

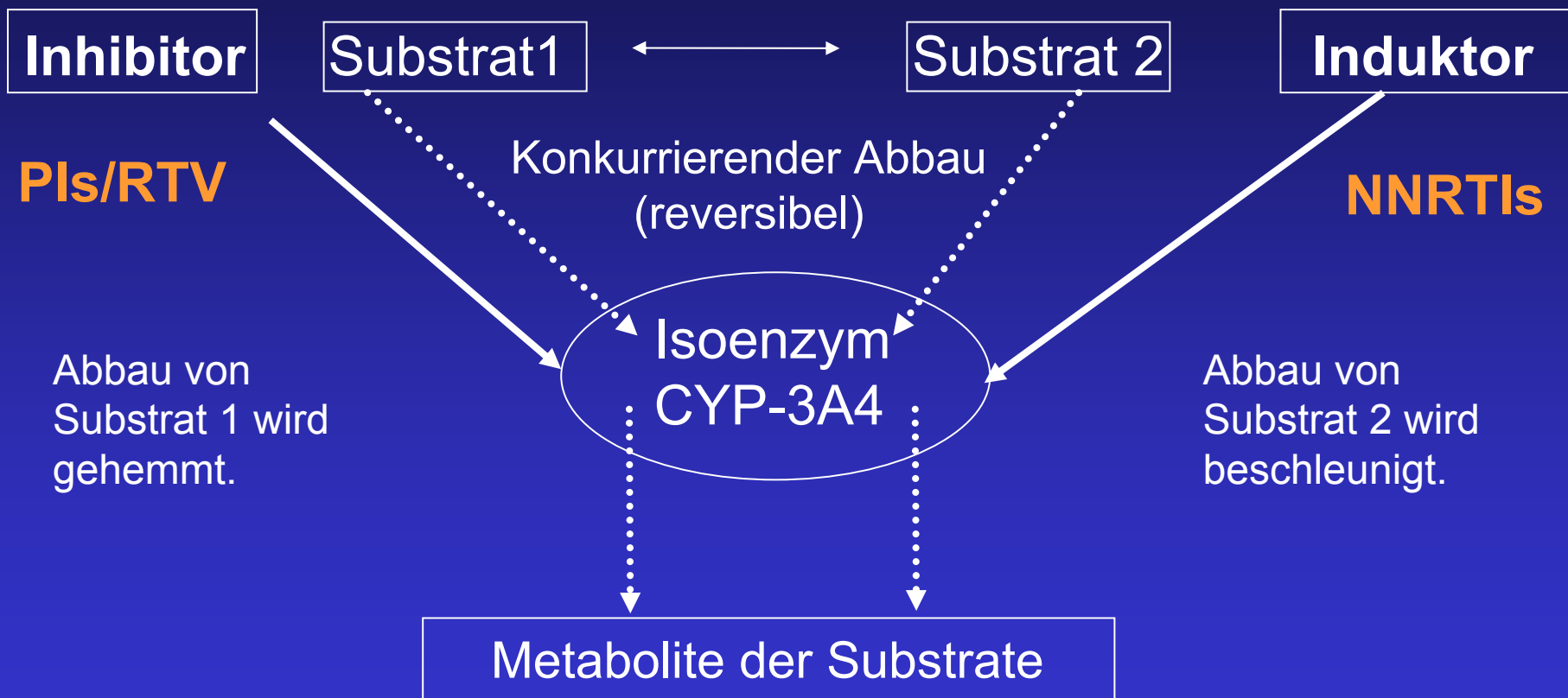
Medikamenteninteraktionen in der HIV-Therapie

Mit Fallbeispielen aus der Praxis

Leonie Meemken, Berlin Qualitätszirkel 29.09.10

Interaktionsmechanismen

Interaktionsmechanismen



CYP 3A4 Substrate

50 % aller Medikamente über Isoenzym CYP 3A4 abgebaut

Spiegelschwankungen der Begleitmedikation durch

NNRTIs (induzierender Effekt)

PI/r (inhibierender Effekt)

