

MEET THE EXPERTS



HIV-Therapie: Interaktionen noch aktuell?

Leonie Meemken, Pharmazeutin

Einleitung

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zählen immer noch zu den häufigsten Ursachen für gesundheitliche Beschwerden und können dazu führen, dass ein stationärer Aufenthalt notwendig wird. In der ADRED („Adverse Drug Reactions in Emergency Departments“) Studie unter der Leitung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurden über 30 Tage lang alle Einlieferungen in die Notaufnahme in vier Kliniken Deutschlands festgehalten. Bei 6,5 % der Notfälle ist ein Verdacht auf eine UAW dokumentiert worden. Ein wichtiger Faktor für das Auftreten von UAW sind Wechselwirkungen unterschiedlicher Medikamente. Mit dem Lebensalter und Multimorbidität steigt die Anzahl der Medikamente im Durchschnitt an. Fehlende Vernetzung von Verschreibern (Hausarzt, unterschiedliche Fachärzte) sowie die Einnahme freiverkäuflicher Medikamente/Nahrungsergänzungsmittel tragen dazu bei, dass Interaktionen auftreten, die in Toxizität bzw. Wirkungsverlust resultieren können.^[1,2]

In der HIV-Therapie ist das Bewusstsein für Medikamenteninteraktionen seit langem hoch. Booster von Proteasen oder Integraseinhibitoren aber auch (ältere) NNRTIs beeinflussen eines der wichtigsten Abbausysteme, das Cytochrom P450, sehr und können zu verstärktem als auch zu verzögertem Abbau von Medikamenten führen. Dementsprechend mussten gewisse Medikamentenkombinationen vermieden oder die Dosierung angepasst werden. Glucocorticoide, Quetiapin, Thrombozytenaggregationshemmer, Alpha-Blocker, Antikoagulantien, Sedativa, Calcium-Kanal Blocker und Lipidsenker standen im Fokus von klinisch relevanten Interaktionen. Aber nicht nur die Abbauwege, auch Hemmung bestimmter Medikamententransporter (z.B. P-Glykoprotein) oder Veränderungen der QT-Zeit sind Aspekte,

die bei Medikamenten-Interaktionen beachtet werden müssen.^[3-9] Durch den Einzug ungebooster Integrasehemmer und des neuen NNRTI Doravirin hat sich das Interaktionspotential der antiretroviralen Medikamente verringert. Doch ganz ohne Berücksichtigung des Interaktionspotentials der neuen Substanzen kommt man in der klinischen Praxis nicht aus. Deshalb werden im Folgenden die klinisch relevanten Interaktionen diskutiert, die heutzutage in der Praxis bei den am häufigsten eingesetzten antiretroviralen (STR) Kombinationen beachtet werden sollten.

Bei den neu zugelassenen Single Tablet Regimen, die zur Verfügung stehen, handelt es sich um

- **Bictegravir/Tenofoviralfenamid/Emtricitabin (BIC/TAF/FTC)**
- **Doravirin/Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin (DOR/TDF/FTC)**
- **Dolutegravir/Lamivudin (DTG/3TC)**

NNRTIs

Tenofovir alafenamid (TAF)

Während bei den älteren NNRTIs eher die pharmakodynamischen Interaktionen aufgrund von mitochondrialer Toxizität oder eines nephrotoxischen Potentials im Fokus standen, sind für Tenofoviralfenamid (TAF) auch pharmakokinetische Interaktionen über das P-Glycoprotein (P-gp) zu beachten. TAF ist u.a. ein Substrat des Membrantransporters P-Glykoprotein, und wird von Medikamenten, die einen starken Einfluss auf das P-gp ausüben, in seiner Resorption beeinflusst.^[10,11] Die Interaktion bedingt zwei Dosierungen von TAF in Kombination mit unterschiedlichen (antiretroviralen) Medikamentenklassen. Während TAF in Verbindung mit den Integrasehemmern Dolutegravir und

Bictegravir, aber auch mit den NNRTIs Rilpivirin und Efavirenz in einer Dosis von 25 mg kombiniert wird, erfordern Ritonavir oder Cobicistat geboosterte PIs und INIs, aber auch andere P-Glykoprotein Inhibitoren eine Reduktion der TAF Dosis auf 10 mg. Die folgenden Induktoren diverser Enzyme und Membrantransporter wie z.B. Johanniskraut, die alten Antiepileptika Carbamazepin, Oxcarbazepin und Phenytoin können die TAF-Spiegel senken und sind deshalb für alle TAF-haltigen Regime kontraindiziert. ^[10,11] Auch die beiden Tuberkulostatika Rifampicin und Rifabutin sind laut Fachinformation mit TAF kontraindiziert, da sie die Plasmakonzentrationen von TAF senken. Anpassungen der Dosierung die eine Kombinierbarkeit dieser häufig benötigten Medikamente ermöglichen, werden in laufenden PK-Studien geforscht. ^[13]

