolisiert. Daher können pharmakologische Interaktionen zu interindividuell unterschiedlichen Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen und zu differenten klinischen Effekten bei Patienten mit identischer Komedikation führen.

Buprenorphin (BUP) unterliegt in erster Linie einer N-Dealkylierung zu Norbuprenorphin, welches selbst keine pharmakologische Aktivität besitzt. Diese erfolgt vorwiegend (ca. 65%) am CYP3A4, daneben am CYP 2C8 (ca. 30%). *Buprenorphin* und *Norbuprenorphin* wirken in vitro

als Inhibitoren von CYP3A4 und auch CYP2D6 (Zhang et al. 2003).

INTERAKTIONEN METHADON

Interaktionen von *Methadon* mit einigen NRTI sind zwar beschrieben, die Ergebnisse aber zum Teil widersprüchlich, klinisch sind sie offensichtlich nicht relevant. Eine Kombination von *Methadon* mit *Enfurvitid* oder *Raltegravir* sollte ebenfalls keine Rolle spielen, hier liegen jedoch noch sehr wenige Daten vor.

Die Interaktionen von *Methadon* mit den beiden NNRTI *Efavirenz* und *Nevirapin* sind dagegen sowohl aus pharmakologischen Studien als auch zahlreichen klinischen Beobachtungen bekannt. Es kommt zu einer Verminderung der *Methadon*-AUC bis ca. 50%. Hier ist mit einer erheblichen Wirkungsabschwächung von *Methadon* mit der möglichen Folge des Auftretens von Entzugserscheinungen zu rechnen. Diese können sich bereits nach wenigen Tagen einstellen. Oft werden *Methadon*-Dosissteigerungen zwischen 25% und 50% notwendig.

Die Interaktionen zwischen *Etravirin* und *Methadon* sind geringfügig und erfordern keine Dosisanpassung.

Protease-Inhibitoren können je nach Substanz zu einer, meistens aber eher geringgradigen, Wirkungsabschwächung oder auch Wirkungsverstärkung von *Methadon* führen. Die mit einem *Methadon*-Exzess assoziierten Symptome entwickeln sich typischerweise eher langsam über 10-20 Tage. Pharmakologische Wechselwirkungen mit dem CCR5-Inhibitor *Maraviroc* sind denkbar, die Datenlage ist allerdings noch gering. Interaktionen mit *Methadon* und *Buprenorphin* sind bislang nicht untersucht, gemäß der Fachinformation von *Celsentri®* (*Maraviroc*) können sowohl *Methadon* als auch *Buprenorphin* ohne Dosisanpassung gegeben werden.

INTERAKTIONEN BUPRENORPHIN

Die geschilderten Wechselwirkungen gelten prinzipiell in gleicher Weise auch für eine

Komedikation mit *Buprenorphin*, sind hier insgesamt aber weniger stark ausgeprägt als bei *Methadon*. Insbesondere scheinen hier trotz nachweisbarer pharmakologischer Interaktionen mit Reduktion der *Buprenorphin*-Spiegel seltener klinische Entzugserscheinungen aufzutreten.

Ein signifikanter Anstieg der BUP-AUC wurde unter Therapie mit dem Protease-Inhibitor *Ritonavir* beobachtet, ohne dass klinische Symptome einer BUP-Überdosierung zu beobachten waren. Die Fix-Kombination *Lopinavir/Ritonavir* veränderte die BUP-Pharmakokinetik dagegen wesentlich. BUP selbst hatte keinen erkennbaren Einfluss auf die PI-Plasmakonzentrationen.

Der PI *Atazanavir* führt sowohl ungeboostert als auch geboostert mit *Ritonavir* zu einem signifikanten Anstieg der minimalen und maximalen BUP-Konzentration, ebenso der BUP-AUC. Einige der Studienpatienten zeigten unter dieser Komedikation deutlich verstärkte Sedierungseffekte. Eine Dosisreduktion von BUP sollte deshalb erwogen werden.