- 50,9 % der Interaktionen aus Hotline Praxis erhöhen das Risiko von Nebenwirkungen der Begleitmedikation
- 25,% der Interaktionen aus Hotline Praxis erhöhen das Risiko einer verminderten Wirkung der Begleitmedikation

CYP-3A4: Induktoren der Begleitmedikation

Induktoren

Antikonvulsiva
(Carbamazepin, Phenytoin,
Primidon, Phenobarbital)

Rifampicin

Bosentan

Johanniskraut

Knoblauch, Gingko, Ginseng

Pioglitazon

Alternativen

Gabapentin, Pregabalin,
Lamotrigin
Keppra, Valproinsäure

Rifabutin

Mögl. Sildenafil

Evtl. Citalopram

Rosiglitazon
(kardiovaskuläre Ereignisse)

CYP-3A4: Inhibitoren der Begleitmedikation

Inhibitoren

Azol-Antimykotika
(Itraconazol, Ketoconazol)

Makrolid-Antibiotika
(Erythromycin)

H1-Blocker
(Cimetidin)

Antidepressiva
(Nefazodon)

Zytostatika (Imatinib)

Alternativen

Fluconazol (Ausnahme TPV/r)

Azithromycin

Ranitidin > Famotidin

Citalopram

- ⇒ ART-Plasmaspiegel (NNRTIs, PIs) können ansteigen
- ⇒ Arzneistoffauswahl der Co-Medikation überdenken

Empfehlungen zur Auswahl der Begleitmedikation

Vermeidung von Nebenwirkungen
und verminderter Wirksamkeit der
Begleitmedikation

Hypnotika

Hypnotika

Ein 38-jähriger Patient erhält die folgende HIV-Therapie:

-Combivir[®] - Invirase[®] - Norvir[®]

Aufgrund von Schlafstörungen nimmt der Patient 1 Tablette Triazolam (Halcion[®])

An den folgenden beiden Tagen ist er stark benommen und teilweise desorientiert.

Welche Interaktion könnte dahinter stecken?

Erklärung:

Ritonavir verlängert die HWZ von Triazolam von 4 auf etwa 50 Stunden

Empfehlung: Benzodiazepine

Kontraindikation (lt. Fachinformation):

Alprazolam, Midazolam, Triazolam,

Unter PI/rs => Benzodiazepin-Spiegel ↑

=> Risiko: Verlängerte Sedierung, Atemdepression

Potentielle Wechselwirkungen:

u. a. Diazepam, Zolpidem (red. Dosis 5 mg)

Geringes Wechselwirkungspotential:

=> Lorazepam, Oxazepam, Temazepam

Antihypertensiva

Antihypertensiva

Bei einem 52-jährigen Patienten schlägt die erste HIV-Therapie gut an. Er bekommt:

- Telzir[®]/Norvir[®] - Combivir[®]

Er klagt über folgende Beschwerden: Niedriger Blutdruck, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Synkope, Schlafstörungen

Weitere Medikamente:

Felodipin, Metoprolol, Ramipril, HCT, Moxonidin, Atosil

Welche Medikamente könnten dafür verantwortlich sein?

Erklärung: Felodipin ↑, Verstärkte Wirkung/NW von Felodipin

Interaktionspotential der Antihypertensiva

Dosisanpassung:

- Calcium-Kanal Antagonisten
- Alpha-Blocker
- β -Blocker (klinisch relevant bei Slow-Metabolisierern)

Keine Interaktion:

- ACE-Hemmer
- Sartane
- Diuretika

Cholesterinsenker

Cholesterinsenker

60-jähriger Patient bekommt folgende Medikation:

Prezista/Norvir

Isentress

Emtriva

Rosuvastatin 40 mg

Atacand (Candesartan + HCT)

Ramipril

Fenofibrat

Besteht ein Interaktionspotential?