NNRTIs

Die NNRTIs haben bisher pharmakokinetisch durch die Induktion des Isoenzym CYP3A4 die Plasmaspiegel vieler Begleitmedikamente gesenkt. Diese Eigenschaft nimmt von Efavirenz, Nevirapin über Rilpivirin nach Doravirin ab.

Doravirin

Doravirin ist kein starker CYP3A4-Induktor und hat daher höchstwahrscheinlich nur einen geringen Einfluss auf die Plasmaspiegel der Begleitmedikamente, die über die Enzyme des Cytochrom Systems metabolisiert werden.

Trotzdem wurde gezeigt, dass die Plasmakonzentration des CYP3A4-Substrates Midazolam unter Doravirin um 18 % sank, was auf eine schwach induzierende Wirkung des Doravirin auf das Isoenzym CYP3A4 hinweisen könnte. Klinische Relevanz zeigt sich aber nur bei Arzneimitteln, die als CYP3A4-Substrate eine geringe therapeutische Breite aufweisen wie z. B. Tacrolimus und Sirolimus. Hier müssen Spiegel und damit Wirksamkeit mittels eines Therapeutischem Drug Monitorings (TDM) kontrolliert werden. ^[10,11,12]

Bezüglich des Einflusses anderer Arzneimittel auf Doravirin ist festzuhalten, dass Doravirin selbst über das Isoenzym CYP3A4 abgebaut wird. Bei **CYP3A4 Inhibitoren**, die zu einer Erhöhung der Doravirin Plasmakonzentrationen führen können, ist keine Dosisanpassung von Doravirin erforderlich.

Begleitmedikamente, die jedoch **CYP3A4 induzieren**, wie z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifapentin, Johanniskraut, Mitotan, Enzalutamid, Lumacafator sind zu vermeiden.

Für die Kombination mit Rifabutin gibt es Studiendaten, dass durch Dosiserhöhung auf eine zweimal tägliche Doravirin Einnahme eine Kombination möglich ist.

Theoretischen Überlegungen zufolge, könnte dies auch für andere moderate CYP3A4 Induktoren gelten, wobei hier aber Studiendaten fehlen. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, ist die Wirksamkeit von Doravirin mit Medikamenten mit moderater CYP3A4 Induktion wie Bosentan, Dabrafenib, Moxidafinil, Telotristat oder Thioridazin engmaschig zu kontrollieren. ^[12]

Integrasehemmer

Für die Integrasehemmer werden zwei Arten von klinisch relevanten Interaktionsmechanismen beschrieben, die Interaktion über die Chelatkomplexbildung mit polyvalenten Kationen und die über die Glucunoryltransferase (UGT) bzw. CYP3A4-Induktoren der Begleitmedikamente. ^[10,11,13,14]

Raltegravir wird über die Glucuronosyltransferase (UGT1A1) abgebaut und hat keinen Einfluss auf das Isoenzym CYP3A4. Dolutegravir wird hauptsächlich über UGT1A1 metabolisiert, zusätzlich minimal auch über CYP3A4. Bictegravir hingegen wird über beide Enzyme UGT1A1 und CYP3A4 abgebaut. ^[10,11,13,14]

UGT1A1-Induktoren

Das hat zur Folge, dass starke UGT1A1-Induktoren wie Rifampicin, theoretisch auch Barbiturate, Phenytoin, Primidon, die älteren Antiepileptika (z.B. Carbamazepin, Oxcarbazepin) und Johanniskraut die Spiegel der Integrasehemmer im Blut senken können.

