

MEET THE EXPERTS



Orale Antibiotika und HIV

PD Dr. med. Alexander Zoufaly, Dr. med. Ulrike Möbius, Apothekerin Leonie Meemken

Antibiotika gehören zu den meistverschriebenen Medikamenten überhaupt. Sie werden bei HIV positiven Menschen im ambulanten Bereich häufig zur Behandlung banaler Infekte abseits der schweren, im Vollbild AIDS auftretenden Infektionen wie Pneumocystis Pneumonie, Tuberkulose, oder rezidivierenden Pneumonien oder Salmonellosen eingesetzt. Die zunehmende Resistenzentwicklung gegenüber diesen Substanzen und die limitierte Verfügbarkeit von neuen antiinfektiven Substanzen machen einen rationalen Gebrauch notwendig. Antibiotika, die im ambulanten wie auch im stationären Bereich oft eingesetzt werden, sind gut verträgliche Penicilline oder damit verwandte Substanzen sowie Chinolone und Makrolide. Beim Einsatz dieser Antibiotika sind neben einer klaren Indikation auch das Spektrum möglicher Nebenwirkungen abzuklären. Neben dem Risiko einer Selektion von resistenten Mutanten sind Antibiotika durch eine Keimverschiebung variabel mit dem Risiko des Auftretens einer Durchfallerkrankung durch Clostridium difficile assoziiert, was Morbidität und Mortalität steigert. Der Einsatz einer adäquaten antibiotischen Therapie bei HIV- und/oder HCV-infizierten Patienten ist bezüglich der Interaktionen in der Regel unproblematisch, weil viele Antibiotika renal ausgeschieden werden. Es werden vor allem Interaktionen mit den Tuberkulostatika und den Makroliden beschrieben. Clarithromycin sollte zum Beispiel wegen starker Interaktionen vermieden werden. Hier kann jedoch problemlos auf Azithromycin gewechselt werden. Zuverlässige Hilfe bieten die bekannten Interaktionsplattformen.

Interaktionspotential der Antibiotika

Interaktionen im Bereich der gastrointestinalen Resorption treten bei Tetrazyklinen und Chinolonen auf. Sie können in Gegenwart von Metallkationen Chelatkomplexe bilden und ihre Wirksamkeit vermindern. In der Leber laufen die Interaktionen über das Cytochrom System. Die Makrolid Antibiotika können den Abbau von Medikamenten, die über das Isoenzym CYP3A4 abgebaut werden, hemmen und damit die Spiegel von CYP3A4-Substraten

wie beispielsweise Proteasehemmern, NNRTIs, Statine oder NOACs erhöhen. Es ist verstärkt auf Nebenwirkungen zu achten. Im Gegenzug dazu induziert Rifampicin den Abbau von Medikamenten über diverse Isoenzyme. Der Abbau vieler Medikamente wird beschleunigt und das Risiko einer verminderten Wirksamkeit dieser Medikamente erhöht. Deshalb sind viele Medikamente inklusive der antiretroviralen Medikamente mit Rifampicin kontraindiziert. Ausnahme bilden z.B. die NRTIs, Dolutegravir und Raltegravir, das dosisangepasst kombiniert werden kann. Interaktionen bei der renalen Elimination können bei Penicillinen bzw. Cephalosporinen mit weiteren nierengängigen Medikamenten auftreten. Dieser konkurrierende Abbau ist meistens klinisch nicht relevant.