Wesentliche pharmakologische Auswirkungen einer *Methadon*- oder *Buprenorphin*-Medikation auf die ART sind nicht beschrieben, können aber auch nicht ausgeschlossen werden. Die derzeitigen Kenntnisse über pharmakologische Interaktionen zwischen antiretroviralen Substanzen und den Opioid-Agonisten *Methadon* und *Buprenorphin* sind in Tabelle 2 (Seite 21) zusammengefasst.

INTERAKTIONEN SONSTIGE SUBSTANZEN

Benzodiazepine gehören zu den am häufigsten rezeptierten Medikamenten, daneben wird vielfach ein Abusus mit diesen Substanzen betrieben. Einige *Benzodiazepine* (z.B. *Alprazolam*, *Clonazepam*, *Midazolam*, *Triazolam*) unterliegen einem CYP3A4-Metabolismus und besitzen daher ein Interaktionspotenzial mit anderen CYP3A4-Substraten, insbesondere Protease-Inhibitoren. Derartige Interaktionen mit der klinischen Konsequenz einer erheblich >

verstärkten Benzodiazepinwirkung sind gut dokumentiert und müssen unbedingt beachtet werden. Alternativ ist ein Einsatz von z.B. Lorazepam, Temazepam oder Zolpidem möglich, da diese Substanzen nicht am CYP3A4 metabolisiert werden. Ecstasy (3,4-Methylenedioxy-N-methamphetamin, MDMA) wird wesentlich am Cytochrom P450-Isoenzym 2D6 metabolisiert. Kasuistisch ist eine ausgeprägt verstärkte Toxizität von MDMA bei HIV-Patienten unter einer Ritonavir-haltigen HAART. Heroin (Diamorphin/Diacetylmorphin/DAM) wird im Organismus zu Morphin abgebaut. Die Glucuronidierung von Morphin zu der aktiven Form Morphin-6-Glucuronid kann durch Ritonavir induziert werden. Klinisch relevante Interaktionen sind bislang allerdings nicht beschrieben. Die Elimination von Kokain erfolgt unter Mitbeteiligung von CYP3A4, weshalb Interaktionen mit einer gleichzeitig verabreichten HAART denkbar sind. Zu möglichen Interaktionen zwischen Marijuana und antiretroviralen Substanzen liegen nur sehr spärliche Daten vor, die insgesamt keine Hinweise auf relevante Interaktionen ergeben. ■

FAZIT

Patienten mit HIV-Infektion, die im Rahmen einer langfristigen Drogenersatzbehandlung antiretroviral behandelt werden, sind insbesondere in der Anfangszeit einer Kombinationsbehandlung engmaschig in Bezug auf Symptome eines Entzugs, aber auch einer Intoxikation hin zu beobachten. Die Patienten sollten vor Beginn einer entsprechenden Kombination auf das mögliche Auftreten solcher Symptome hingewiesen werden. Gegebenenfalls muss die Dosis schrittweise angepasst werden. Die Kombination von Methadon mit den NNRTI Nevirapin oder Efavirenz sollte vermieden werden. Falls dies nicht möglich ist, ist eine besonders engmaschige Überwachung notwendig. Besondere Vorsicht ist immer dann geboten, wenn neue Kombinationspartner in die ART eingeführt werden, zu denen noch wenige pharmakokinetische Daten zu möglichen Interaktionen vorliegen. Das Instrument des Therapeutischen Drug Monitoring, sowohl bezüglich der Substitutionstherapie als auch der HAART, könnte geeignet sein, Interaktionen frühzeitig zu erkennen und sollte deshalb großzügig eingesetzt werden.