Für Bictegravir sind die UGT1A1-Induktoren wie z. B. Rifampicin kontraindiziert. Für Dolutegravir besteht die Möglichkeit – so keine Integrase-Resistenz vorliegt – mit Rifampicin die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene auf zweimal täglich 50 mg zu erhöhen. Bei den Tuberkulostatika steht für Dolutegravir Rifabutin zur Verfügung. ^[13,14]

Interaktionspotential über die Chelatkomplexbildung

Chelatkomplexe von Integraseinhibitoren mit polyvalenten Kationen können die gastrointestinale Resorption der Substanzen verhindern, was zu einem Abfall der Integrasehemmer-Konzentrationen im Blut führen kann. Zu den betroffenen Kationen gehören Aluminium, Kalzium, Eisen, Magnesium und theoretisch auch Zink. Sie sind in Medikamenten wie Antazida und Laxantien oder in Nahrungsergänzungsmitteln wie Multivitaminpräparaten, Protein-Shakes und hochdosierten Kalzium-Tabletten (bei der Therapie von Osteoporose und Allergien) enthalten.

Bictegravir darf im Nüchternzustand nicht gleichzeitig mit magnesium- und aluminiumhaltigen Antazida oder eisenhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln eingenommen werden. Die Einnahme muss mindestens 2 Stunden vor oder mit Nahrung 2 Stunden nach magnesium- und aluminiumhaltigen Antazida erfolgen. In Kombination mit eisenhaltigen Ergänzungsmitteln muss Bictegravir mindestens 2 Stunden vor diesen oder zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

Kalzium sollte nicht gleichzeitig mit Bictegravir eingenommen werden, kann aber unabhängig von der Mahlzeit und mit einem zeitlichem Abstand verabreicht werden

Dolutegravir sollte 2 Stunden vor der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder 6 Stunden danach eingenommen werden. Wenn Dolutegravir gleichzeitig mit Nahrung eingenommen wird, kann von einer zeitverzögerten Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder Multivitaminpräparaten, die Kalzium, Eisen oder Magnesium enthalten, abgesehen werden. Ausnahme bilden magnesium- und aluminiumhaltige Antazida. Sie sind immer in dem vorgegebenen zeitlichen Abstand (mindestens 2 Stunden danach oder 6 Stunden davor) einzunehmen. ^[14]

Wichtig ist hier zu bemerken, dass Protonenpumpenhemmer (PPIs) und H2-Blocker nicht mit Integrasehemmern interagieren. Interaktionen mit PPIs und H2-Blockern treten nur bei Arzneimitteln auf, die sich bei einem veränderten pH-Wert im Magen weniger gut auflösen. Dies betrifft von den antiretroviralen Medikamenten Atazanavir und Rilpivirin.^[10,11]

Transportermoleküle OCT2 und MATE1

Bictegravir und Dolutegravir hemmen beide den renalen organischen Kationentransporter (OCT2), Bictegravir außerdem noch den Multidrug und Toxin Extrusion Transporter 1 (MATE1). Aus diesem Grund wirken sich die beiden Integrasehemmer erhöhend auf die Konzentration des Antidiabetikums Metformin aus. Inwieweit diese Interaktion klinisch relevante Auswirkungen in der Praxis hat, ist fraglich.

Denn die erhöhten Metformin Konzentrationen korrelierten nicht mit den pharmakodynamischen Charakteristika von Metformin wie reduzierter Glucose Spiegel, erhöhtes aktives GLP-1 und Plasma Laktat.

Deshalb wird nur bei Patienten mit einer reduzierten Nierenfunktion ein engmaschiges Monitoring und gegebenenfalls eine

Metformin Dosisreduktion empfohlen, um das Risiko einer Laktatacidose zu vermeiden. Für Patienten mit einer normalen Nierenfunktion ist die Kombination möglich.^[12,13,15]

Zusammenfassung

Auch wenn geboosterte Regime aus dem Alltag der HIV Therapie immer mehr verschwinden bedürfen auch neue Regime einer sorgfältigen Beachtung und Auswahl der Begleitmedikation. Hierbei ist besonders auf die Interaktion von Integraseinhibitoren mit mehrwertigen Kationen zu achten, da diese sich in häufigen Begleitmedikationen aber auch Nahrungsergänzungsmitteln und freiverkäuflichen Arzneimitteln finden. Folglich muss der Fokus der Aufklärung der Patienten bei diesem Interaktionspotential liegen. Um die Wirksamkeit der Integrasehemmer zu garantieren ist daher gezielt nach Nahrungsergänzungsmitteln zu fragen.^[16]