⇒ theoretisch erhöhte Rosuvastatin-Spiegel

⇒ erhöhtes Risiko einer Myopathie

Interaktionen: Statine

Kontraindiziert für alle PIs: Simvastatin, Lovastatin
(Inegy[®]: Simvastatin + Ezetimib)

Niedrig dosiert: Atorvastatin 10 mg

Rosuvastatin 5-10 mg (Fachinfo: Vermeiden)

Statin der Wahl: Pravastatin

(für DRV: niedrige Pravastatin-Dosis)

Theoretisch: Statin der Wahl:

Fluvastatin: möglich, keine Studien

NNRTIs: erniedrigte Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin,
Rosuvastatin-Spiegel

Besonderheit: Darunavir + Pravastatin

Pravastatin wird nicht über CYP-3A4 metabolisiert

Studie:

Effekt von DRV/r 600/100 mg BID auf eine Einzeldosis PRA bei 14 gesunden Probanden

Ergebnisse:

Starke inter-individuelle unterschiedliche PRA-Spiegel

6/14 Patienten: PRA Anstieg > 200 %

8/14 Patienten: Kein PRA Anstieg

Erklärung: genetischer Polymorphismus an

Anionentransporter 1B1 (OATP1B1) in die Hepatozyten

Ezetimib 10 mg + Pravastatin 20 mg od. Atorvastatin 10 mg + LPV/r

niedrig dosiertes Pravastatin, Atorvastatin

- LDL, TG unzureichend gesenkt
- Risiko der Rhabdomyolyse steigt:
hohe Statindosen, zusätzliche Fibrate

Studie mit Ezetimib:

- TG- und LDL-Konzentrationen signifikant gesenkt
- LPV, RTV-Ctrough unverändert

Bei unzureichender Lipidsenkung: EZB sinnvolle Ergänzung zu
niedrig dosierten Statinen in PI-Regime
Aussage limitiert: geringe Patientenzahl (n = 20)

Antidepressiva

Antidepressivum: Seroquel

57-jähriger Patient mit HIV und Depressionen leidet nach Einnahme von Seroquel unter einer raschen, schweren Gewichtszunahme, starker Müdigkeit und Verwirrung

Medikation:

- Truvada
- Reyataz/Norvir
- Seroquel

Nach Absetzen von Seroquel und Norvir geht das Gewicht zurück, die anderen Symptome verschwinden.

Erklärung: Seroquel wird von CYP 3A4 abgebaut und von Norvir gehemmt.

Trizyklische Antidepressiva (TCA)

- Geringe therapeutische Breite
=> Bei Spiegelanstieg schnell im toxischen Bereich
 - NW: Kardiale Arrhythmien, anticholinerge Effekte, Sedation, Verwirrtheit
=> HI-Virus wirkt selbst anticholinerg
 - IA: mit PIs: TCA ↑
 - mit NNRTIs: TCA ↓
- => Dosisanpassung der TCA

ART + SSRIs

- **Escitalopram** 20 mg QD + RTV mg 600 (Einzeldosis) bei 18 Gesunden: Keine signifikanten Interaktionen
- **Fluoxetin**: Theoretisch: SSRIs ↑, PIs ↑
 - Berichte über kardiale und neurologische Vorfälle
 - Serotonin Syndrom mit RTV (100 - 600 mg BID)
 - Symptome: Psychische Veränderungen, Schüttelkrampf, Fieber, Diarrhoe => verschwinden nach Absetzen
 - Lange HWZ: 4 Tage
- **Paroxetin** 20 mg QD + FPV/r, DRV/r bei Gesunden: Paroxetin ↓ 58 %, Dosisanpassung
- **Sertralin**: Theoretisch: PIs: SSRIs ↑, NNRTIs: SSRIs ↓, wahrscheinlich geringes Interaktionspotential

PIs + sonstige Antidepressiva

- **Theoretisch: Mirtazapin ↑**
Bei Gabe von RTV auf plötzliche Schläfrigkeit achten
- **Theoretisch: Trazodon ↑**
Trazodon 50 + **RTV 4 x 200** bei 10 gesunden Probanden
Trazodon: 34 % ↑
NW: Müdigkeit, Übelkeit, Schwindel, Hypertonie
- **Theoretisch: Venlafaxin ↑, PIs ↑**
Aber Studie: IDV AUC 28 % ↓, Cmax 36 % ↓,
Venlafaxin-Spiegel unverändert

Substitution

Substitution

Ein 30-jähriger Mann leidet unter heftigen Entzugserscheinungen, obwohl er die übliche Methadon-Dosis von seinem Arzt verschrieben bekommen hat.

