

HARTWIG KLINKER, WÜRZBURG

Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen ART und neuen Kardiologika

In den vergangenen Jahren sind mehrere innovative Medikamente zur Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen zugelassen worden, die bereits breit eingesetzt werden. Bei HIV-Patienten stellt sich die Frage, ob zwischen den neuen kardiologischen Wirkstoffen und antiretroviralen Medikamenten signifikante Interaktionen auftreten können.

Mit zunehmendem Alter steigt die allgemeine Morbidität, wobei kardiovaskuläre Erkrankungen eine besondere Rolle spielen. In vielen Fällen erfordert dies eine langfristige Medikation, die parallel zur antiretroviralen Therapie (ART) regelmäßig einzunehmen ist. Zu berücksich-

tigen sind im Rahmen dieser Multimedikation pharmakokinetische Wechselwirkungen der Medikamente, die zu z.T. erheblichen Veränderungen der Substanzexposition mit dem Risiko des Wirkverlustes oder einer vermehrten Toxizität führen können.

| Substanz | Substrat | Inhibitor | Induktor |
|--------------------------|----------------|-------------------|---------------------|
| PI | | | |
| Atazanavir | 3A4, P-gp | UGT 1A1, 1A2, 3A4 | |
| Atazanavir/r | 3A4, P-gp | UGT 1A1, 1A2, 3A4 | 1A2, 2C9 |
| Darunavir/r | 3A4, P-gp | | 1A2, 2C9 |
| Fosamprenavir/r | 3A4, P-gp | 3A4 | 1A2, 2C9 |
| Lopinavir/r | 3A4, P-gp | 3A4 | 2C9, 2C19, 1A2 |
| Saquinavir/r | 3A4, P-gp | 3A4 | 1A2, 2C9 |
| Tipranavir | 3A4, P-gp | 3A4, 2D6 | 1A2, 2C19, 2C9 |
| NNRTI | | | |
| Efavirenz | 2B6, 3A4 | 2C9, 2C19 | 3A4, 2B6, 2C9, 2C19 |
| Etravirin | 3A4, 2C9, 2C19 | 2C9, 2C19 | 3A4 |
| Nevirapin | 3A4, 2B6 | | 3A4 |
| Rilpivirin | 3A | | |
| INI | | | |
| Elvitegravir | 3A4 | | |
| Raltegravir | UGT 1A1 | | |
| CCR5-Antagonisten | | | |
| Maraviroc | 3A4 | | |
| Booster | | | |
| Cobicistat | 3A4, 2D6 | 3A4, 2D6 | |
| Ritonavir | 3A4, 2D6 | 3A4, 2D6 | 1A2, 2C9 |

3A4, 2D6, 2C9 etc.: Cytochrom P450 Isoenzyme
 UGT: UDP-Gucuronosyltransferase
 P-gp: P-Glykoprotein

Tab. 1 Substratverhalten und Enzym-inhibierende/-induzierende Funktion antiretroviraler Substanzen

HINTERGRUND

Zu Wechselwirkungen kommt es insbesondere dann, wenn gleichzeitig eingenommene Medikamente dieselben Transportsysteme und/oder Metabolisierungsenzyme benötigen oder diese in ihrer Funktion modulieren.

Das Multidrug Transport-System MDR1 (P-Glykoprotein/P-gp) stellt ein wichtiges zelluläres Transportprotein dar. Im Gastrointestinaltrakt bewirkt P-gp eine verminderte Absorption durch Zurückpumpen von Pharmaka in das Darmlumen, in der Leber führt es zu einer verstärkten Elimination in die Galle. Substrate des P-gp sind z.B. diverse Zytostatika, Digoxin, Ciclosporin A, Tacrolimus, Erythromycin, Levofloxacin, Dexamethason, Atorvastatin, Verapamil, Terfenadin, Ranitidin, Morphin, Phenytoin, Rifampicin, Boceprevir und Telaprevir. P-gp kann induziert oder inhibiert werden. Eine Aktivierung der P-gp-Expression kann zu einer reduzierten Aufnahme, eine Hemmung der P-gp-Expression zu toxischen Konzentrationen führen.