Penicilline und Betalaktamasehemmer

Orales Penicillin gilt bei Monoinfektionen mit Streptokokken wie beispielsweise der Streptokokken-Tonsillitis (Gruppe A Streptokokken) als Mittel der ersten Wahl. Auch Pneumokokken sind bis auf wenige Ausnahmen sensibel gegenüber Penicillin. Das im Spektrum erweiterte Amoxicillin wirkt gut gegen Pneumokokken und andere Erreger von bakteriellen Atemwegserkrankungen wie beispielsweise Haemophilus und wird daher bei der leichten ambulant erworbenen Pneumonie wie auch der Sinusitis als Mittel der Wahl empfohlen. Bei einer Kombination von Amoxicillin mit der Clavulansäure wird das Spektrum weiter um betalaktamaseproduzierende Stämme wie beispielsweise den meisten Staphylokokken erweitert. Allerdings kann es unter anderem zu gastrointestinalen Nebenwirkungen und Leberwertveränderungen kommen. Das ausschließlich parenteral erhältliche Piperacillin bietet in Verbindung mit Tazobactam eine breite antibakterielle Wirksamkeit gegenüber schweren lebensbedrohlichen Infektionen und eignet sich auch zur Behandlung von Infektionen mit Pseudomonas.

Staphylokokkenfeste Penicilline wie das Flucloxacillin werden ausschließlich für nachgewiesene oder vermutete Staphylokok-

ken-Infekte eingesetzt und spielen als orale Antibiotika aufgrund mäßiger Bioverfügbarkeiten eine untergeordnete Rolle, wobei sie parenteral als Mittel der Wahl in diesen Indikationen verwendet werden.

Cephalosporine

Die oralen Cephalosporine der ersten und zweiten Generation zeichnen sich durch eine prinzipiell gute Verträglichkeit, aber variabler Pharmakokinetik aus. Cefalexin ist eine orale Alternative zur (Anschluss-)Behandlung von Streptokokken- oder Staphylokokkeninfekten hauptsächlich der Haut oder Weichteile. Cefuroxim zeigt eine bessere Wirksamkeit im gramnegativen Spektrum, hat aber nur eine mäßige orale Bioverfügbarkeit und kann daher nur eingeschränkt für Infektionen der Harnwege oder Atemwegsinfektionen benutzt werden.

Das Interaktionspotential dieser Gruppe ist gering. Sie interagieren nicht mit der antiretroviralen Therapie. Spiegelschwankungen können mit Medikamenten auftreten, die wie sie größtenteils über die Niere ausgeschieden werden. Die klinische Relevanz ist eher gering.

Chinolone

Ciprofloxacin wird in dieser Gruppe mit am häufigsten verschrieben. Es hat eine sehr gute orale Bioverfügbarkeit und eine ausgezeichnete Wirkung gegen gramnegative Enterobakterien mit Wirkungseinbußen im grampositiven Bereich. Wichtige Indikationen sind Harnwegsinfektionen, gastrointestinale und gynäkologische Infektionen. Zur Behandlung von Atemwegsinfektionen sollte es wegen der mäßigen Wirkung gegenüber Pneumokokken nicht eingesetzt werden. Eine bessere Wirkung in dieser Indikation haben Levofloxacin und Moxifloxacin, auch gegenüber Chlamydien, Mycoplasmen und Legionellen. Durch den Massengebrauch der Chinolone ist die Resistenzrate beispielsweise von E.coli rasant angestiegen und führt dazu, dass Chinolone auch in der Indikation Harnwegsinfekt nicht mehr als Mittel der Wahl anzusehen sind. Weitere Probleme sind Toxizitäten und die Assoziation mit einem vermehrten Auftreten von Clostridium difficile.

Auch hier werden keine Interaktionen mit der antiretroviralen Therapie erwartet. Anzumerken ist, dass alle Fluorchinolone mit zwei und drei wertigen Metallionen wie Magnesium, Kalzium, Zink, Eisen und Aluminium interagieren. Diese sind u.a. in Antazida, Eisen- und Multivitaminpräparaten, Milchprodukten und Sucralfat enthalten. Sie bilden mit Fluorchinolonen Chelatkomplexe, die im Magen ausfallen und nicht mehr resorbiert werden können. Dadurch wird die antibakterielle Wirkung geschwächt und zugleich die kardiotoxische Nebenwirkung erhöht. Metallkationen sind in einem Abstand von mindestens 2 Stunden einzunehmen.

Weiter sind herzwirksame Medikamente zu vermeiden. QT-Zeit verlängernde Medikamente wie Antiarrhythmika, Calcium-Kanal-Antagonisten, trizyklische Antidepressiva und Antihistaminika sollten aufgrund des erhöhten Risikos von Arrhythmien nicht zusammen mit Fluorchinolonen verabreicht werden.