ART-Medikation:

- Atripla[®] (Efavirenz + Tenofovir + Emtricitabin)

Begleitmedikation:

- Methadon

Was ist passiert? Welche Substanz ist hier verantwortlich?

Erklärung:

Das in Atripla[®] enthaltene Efavirenz induziert den Abbau von Methadon.

=> Dosiserhöhung von Methadon notwendig

ART + Methadon

ART	Interaktion	Empfehlungen
EFV	Methadon ↓ 52 % (Opiatentzugssymptome)	Entzugerscheinungen möglich, Dosiserhöhung von Methadon
NVP	Methadon ↓ 65 % (Opiatentzugssymptome)	Entzugerscheinungen möglich, Dosiserhöhung von Methadon
ETR	Methadon-Spiegel nur geringfügig verändert (- 11 % bis + 6 %)	Keine Dosisanpassung. Auf Entzugerscheinungen achten
MVC	Keine Interaktionen	Keine Dosisanpassung
RAL	Keine Interaktionen	keine Dosisanpassung

Wechselwirkung mit **PIs**: **Schwer vorhersehbar**

Gegensätzliche Daten: Evtl. reduzierte Methadon-Spiegel bei Kaletra, Ritonavir

Fallbeispiel Subutex®

ART:

- Tenofovir, Didanosin
- Atazanavir/r

Subutex®:

- Buprenorphin: 14 mg/d

Einen Tag später:

- Starke Schläfrigkeit
- Konzentrationsstörungen
- Abnahme geistiger Leistungsfähigkeit

Erklärung: Atazanavir hemmt die Glucunoryltransferase
Buprenorphin wird weniger abgebaut; daher „Überdosis“ Buprenorphin

ART + Life-style drugs

Ein 35-jähriger stark vorbehandelter Patient leidet unter sexuellen Funktionsstörungen. Akut besucht er seinen Arzt wegen geröteter Augen, Abgeschlagenheit und Schwindel.

ART:

ATV 300 mg QD

LPV/r

TDV/FTC

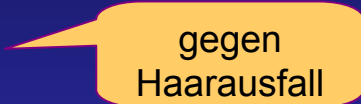

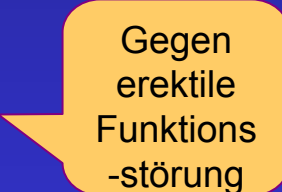
Begleitmedikation:

Viagra[®] 100 mg „nach Bedarf“

Poppers „nach Bedarf“

Erklärung: - Kaletra[®]: Inhibitor => Viagra[®]: Spiegel ↑,
- Poppers erweitern ebenfalls die Gefäße

Lifestyle Medikamente

Arzneimittel	Interaktion	Empfehlung
Propecia® Finasterid 	Theoretisch: Propecia® ↑	Überwachen
Reductil® Sibutramin 	Reductil® ↑ Herzfrequenz ↑ mit Proteasehemmern	Vorsicht! Schwere Herz/Kreislauf- Ereignisse + Todesfälle
Potenzpillen Viagra® (HWZ: 4h) Levitra® (HWZ: 4-5h) Cialis® (HWZ: 17,5h) 	Potenzpillen ↑ Niedriger Blutdruck, Schwindel, Kreislauf – kollaps	Vorsicht mit Proteasehemmern