ART-Substanz	Effekt auf Methadon	Effekt auf BUP	Effekt auf ART-Substanz	Kommentar
NRTI				
Abacavir	Clearance	n. u.	C _{max} ↓	Ursache?, keine klinische Relevanz
Azidothymidin	∅	∅	AUC ↑ 40%	Evtl. erhöhte AZT-Toxizität
Didanosin	∅	n. u.	AUC ↓ 37%	Eher keine klinische Relevanz
Emcitricitabin	n. u.	n. u.	n. u.	
Lamivudin	∅	n. u.	n. u.	
Stavudin	∅	n. u.	AUC ↓ 23%	Keine klinische Relevanz
Tenofovir	∅	n. u.	n. u.	
NNRTI				
Efavirenz	AUC ↓ 57%	AUC ↓ 50%	n. u.	Methadon: Oft Entzugssymptome, Dosiserhöhung notwendig BUP: Entzugssymptome selten
Nevirapin	AUC ↓ 46%	n. u.	∅	Methadon: Oft Entzugssymptome, Dosiserhöhung notwendig
Etravirin	AUC ↑ 8% C _{min} ↑ 12%	n. u.	∅	Keine klinische Relevanz
PI				
Atazanavir	∅	AUC ↑ signifikant	n. u.	BUP: Überdosierungserscheinungen möglich, ggf. BUP-Dosierung ↓
Darunavir	Methadon-Konz. ↓ 16%	n. u.	n. u.	Keine klinische Relevanz
Fosamprenavir	n. u.	n. u.	n. u.	
Indinavir	Widersprüchliche Daten	n. u.	C _{max} ↓ 16-28%	Eher keine klinische Relevanz
Lopinavir	Methadon-Konz. ↓ 40%	Kein signifikanter Effekt	n. u.	Methadon: Entzugssymptome möglich, ggf. Dosiserhöhung
Saquinavir	AUC ↓ 20-32%	n. u.	n. u.	Eher keine klinische Relevanz
Ritonavir	Widersprüchliche Daten	AUC ↑ signifikant	n. u.	BUP: Überdosierungserscheinungen möglich, ggf. BUP-Dosierung ↓
Tipranavir	Methadon-Konz. ↓ 50%	n. u.	n. u.	Methadon: Entzugssymptome möglich, ggf. Dosiserhöhung
FI				
Enfuvirtide	n. u.	n. u.	n. u.	
CCR5-I				
Maraviroc	n. u.	n. u.	n. u.	Interaktionen nicht auszuschließen
II				
Raltegravir	n. u.	n. u.	n. u.	

(∅ = kein Effekt, n. u. = nicht untersucht, C_{max} = maximale Konzentration, AUC = Area under Curve = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, NRTI = Nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor, NNRTI = Nicht Nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor, PI = Protease-Inhibitor, FI = Fusions-Inhibitor, CCR5-I = CCR5-Korezeptor-Inhibitor, II = Integrase-Inhibitor)

Tab. 2: Interaktionen zwischen antiretroviralen Wirksubstanzen und Opioid-Agonisten

Prof. Dr. med. Hartwig Klinker
 Internist/Gastroenterologe/Infektiologe
 Schwerpunkt Infektiologie · Medizinische Klinik
 und Poliklinik II · Universitätsklinikum Würzburg
 Josef Schneider-Str. 2 · 97080 Würzburg
 E-Mail: Klinker_H@klinik.uni-wuerzburg.de
 www.medpoli.uni-wuerzburg.de/hepinf

Literatur

Bruce RD, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. Pharmacokinetic drug interactions between opioid agonist therapy and antiretroviral medications: implications and management in clinical practice. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 41: 563-572

Bruce RD, McCance-Katz EF, Kharasch ED et al. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine and antiretroviral medications. Clin Infect Dis 2006; 43 (Suppl 4): S216-S223
 DiFrancesco R, Fischl MA, Donnelly J et al. Buprenorphine assay and plasma concentration monitoring in HIV-infected substance users. J Pharmaceut Biomed Analysis 2007; 44: 188-195
 H. Klinker. Pharmakologische Interaktionen bei der antiretroviralen Therapie. Arzneimitteltherapie 2005;23: 80-88
 McCane-Katz EF. Treatment of opioid dependence and coinfection with HIV and hepatitis C virus in opioid-dependent patients: the importance of drug interactions between opioids and antiretroviral agents. Clin Infect Dis 2005;41 (Suppl 1): S89-S95
 Ottero MJ, Fuentes A, Sanchez R et al. Nevirapine-induced withdrawal symptoms in HIV patients on methadone maintenance programme: an alert. AIDS 1999; 13: 1004-1005