Im Metabolismus diverser Phamaka spielt das Cytochrom P450-System (CYP), eine Gruppe mischfunktioneller Oxidasen, welches zum größten Teil aber in der Leber lokalisiert ist, eine herausragende Rolle. Ca. 50% aller Medikamente werden allein über die Cytochrom-Subfamilie 3A4 verstoffwechselt. Arzneistoffe können Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von CYP sein.

Zu berücksichtigen sind auch Genussmittel und pflanzliche Stoffe. So ist zum Beispiel Johanniskraut ein potenter Induktor des CYP3A4, Naringin (ein

| Substanz | Atazanavir/r | Darunavir/r | Fosamprenavir/r | Lopinavir/r | Saquinavir/r | Tipranavir/r |
|-------------|--------------|-------------|-----------------|-------------|--------------|--------------|
| Apixaban | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Clopidogrel | | | | | | |
| Dabigatran | | | | | | |
| Dronedaron | K | K | K | K | K | K |
| Ivabradin | K | K | K | K | K | K |
| Prasugrel | | | | | | |
| Ranolazin | K | K | K | K | K | K |
| Rivaroxaban | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Ticagrelor | K | K | K | K | K | K |

- Es ist mit erheblichen, klinisch in der Regel relevanten Wechselwirkungen zu rechnen, sodass eine Kombination vermieden werden soll
- Es ist mit deutlichen, klinisch evtl. relevanten Wechselwirkungen zu rechnen, die eine besondere Beobachtung und Kontrolle des Patienten erfordern
- Es sind keine relevanten Wechselwirkungen zu erwarten
- K** Kontraindiziert
- NE** Komedikation nicht empfohlen

Tab. 2 Interaktionspotenzial zwischen Kardiologika und HIV-Protease-Inhibitoren (PI)

Bestandteil in Grapefruitsaft) ein potenter Inhibitor.

Eine Enzyminduktion führt zu einem rascheren Abbau von Substanzen mit der möglichen Folge eines Therapieversagens, eine Inhibition zu einem verzögerten Abbau mit der möglichen Folge einer Akkumulation der Substanz und vermehrter Toxizität.

STUDIEN FEHLEN

Im Hinblick auf Interaktionen zwischen den in der ART eingesetzten Substanzen und neuen Kardiologika liegen bislang keine Interaktionsstudien vor. Aufgrund der vorliegenden pharmakologischen Daten zu benutzten Transporter- und Enzymsystemen der Einzelsubstanzen lassen sich allerdings wertvolle Hinweise auf Art und Schwere von Wechselwirkungen ableiten. Die Funktionen antiretroviraler Wirkstoffe und Booster als Substrat, Inhibitor oder Induktor sind in Tab. 1 dargestellt.

DRONEDARON, IVABRADIN, RANOLAZIN

Dronedaron (Multaq®) ist als Mehrkanalblocker in einer Dosierung von 2x 400 mg/d zur Behandlung klinisch stabiler Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern zugelassen.

Die Substanz wird intensiv am CYP3A4 metabolisiert. Daher ist insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, welche dieses Isoenzym inhibieren, mit Wechselwirkungen und vermehrter Toxizität zu rechnen. Als Modellschubstanz verursachte Ketoconazol eine Steigerung der Dronedaron Exposition um das 17-fache. Ähnliche Auswirkungen sind von Ritonavir (RTV) zu erwarten, weshalb RTV-geboosterte PI-Therapien kontraindiziert sind (Tab. 2). Gleichzeitig inhibiert Dronedaron selbst CYP-Isoenzyme und P-gp (Tab. 3), sodass mit komplexen Wechselwirkungen gerechnet werden muss.

Wegen des CYP3A4-Metabolismus gelten auch der If-Ionenkanalblocker Ivabradin (Procorolan®) und der Hemmer des späten Natriumeinstroms Ranolazin (Ranexa®) als kontraindiziert in der Komedikation mit RTV-geboosterten PI-Therapien. Beide Substanzen werden in der Therapie der koronaren Herzerkrankung bei Patienten, bei denen antiangiöse Mittel der ersten Wahl nicht ausreichend wirksam oder nicht tolerabel sind, eingesetzt.