Das weitere Interaktionspotential ist unterschiedlich. Einige Chinolone wie z.B. Levofloxacin werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Andere Chinolone wie Ciprofloxacin werden über die Leber abgebaut und hemmen das Isoenzym CYP1A2, was zu einer Spiegelerhöhung von Theophyllin, Coffein, Duloxetin, Olanzapin und Clozapin führen kann.

Makrolide

Das Wirkspektrum von Makroliden umfasst typische und atypische Erreger von Atemwegsinfektionen sowie Infektionen aus dem HNO Bereich. Sie sind in diesen Indikationen oder auch bei Allergien häufig gewählte Alternativen zu Penicillin. Problematisch ist allerdings die Zunahme von resistenten Pneumokokken und anderen resistenten Stämmen als Folge der massenhaften Verschreibung. Erythromycin wird wegen variabler Bioverfügbarkeit und recht ausgeprägter gastrointestinaler Nebenwirkungen nicht mehr angewandt. Clarithromycin ist Kombinationspartner in der Therapie von atypischen Mycobakteriosen und Infektionen mit Helicobacter pylori. Hier sind die Resistenzraten mittlerweile jedoch hoch und es muss meist länger und mit einer vierten Substanz behandelt werden. Azithromycin eignet sich für eine Kurzzeittherapie bei leichten Atemwegsinfektionen und hat gute Wirksamkeit bei Chlamydien Infektionen. Eine weitere wichtige Indikation ist die behandlungsbedürftige Enteritis hervorgerufen durch Campylobacter.

Die Makrolide sind eine der wenigen Antibiotika Gruppen, die mit der ART interagieren. Erythromycin und Clarithromycin werden über CYP3A4 abgebaut und hemmen das Enzym, sodass CYP3A4-Substrate wie Proteasehemmer und die NNRTIs verlangsamt abgebaut werden und Nebenwirkungen verursachen können. Die inhibitorische Wirkung nimmt von Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, bis Azithromycin ab. Azithromycin wird nicht so stark über CYP3A4 abgebaut und wird deshalb alternativ empfohlen. Andererseits wird auch eine QT-Zeit Verlängerung beschrieben.

Um die Interaktion zwischen den Proteasehemmern und Clarithromycin zu vermeiden, wird für Atazanavir/Ritonavir eine 50 %ige Clarithromycin Dosisreduktion empfohlen. Sie ist für Darunavir/Ritonavir bzw. Lopinavir/Ritonavir nur bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer CrCl 30-60 mL/min notwendig. Bei einer CrCl < 30 mL/min ist nur noch 25 % der Clarithromycin Dosis erforderlich. Unter Genvoya wird die Clarithromycin Dosis bei einer CrCl von 50-60mL/min um 50 % gesenkt, unter CrCl 50 mL/min ist die Kombination kontraindiziert.

Tetrazykline

Doxycyclin ist die bei weitem am häufigsten verwendete Substanz in dieser Gruppe und ein Alternativpräparat zur Behandlung der leichten Pneumonie bzw. Exazerbation einer COPD. Durch den bisher insgesamt sparsamen Gebrauch sind auch Resistenzraten beispielsweise von Pneumokokken erfreulicherweise niedrig geblieben. Weitere wichtige Indikationen sind Infektionen mit Chlamydien, Mycoplasmen, Rickettsien und Borrelien. Es werden keine Interaktionen mit der ART erwartet. Antazida, Eisenpräparate, bestimmte Mineralstoffe, Aktivkohle und Colestyramin können die Resorption erniedrigen. Ein zeitlicher Abstand ist einzuhalten.

Trimethoprim und Co-Trimoxazol

Co-Trimoxazol besteht aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol und wird zur Prophylaxe und Therapie der leichten Pneumocystis jiroveci Pneumonie eingesetzt. Eine weitere Indikation sind Harnwegsinfekte, wobei die Resistenzraten mittlerweile derart hoch sind, dass die Substanz nicht empirisch eingesetzt werden sollte. Bei Staphylokokkenerkrankungen muss die Substanz oft parenteral gegeben werden. Klinisch problematisch ist das Potential für allergische Reaktionen.