=> Risiko vermehrter Nebenwirkungen durch Life Style Drugs

Art und Drogen

* theoretisch

Name	Interaktion	Potentielle Effekte	Empfehlungen
MDMA „Ecstasy“	Konz. ↑ Pls	1 Todesfall: Krampfanfälle, Herzrasen, Schwitzen, Tremor	Mit Pls möglichst vermeiden ⇒ ansonsten höchstens ¼ d. Dosis, viel Trinken, kein Alkohol, viele Tanzpausen
Amphetamine, Methamphetamine „Speed“, „Crystal“	Konz. ↑ Pls	Herzrasen, Schwitzen, Krampfanfälle, beschleunigte Atmung	
Ketamin „Kit Kat“	Konz. ↑ Pls	Atemdepression, Bewusstseinsverlust, Halluzinationen	Vorsicht mit Pls ⇒ Auf toxische Symptome achten
LSD	Konz. ↑ Pls	Halluzinationen, Psychosen	
GHB: „Liquid Ecstasy“	Konz. ↑ Pls	Fallbericht: Toxische GHB-Spiegel mit SVQ/r: Epileptische Anfälle, Atemdepression, Koma, „verlangsamer Herzschlag“	Pls: Vermeiden
THC	Konz. ↑ Pls	Keine relevante Interaktion	Evtl. THC niedriger dosieren
Heroin	Morphin Konz. ↓ mit RTV	Opiat-typische Entzugerscheinungen (Tränenfluss, etc.)	Auf Entzugerscheinungen achten
Kokain	Norkokain-Konz. ↑ mit NNRTIs	Lebertoxizität ↑	Vorsicht bei NNRTIs

Hormone

Hormone

Eine 35-jährige Arzthelferin erhält folgende PEP:

Kaletra[®] + Combivir[®]

Nach 1 Woche wundert sie sich über eine unerwartete Abbruchblutung. Sie nimmt die „Pille“.

Was ist passiert?

Erklärung: Kaletra[®] senkt die Östrogenspiegel um 50 % und Gestagene um 30 %

Orale Kontrazeptiva + ART

ART	Interaktion	Empfehlung
DRV/r, LPV/r TPV/r, NLF, FPV/r, ATV/r	EE↓, NE ↓	Alternative
ATV/r	Unter 35 µg EE/NGM: EE ↓ 19% , was Hormonspiegeln von EE 25 µg ohne ATV/r Entspricht. NGM ↑ 68 %, aktiver Met ↑ 85 %	Ethinylestradiol mind. 30 µg/ Norgestimat
SQV/r	Keine Daten, evtl. EE ↓	Alternative
EFV	teratogen,	Alternative
NVP	EE ↓, NE ↓	Alternative
ETR	EE ↑, NED unv.	möglich
MVC	Keine IA	möglich
RAL	Keine IA	möglich

EE (Ethinylestradiol), NGM (Norgestimat), NE (Norethindron)

Pflanzenextrakte

Hormone

Einer 55-jährigen Patientin wurde in der Apotheke gegen Ihre Wechseljahresbeschwerden Remifemin plus[®] empfohlen. Ihr Arzt wundert sich, warum die Viruslast ansteigt.

Sie bekommt die ART-Kombination
- Kaletra[®] - Truvada[®]

Was ist passiert? Wodurch steigt die Viruslast?



Erklärung:

- Remifemin plus[®] enthält **Johanniskraut**.
- Johanniskraut: Kaletra[®]-Spiegel ↓
- Vorsicht bei pflanzlichen Kombinationspräparaten!

Fallbeispiel von Molto J./Spanien

Patientin bekommt mit dieser ART die Viruslast nicht unter die Nachweisgrenze. Die Raltegravir-Spiegel sind stark erniedrigt.

ART:

- Truvada[®]
- Intelence[®]
- Isentress[®]
- Prezista[®]/Norvir[®]

Pflanzenextrakte

- Sojaextrakt
- Spirulina (Algen)
- Mariendistel
- Malve
- Gentiana

Ursache/Management

- Patientin nimmt Ihre Tabletten nicht ein, behauptet aber das Gegenteil.
=> daily observed therapy

- Interaktion mit den Pflanzenextrakten?