In Kombination mit NNRTI ergibt sich bezüglich des Interaktionspotenzials ein heterogenes Bild (Tab. 4).

| Substanz | Substrat | Besonderheit |
|-------------|---------------------------------------|---|
| Apixaban | 3A4/5, 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2J2, P-gp | |
| Clopidogrel | 3A4, 2C19, 1A2, 2B6 | Prodrug, Bildung des aktiven Metaboliten v. a. durch 2C19 |
| Dabigatran | P-gp | Kein CYP-Metabolismus |
| Dronedaron | 3A4 | Inhibiert 3A4, 2D6, P-gp |
| Ivabradin | 3A4 | |
| Prasugrel | 3A4, 2B6, 2C9, 2C19 | Prodrug, Bildung des aktiven Metaboliten v. a. durch 3A4, 2B6 |
| Ranolazin | 3A4, 2D6, P-gp | Inhibiert P-gp, gering 3A4 |
| Rivaroxaban | 3A4, 2J2, P-gp | |
| Ticagrelor | 3A4, P-gp | Prodrug, Bildung des aktiven Metaboliten v. a. durch 3A4 |

3A4, 2D6, 2C8 etc.: Cytochrom P450 Isoenzyme P-gp: P-Glykoprotein

Tab. 3 Substratverhalten verschiedener Kardiologika

| Substanz | Efavirenz | Etravirin | Nevirapin | Rilpivirin |
|-------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Apixaban | | | | |
| Clopidogrel | | | | |
| Dabigatran | | | | |
| Dronedaron | | | | |
| Ivabradin | | | | |
| Prasugrel | | | | |
| Ranolazin | NE | NE | NE | |

■ Es ist mit erheblichen, klinisch in der Regel relevanten Wechselwirkungen zu rechnen, sodass eine Kombination vermieden werden soll
■ Es ist mit deutlichen, klinisch evtl. relevanten Wechselwirkungen zu rechnen, die eine besondere Beobachtung und Kontrolle des Patienten erfordern
■ Es sind keine relevanten Wechselwirkungen zu erwarten
K Kontraindiziert
NE Komedikation nicht empfohlen

Tab. 4 Interaktionspotenzial zwischen Kardiologika und Nicht-Nukleosidischen Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

NEUE ORALE ANTIKOAGULANTIEN

Mit den beiden hochselektiven Faktor Xa-Inhibitoren Apixaban (Eliquis®) und Rivaroxaban (Xarelto®) sowie dem kompetitiven, direkten Thrombin-Inhibitor Dabigatran (Pradaxa®) haben innovative Substanzen Eingang in die langfristige Antikoagulationsbehandlung zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern gefunden. Die wesentlichen Vorteile gegenüber der langjährig etablierten Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten werden in der standardisierten, gleichbleibenden Tagesdosis und der fehlenden Notwendigkeit engmaschiger Gerinnungskontrollen gesehen.

Dabigatrantexilat wird nicht über das CYP-P-450-System metabolisiert und zeigte in vitro keine inhibierenden oder induzierenden Effekte auf menschliche CYP-Enzyme, sodass diesbezüglich keine relevanten Wechselwirkungen zu erwarten sind. Die Substanz wird weit überwiegend renal eliminiert. Ein Interaktionspotenzial resultiert allerdings aus der Tatsache, dass Dabigatrantexilat ein Substrat des Effluxtransporters P-gp ist (Tab. 2, 3, 4). Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatran mit P-gp-Inhibitoren eine engmaschige klinische

Überwachung, insbesondere im Hinblick auf Blutungen oder eine Anämie, erforderlich. Die systemische Anwendung starker P-gp-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Ciclosporin oder Tacrolimus ist kontraindiziert.

Apixaban und Rivaroxaban werden hauptsächlich am CYP-Isoenzym 3A4 metabolisiert, beteiligt sind darüber hinaus allerdings noch andere Isoenzyme (Tab. 3). Daneben sind beide Substanzen Substrate von P-gp. Hieraus leiten sich diverse pharmakokinetische Wechselwirkungen ab, die auch die ART betreffen (Tab. 2, 4). Vorsicht ist besonders geboten bei einer Komedikation mit CYP3A4- und/oder P-gp-Inhibitoren, da in diesen Fällen mit einer signifikanten Zunahme der pharmakodynamischen Wirkung gerechnet werden muss, was ein erhöhtes Blutungsrisiko einschließt. Die Kombination mit geboosterten PIs wird daher nicht empfohlen. Mit NNRTIs ergibt sich ein eher moderates Interaktionspotenzial (Tab. 2, 4).