Es werden keine Interaktionen mit der ART erwartet. Co-Trimoxazol sollte mit QT-Zeit verlängernden Substanzen vorsichtig kombiniert werden.

Clindamycin, Linezolid, Rifampicin

Clindamycin wird hervorragend oral resorbiert und hat eine gute Aktivität gegenüber grampositiven Kokken, insbesondere Staphylokokken und Anaerobiern. Problematisch ist die relativ hohe Inzidenz von Clostridium difficile assoziierten Durchfallerkrankungen.

Linezolid zeigt sehr gute Wirkung gegenüber grampositiven Kokken inklusive MRSA und ist hervorragend oral bioverfügbar. Eingesetzt wird es vor allem bei Haut- und Weichteilinfekten und Pneumonien, hervorgerufen durch MRSA sowie Infekten mit Enterokokken. Die Substanz ist auch Bestandteil von Therapieregimen zur Behandlung der multiresistenten (MDR) und extensiv resistenten (XDR) Tuberkulose. Therapielimitierend sind Blutbildveränderungen bei längerem Gebrauch.

Während für Linezolid gar keine Interaktionen beschrieben werden, ist bei Clindamycin festzuhalten, dass es ein CYP3A4-Substrat ist und die Clindamycin-Spiegel unter einem Booster Regime theoretisch ansteigen können.

Rifampicin ist ein bekannter und starker Kombinationspartner bei der Behandlung der Tuberkulose. Zudem wird die Substanz in

Kombination mit anderen Antibiotika zur Behandlung von schweren Staphylokokkeninfekten verwendet.

Rifampicin ist ein starker CYP3A4- und Glucunoryltransferase-Induktor. Proteasehemmer, Booster, Integrasehemmer und die NNR-TIs, die über diese Enzyme abgebaut werden, erfahren innerhalb von 2 Wochen einen vermehrten Abbau. Die Wirkspiegel und die Wirksamkeit sinken. Deshalb sind viele Kombinationen zu vermeiden.

Ausnahme bilden NRTIs und Dolutegravir, das mit Rifampicin 50 mg BID verabreicht werden kann, sofern keine Integrasehemmer Resistenzen vorliegen. Trotz weniger Daten kann auch eine Efavirenz Dosis von 800 mg oder Raltegravir in der doppelten Standarddosis zusammen mit Rifampicin verwendet werden. Rilpivirin, Cobicistat sind mit Rifampicin kontraindiziert. Alternativ wird bei den Proteasehemmern und NNRTIs Rifabutin empfohlen, dass je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert wird. Mit Ritonavir geboosterten Proteasehemmern beträgt die Rifabutin Dosis 150 mg/täglich oder 3x 300mg/Woche. Cobicistat ist möglichst zu vermeiden. Ansonsten ist Rifabutin an jedem zweiten Tag 3 Tage die Woche mit 150 mg QD zusammen mit Cobicistat einzunehmen. Mit Efavirenz werden 450–600 mg/Tag empfohlen. Dolutegravir, Raltegravir und Nevirapin benötigen keine Dosisanpassung.