Mariendistel kann theoretisch die Glucuronyltransferase induzieren und damit den Abbau von RAL beschleunigen

⇒ VL sank nach Absetzen der Mariendistel nach ein paar Wochen unter die Nachweisgrenze



Antimykotika

Antimykotika

Ein 45-jähriger Patient erhält seit 3 Wochen wegen seines Bluthochdrucks Verapamil. Er wird aktuell wegen einer Nagelmykose mit Itraconazol behandelt.

Nach 4 Tagen erleidet er hintereinander zwei Synkopen. Desweiteren klagt er über häufige Träume und Aggressivität in den letzten Tagen, „er sei immer so aufgeregt“.

ART-Medikation:

-Sustiva[®] - Combivir[®]

Wie können diese Nebenwirkungen erklärt werden?

Erklärung:

Itraconazol ist ein Enzyminhibitor => Verapamil-Spiegel ↑
=> Sustiva[®]-Spiegel ↑

Azol-Antimykotika

Itraconazol, Ketoconazol

- CYP-3A4 Substrate (z. B. PI ↑, Dosisreduktion: Maraviroc 150 mg)
- Mit CYP-3A4 Inhibitoren: Azol ↑ (bis 200 mg QD möglich)

Voriconazol

- **Hohes Interaktionspotential** (PIs und EFV, NVP eher vermeiden)
- EFV: Voriconazol 77 % ↓ und EFV 44 % ↑
Dosisanpassung EFV 300 mg QD und Voriconazol 200 mg BID¹
- RTV: Voriconazol 39 % ↓
- **ETR: möglich²**

Fluconazol:

- **Niedriges Interaktionspotential**
- Azol der Wahl bei PIs (Ausnahme: TPV/r: Fluconazol 200 mg)

Capsofungin: weitere Alternative

Antibiotika

Antibiotika

Ein 60 kg schwerer Patient leidet unter starkem Durchfall, Erbrechen, metallischem Geschmack und 3 kg Gewichtsverlust. Er wünscht sich Zusatznahrung für den Zeitraum der Tuberkulose Therapie.

<u>Tuberkulose Therapie:</u>	<u>ART:</u>
Rifabutin 3 x 150 mg/Wo	Kivexa®
Ethambutol 1500 mg QD	Kaletra®
Clarithromycin 500 mg 1-0-1	Ctrough: 5.350 ng/ml (3500 ng/ml) Cmax: 8.780 ng/ml (6000 ng/ml)

Ersatz von Clarithromycin durch Azithromycin:

- Metallischer Geschmack u. Erbrechen klingen ab
- Gewichtszunahme auf 61,7 kg

Zytostatika

Zytostatika

Patient verträgt Vinblastin gegen die multizentrische Castleman Erkrankung mit einer Dosis von 6 mg/m² gut.

Bei Kombination mit der ART: hämatologische Toxizität und Nierenversagen.

ART-Medikation:

- Ziagen[®] - Combivir - Kaletra[®]

Was ist hier passiert? Was würden Sie tun?

Erklärung: Vinblastin ↑ infolge Ritonavir-Hemmung

Reduzierten Vinblastin-Dosis von 2 mg/m² wurde im weiteren Therapie-Verlauf gut vertragen, kein Truvada mit Vinblastin

ART + Säureblocker

ART	Antazida	H2-Blocker	PPIs
ATV/r (Risiko erniedrigter ATV- Spiegel)	Vermeiden oder 12h Abstand	2 x 20 mg Famotidin Bei höheren Famotidin Dosen: ATV/r 400/100 mg QD Mit TDF vermeiden oder ATV/r 400/100 QD	Vermeiden. Wenn nicht anders möglich: Omeprazol 20 mg + ATV/r 400/100 mg QD
RAL (Risiko erhöhter RAL- Spiegel)	12h Abstand	Keine Empfehlungen	Keine Empfehlungen



Internetseiten

hiv-druginteractions.org

hivinsite.ucsf.edu

hivpharmacology.com

tthhivclinic.ca

clinicaloptions.com

hiv-wechselwirkungen.de

Bei weiteren Fragen: Hotline: 0160 902 44100
meemken@ifi-infektiologie.de