Im Falle einer medizinisch notwendigen Medikamentenkombination mit signifikantem Interaktionspotenzial kann sich der vermeintliche Vorteil des nicht notwendigen (aber auch nicht möglichen!) Monitorings der neuen Antikoagulantien durchaus nachteilig auswirken, da nur

klinische Kontrollen von manifesten Blutungsereignissen möglich sind. Deshalb ist im Einzelfall zu überlegen, einer Antikoagulation mit Cumarinen den Vorzug zu geben und engmaschig den Quick-Wert bzw. die INR zu kontrollieren. Cumarine haben ein zwar noch breiteres Interaktionspotenzial, bieten jedoch die Möglichkeit einer einfachen Laborkontrolle zur Risikoeinschätzung und -minimierung.

THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER

Die neueren Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel (Iscover®, Plavix®), Prasugrel (Efient®) und Ticagrelor (Briq®) haben ihre wesentlichen Indikationen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und werden hier in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) eingesetzt. Diesen drei Substanzen ist gemeinsam, dass sie Prodrugs darstellen und nach Einnahme zunächst enzymatisch in ihre wirksame Form überführt werden müssen. Dies geschieht bei Clopidogrel durch CYP2C19, bei Prasugrel durch 3A4 und 2B6, bei Ticagrelor durch 3A4. Eine Inhibition dieser Isoenzyme führt also zu einer verminderten Bildung der aktiven Metaboliten und damit zu einer Wirkungsabschwächung (!).

Der Metabolismus der Substanzen ist insgesamt komplex (Tab. 3), sodass ein sehr unterschiedliches Interaktionspotenzial resultiert. So ist eine Kombination von Ticagrelor mit geboosterten PIs kontraindiziert, Wechselwirkungen mit Clopidogrel werden als moderat eingestuft (Tab. 2). Zu berücksichtigen ist hier zusätzlich eine mögliche CYP2C19 Inhibition durch Efavirenz und Etravirin (Tab. 1). Dagegen kann Prasugrel durchaus mit Arzneimitteln eingenommen werden, die über CYP-Enzyme metabolisiert werden oder diese inhibieren oder induzieren (Tab. 2, 4).

INTERAKTIONEN MIT NRTI, INI, CCR5-ANTAGONISTEN UND FUSIONSINHIBITOREN

Aufgrund des Metabolismus von NRTI sind relevante Interaktionen mit den neuen Kardiologika nicht zu erwarten. Raltegravir ist kein CYP-Substrat und verändert auch dessen Aktivität nicht, die Substanz wird über UGT 1A1 metabolisiert. Daher spielen Raltegravir-Wechselwirkungen eine untergeordnete Rolle, relevant ist allenfalls eine Kombination mit Omeprazol oder anderen Magensäure-hemmenden Medikamenten.

Anders verhält es sich mit Elvitegravir. Diese Substanz ist ein CYP3A4-Substrat. In Kombination mit Cobicistat, einem Booster mit inhibitorischer Wirkung auf CYP3A4 und 2D6, ergeben sich vielfältige Interaktionsmöglichkeiten, die auch die Kombinierbarkeit mit den neuen Kardiologika erheblich einschränken. Konkrete Daten zu Interaktionen liegen allerdings noch nicht vor.

Maraviroc ist als CYP3A4-Substrat ebenfalls von zahlreichen Wechselwirkungen betroffen, insbesondere dann, wenn eine Komedikation die CYP3A4-Aktivität inhibiert oder induziert.

Der Fusionsinhibitor Enfuvirtide hat ein zu vernachlässigendes Interaktionspotenzial.