Antibiotikawahl und -dosierung						
	Primärtherapie	Dosierung	Effekte auf kollaterale Flora	Alternativtherapie	Dosierung	Effekte auf kollaterale Flora
Pharyngitis/Tonsillitis (p.o.) Dauer	Penicillin V	3x 1–1,5 Mio IE 7 Tage	ESBL ↑	Cefuroxim	2x 250–500 mg 5 Tage	ESBL ↑↑↑↑ C. diff ↑↑
				Azithromycin	1x 500 mg 3 Tage	
				Clarithromycin	2x 250–500 mg 5 Tage	
				Clindamycin	3x 600 mg	
Sinusitis (p.o.) Dauer	Amoxicillin Cefuroxim	3x 500 mg 2x 250 mg 7–10 Tage	ESBL ↑ ESBL ↑↑↑ C. diff ↑↑↑	Azithromycin Amoxicillin/ Clavulansäure	1x 500 mg 3 Tage 2x 875/125 mg 7–10 Tage	C. diff ↑ ESBL ↑
Otitis (p.o.) Dauer	Amoxicillin	3x 500 mg 5 Tage	ESBL ↑	Cefpodoxim-Proxetil	2x 200 mg	ESBL ↑↑↑ C. diff ↑↑
				Cefuroxim-Axetil	2x 250 mg 5 Tage	
				Azithromycin	1x 500 mg 3 Tage	
Akute Exazerbation einer COPD (AECOPD) (p.o.) Dauer	Amoxicillin	3x 500 mg 5 Tage	ESBL ↑	Doxycyclin Clarithromycin	1x 200 mg 2x 250–500 mg 5 Tage	C. diff ↑
CAP						
Leichte Pneumonie ohne Komorbidität (p.o.) Dauer	Amoxicillin	3x 750–1000 mg 5–7 Tage	ESBL ↑	Moxifloxacin Levofloxacin	1x 400 mg 1–2x 500 mg	ESBL ↑↑ MRSA ↑↑ C. diff ↑↑
				Clarithromycin Azithromycin Doxycyclin	2x 500 mg 1x 500 mg 1x 200 mg 5–7 Tage	
Leichte Pneumonie mit Komorbidität¹ (p.o.) Dauer	Amoxicillin/ Clavulansäure	2–3x 1 g 5–7 Tage	ESBL ↑	Moxifloxacin Levofloxacin	1x 400 mg 1–2x 500 mg 5–7 Tage	ESBL ↑↑ MRSA ↑↑ C. diff ↑↑
Enteritis						
Shigellen, Salmonellen Campylobacter (p.o.) Dauer	Azithromycin	1x 500 mg 3 Tage 1x 1000 mg einmalig	C. diff ↑	Ciprofloxacin	2x 500 mg 3–7 Tage ²	ESBL ↑↑ MRSA ↑↑ C. diff ↑↑
Amöben (p.o.) Dauer	Metronidazol Anschließend: Paromomycin	max 3x 800 mg 10 Tage 3x 500 mg 9–10 Tage				

HWI						
Zystitis Dauer	Fosfomycin	1x 3000 mg einmalig	-	Trimethoprim (bei Resistenz- situation von Escherichia coli <20%)	2x 200 mg 5 Tage	ESBL ↑
	Nitrofurantoin	4x 50 mg 7 Tage	-			
	Nitrofurantoin	2x 100 mg 5 Tage	-			
	Pivmecillinam ³	3x 400 mg 3 Tage	-			
Pyelonephritis Dauer	Ciprofloxacin	2x 500–750 mg 7-10 Tage	ESBL ↑↑ MRSA ↑↑ C. diff ↑↑	Cefpodxim- Proxetil Ceftibuten	2x 200 mg 1x 400 mg 10 Tage	ESBL ↑↑↑ C. diff ↑↑
	Levofloxacin	1x 750 mg 5 Tage				
HAWT						
Impetigo Topisch p.o Dauer	Fusidinsäure 2%	2x tgl 3x 1g	-	Clindamycin Azithromycin	3x 600 mg 1x 500 mg 3 Tage	C. diff ↑↑↑ C. diff ↑
	Cefalexin	7–10 Tage	-			
Furunkel p.o.	Cefalexin Flucloxacillin	3x 1g 3x 1g	- ESBL ↑	Clindamycin	3x 600 mg	C. diff ↑↑↑
Abszeß p.o.	Abhängig von Lokalisation					

¹ CAP mit Komorbidität: chronische Herzinsuffizienz, ZNS-Erkrankungen mit Schluckstörungen, Schwere COPD, Bronchiektasen, Bettlägerigkeit, PEG

² Therapie der Salmonellen 7d ³ bislang in D nicht erhältlich

Übersicht über das Interaktionspotential von Rifabutin und Rifampicin mit der ART