ZUSAMMENFASSUNG

Es ist davon auszugehen, dass neue Kardiologika auch bei HIV-Patienten unter einer ART zukünftig vermehrt eingesetzt werden. Es handelt sich bei den Substanzen hinsichtlich der Wirkungen, der Einsatzgebiete und Einsatzdauer um eine heterogene Gruppe von Medikamenten. Dies gilt auch für ihr Potenzial für pharmakokinetische Wechselwirkungen.

Auch wenn Studiendaten zu Interaktionen und klinische Erfahrungswerte noch unzureichend sind, so muss aufgrund des Metabolismus der Substanzen

mit zahlreichen, auch klinisch relevanten, Wechselwirkungen gerechnet werden. So beschreibt die Datenbank „drugs.com“ Wechselwirkungen von Clopidogrel und Dabigatran mit mehr als 100 anderen Substanzen, Wechselwirkungen von Apixaban und Rivaroxaban mit mehr als 200 Substanzen und Wechselwirkungen von Ranolazin mit mehr als 300 Substanzen.

Gerade angesichts der zunehmenden Komorbidität von älteren HIV-Patienten sind daher unter Interaktionsaspekten eine sorgfältige Auswahl der Therapieregime (cave: single tablet regime/STR!), ein Studium der Fachinformationen und eine genaue klinische Beobachtung der Patienten von großer Bedeutung. Interaktionsdatenbanken können darüber hinaus eine wertvolle Hilfe sein.

*Prof. Hartwig Klinker
Universitätsklinikum Würzburg
ZIM (Zentrum Innere Medizin) · Haus A3/A4
Oberdürrbacherstraße 6
97080 Würzburg
E-Mail: klinker_h@klinik.uni-wuerzburg.de*

Dieser Beitrag stützt sich auf die Fachinformationen der Medikamente, Interaktions-Datenbanken sowie Übersichtsarbeiten zum Einsatz neuer oraler Antikoagulantien (NOAK), innovativer Thrombozytenaggregations-Inhibitoren sowie Substanzen zum Einsatz bei Vorhofflimmern und der koronaren Herzkrankheit (s. Literatur).

Deedwania P. C. New oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 2013, Epub ahead of print, 28. 1.2013

Dobesch p. P., Trujillo T. C. Ranolazine: a new option in the management of chronic stable angina. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1659-1676

Fachinformation Aptivus® (Tipranavir), Stand Dezember 2011

Fachinformation Brilique® (Ticagrelor), Stand Oktober 2012

Fachinformation Celsentri® (Maraviroc), Stand Juli 2012

Fachinformation Edurant® (Ralpivirin), Stand November 2011

Fachinformation Efiect® (Prasugrel), Stand Juli 2012

Fachinformation Eliquis® (Apixaban), Stand November 2012

Fachinformation Intelence® (Etravirin), Stand März 2012

Fachinformation Invirase® (Saquinavir), Stand Juni 2012

Fachinformation Isentress® (Raltegravir), Stand Oktober 2012

Fachinformation Kaletra® (Lopinavir/r), Stand Februar 2012

Fachinformation Multaq® (Dronedaron), Stand August 2012

Fachinformation Plavix® (Clopidogrel), Stand April 2012

Fachinformation Pradaxa® (Dabigatran), Stand August 2012

Fachinformation Prezista® (Darunavir), Stand November 2010

Fachinformation Procoralan® (Ivabradin), Stand Oktober 2012

Fachinformation Ranexa® (Ranolazin), Stand April 2012

Fachinformation Reyataz® (Atazanavir), Stand August 2012

Fachinformation Sustiva® (Efavirenz), Stand Juni 2012

Fachinformation Telzir® (Fosamprenavir), Stand Mai 2011

Fachinformation Viramune® (Nevirapin), Stand Januar 2012

Fachinformation Xarelto® (Rivaroxaban), Stand November 2012

Hall R., Mazer C. D. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anaesth Analg* 2011; 112: 292-318

de Maat M. M. R. et al. Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 223-282

Pamukcu B, Lip G. Y. Dronedaron as a new treatment option for atrial fibrillation patients: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 131-140

Polasek T. M. et al. Perpetrators of pharmacokinetic drug-drug-interactions arising from altered P450 activity: a criteria-based assessment. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 727-736

www.HIV-Druginteractions.org (28.2.2013)

www.drugs.com (28.2.2013)

Zhou S. F. 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