ART	Rifampicin	Rifabutin
NRTI	möglich	möglich
TAF/FTC	Kontraindikation (TAF 25 mg 2 x täglich möglich)	Kontraindikation
NNRTI		
EFV	Efavirenz 800 mg	Rifabutin 450–800 mg /Tag (TDM); doppelte Rifabutindosis, wenn Rifabutin 2–3 mal/Woche mit Efavirenz gegeben wird
NVP	Kontraindikation	möglich, auf NW achten
ETR	Kontraindikation	Dosis richtet sich nach dem PI.
RPV	Kontraindikation	Kombination wird nicht empfohlen. Wenn nicht anders möglich ist eine zusätzliche Rilpivirin Dosis mit dem Essen notwendig
PIs		
ATV/r, DRV/r, LPV/r	Kontraindikation	Rifabutin 150 mg/täglich oder 3x 300 mg/Woche
DRV/Cobi	Kontraindikation	Kombination wird nicht empfohlen. Wenn es nicht zu vermeiden ist, Rifabutin 150 mg QD an jedem zweiten Tag 3 Tage die Woche
Integrasehemmer		
TAF/FTC/EVG/c	Kontraindikation	Kombination wird nicht empfohlen. Wenn es nicht zu vermeiden ist, Rifabutin 150 mg QD an jedem zweiten Tag 3 Tage die Woche
RAL	Raltegravir 800 mg BID in Erwägung ziehen (QD Formulierung: Kontraindikation)	möglich
DTG	Dolutegravir 50 mg BID	möglich, keine Dosisanpassung nötig

Mit freundlicher Unterstützung von



Besuchen Sie uns auf www.meettheexperts.at

Das Projekt „Meet the Experts“ ist ein Service der ÖAG, der Ärzten die Möglichkeit bietet, Fachärzten verschiedener Disziplinen Anfragen oder Rückfragen zu unseren Newslettern zu stellen. Trotz ihrer verschiedenen Fachrichtungen haben sie alle einen Bezug zur HIV-Therapie. Wir freuen uns auf Ihre Anfragen.

Impressum: Österreichische Aids Gesellschaft, Buchfeldgasse 4/14, 1080 Wien; Ansprechpartnerin für das Projekt Meet the Experts: Leonie Meemken, info@meettheexperts.at; Die Informationen sind nach bestem Wissen recherchiert worden. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit und Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden. Foto: Ursula Karner



Literatur

1. El-Sadr WM et al. CD4+ count- guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine*. 2006; 355: 2283-96.
2. Antoniou T, Tseng A. Potential Interactions between Antineoplastics and Antiretrovirals, 2008. <http://www.hivclinic.ca>
3. Gibson AK et al. Tenofovir Alafenamide: A Review of Its Use in the Treatment of HIV-1 Infection. *Ann Pharmacother*. 26.6.2016
4. Meemken L. Zytostatika und ART. *Ifi-Interaktionsnewsletter* 2008.
5. *Clinical Pharmacology Datenbank*, Stand 06/2017
6. Alsjon Wong, Tseng Alice. Antiretroviral Interactions with Chemotherapie Regimes. *Oncology Handbook* 2014.
7. Kotb R, et al. Life-threatening interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Eur J Haematol* 2006; 76: 269-71.
8. Kajita J, et al. CYP3A4 is mainly responsible for the metabolism of a new vinca alkaloid, vinorelbine, in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1121-7.
9. Corona G, et al. Potential hazard drug–drug interaction between boosted protease inhibitors and vinblastine in HIV patients with Hodgkin's lymphoma. *AIDS* 2013; 27: 1033- 9.
10. Cingolani A et al. Detrimental clinical interaction between ritonavir-boosted protease inhibitors and vinblastine in HIV-infected patients with Hodgkin's lymphoma. *AIDS* 2010;24:2408-12.
11. Bidon D et al. Cobicistat–vinblastine interaction and severe peripheral neuropathy. *AIDS* 2015; 29: 1120-1.
12. Levêque D et al. Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/topinavir and vincristine. *Pharm World Sci* 2009; 31: 619-21.
13. Sieh J. Interaktionen der ART mit Anti-Tumor-Substanzen – was ist zu beachten? Vortrag MAHT. 03/16
14. Berretta M et al. Sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in HIV-positive patients. *Anticancer Drugs*. 2013; 24: 212-8.
15. Rudek MA, et al., A phase 1/pharmacokinetic study of sunitinib in combination with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-positive patients with cancer: AIDS Malignancy Consortium trial AMC 061. *Cancer*. 2014, 15; 120: 1194-202.
16. Okuma Y, Hosomi Y, Imamura A. Lung cancer patients harboring epidermal growth factor receptor mutation among those infected by human immunodeficiency virus. *Onco Targets Ther*. 2014, 31; 8: 111-5.
17. Koon HB, et al. Phase II trial of imatinib in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: AIDS Malignancy Consortium Protocol 042. *J Clin Oncol*. 2014.10; 32: 402-8.
18. Hughes A. Pharmacokinetic of imatinib and antiretroviral therapy. 15th Annual conference of BHIVA 2009.
19. van Erp NP, et al. Influence of CYP3A4 inhibition on the steady- state pharmacokinetics of imatinib. *Clin Cancer Res* 2007 Dec 15; 13: 7394-400.
20. Peng B et al. Clinical pharmacokinetic of imatinib. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 879-94.
21. Back D. PL 6. *Pharmacology of Antiretroviral Therapy*. August 14.
22. Molto et al. *IWCPHHT 2014*, PP01.
23. Fumagalli L, et al. The pharmacokinetics of liposomal encapsulated daunorubicin are not modified by HAART in patients with HIV-associate Kaposi's sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45: 495-501.
24. Melosky B, et al. Phase II trial of liposomal daunorubicin with concurrent protease inhibitors in AIDS-related Kaposi's sarcoma (abstract 34). *J AIDS* 2000; 23: A23.
25. Innocenti F, Iyer L, Ramirez J, et al. Epirubicin glucuronidation is catalyzed by human UDP- glucuronosyltransferase 2B7. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 686-9
26. Huang Z, et al. Role of human liver microsomal CYP3A4 and CYP2B6 in catalyzing N-dechloroethylation of cyclophosphamide and ifosfamide. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 961-72.
27. Penzak SR, et al. Prednisolone pharmacokinetics in the presence and absence of ritonavir after oral prednisone administration to healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(5): 573-80.
28. Corona G, et al. Lopinavir-Ritonavir Dramatical Affects oft he Pharmacokinetics of Irinotecan in HIV Patients with Kaposi's Sarcoma. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 601-6.
29. Mathijssen RHJ, van Alpen RJ, Verweij J, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2182-94.
30. Relling MV et al. Human cytochrome P450 metabolism of teniposide and etoposide. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261: 491-6.
31. Kappelhoff BS, et al. No pharmacokinetic drug-drug interaction between nevirapine and paclitaxel. *Anticancer Drugs* 2005; 16: 627-3
32. Loulergue P, et al. Possible pharmacokinetic interaction involving ritonavir and docetaxel in a patient with Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2008; 22(10): 1237-1238.
33. Bundow D, Aboulafia DM. Potential drug interaction with paclitaxel and highly activate antiretroviral therapy in two patients with AIDS-associated Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 81-4.
34. Rudek MA et al. Combination antiretroviral therapy (cART) component ritonavir significantly alters docetaxel exposure. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 729-36.
35. Oostendorp RLet al. Coadministration of ritonavir strongly enhances the apparent oral bioavailability of docetaxel in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4228-33.
36. Mir O, Dessard-Diana B, Louet AL, et al. Severe toxicity related to a pharmacokinetic interaction between docetaxel and ritonavir in HIV-infected patients. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 99-101.
37. Cianfrocca M et al. Pilot study evaluating the interaction between paclitaxel and protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) and AIDS Malignancy Consortium (AMC) trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; Jan 5.
38. Dalla Pria A, Merchant S, Bower M. Oncological challenges for an ageing population living with HIV. *AIDS* 2017 Jun 1; 31 Suppl 2: S185-S189