Interaktionspotential der neuen Single Tablet Regime ^[10-14]			
Begleitmedikamente	Dolutegravir, Lamivudin (DTG, 3TC)	Doravirin, Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin (DOR, TDF, FTC)	Bictegravir, Tenofoviralafenamid, Emtricitabin (BIC, TAF, FTC)
Säureblocker Antazida	DTG 2 Stunden vor der Einnahme von Antazida oder 6 Stunden danach einzunehmen	Keine IA	BIC mind 2 h vor, oder mit Nahrung 2 h nach, magnesium- und/ oder aluminiumhaltigen Antazida einnehmen
PPI, H2-Blocker	Keine IA	Keine IA	Keine IA
Antiepileptika Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin	DTG 2x 50 mg tgl Alternativen bei Integrase Hemmer Resistenzen nutzen Alternative: Gabapentin, Levetiracetam, Pregabalin	KI: ↓ Doravirin ** Alternative: Gabapentin, Levetiracetam, Pregabalin	Nicht empfohlen. KI: ↓ BIC** Alternative: Gabapentin, Pregabalin, Levetiracetam
Antidiabetika Metformin, Canagliflozin, Liraglutid, Sitagliptin	DTG: Metformin 39 % ↑ ** Zu Beginn und Beendigung der Kombi monitoren Metformin Dosisred. bei red. Nierenfunktion	Keine IA *	BIC: Metformin Dosisred. nur bei red. Nierenfunktion
Antituberkulostatika Rifampicin	↓ DTG: 2x 50 mg tgl. Alternative: Rifabutin bei Integrasehemmer Resistenzen nutzen	KI** ↓ Doravirin	KI: ↓ BIC**
Rifabutin (300 mg QD)	DTG: keine IA	↓ Doravirin** 2 x 100 mg tgl (Abstand 12 h)	TAF ↓ /BIC**: Nicht empfohlen
Johanniskraut	DTG: 2x 50 mg tgl Alternative bei Integrase Resistenzen nutzen Alternative: Mood Ringana	KI: ↓ Doravirin** Alternative: Mood Ringana	KI: ↓ BIC** Alternative: Mood Ringana
Antimykotika Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol	DTG keine IA	Keine IA **	TAF 10 mg BIC: keine IA
Immunsuppressiva Tacrolimus, Sirolimus	keine Angaben	↓ Tacrolimus, Sirolimus* TDM	↑ Tenofovir* über P-gp-Inhibition Nierenfunktion überwachen
Ciclosporin	Keine Angaben	Keine IA	↑ Tenofovir Nierenfunktion kontrollieren TAF 10 mg ↑ BIC; vermeiden

Sorbitol	↓ 3TC dauerhafte Einnahme von Sorbitol, osmotisch wirkende Polyalkoholen Monosaccharidalkoholen (z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) vermeiden oder engmaschig HIV-VL kontrollieren		
Nahrungsergänzungsmittel (Aluminium, Kalzium, Eisen, Magnesium) gepufferte Arzneimittel Sucralfat	Kalzium-, eisenhaltige Ergänzungsmittel und Multivitaminpräparate: mind. 2h danach oder 6h vor DTG einnehmen	Keine IA*	BIC nicht zusammen mit magnesium- und aluminiumhaltigen Ergänzungsmitteln einnehmen BIC mind. 2h vor Einnahme eisenhaltiger Ergänzungsmittel oder zusammen mit Nahrung einnehmen Kalzium-haltige Ergänzungsmittel unabhängig von der Nahrung zusammen einzunehmbar

*Aufgrund von theoretischen Überlegungen, keine Studiendaten

** laut Fachinformation, IA: Interaktionen

Bei Dosisveränderungen muss von dem STR auf die Einzelsubstanzen umgestellt werden.

Literatur

1. Just KS, Dormann H, Böhme M et al. Personalising drug safety-results from the multi-centre prospective observational study on Adverse Drug Reactions in Emergency Departments (ADRED). Eur J Clin Pharmacol. 2020;76:439-48 .
2. Von Hentig. Polypharmazie. INXFO Newsletter, September 2019
3. López-Centeno B et al. Polypharmacy and drug-drug interactions in HIV-infected subjects in the region of Madrid, Spain: a population-based study. Clin Infect Dis. 2019;20: pii: ciz811
4. Ranzani A et al. Burden of Exposure to Potential Interactions Between Antiretroviral and Non-Antiretroviral Medications in a Population of HIV-Positive Patients Aged 50 Years or Older. J AIDS. 2018;78:193-201.
5. Cuzin L et al. Ageing with HIV: do comorbidities and polymedication drive treatment optimization? HIV Med. 2017;18:395-401
6. Baecke C et al. Prevalence of drug-drug interactions in the era of HIV integrase inhibitors: a retrospective clinical study. Neth J Med. 2017;75:235-40.
7. Jakeman B et al. Comparing the Frequencies of Contraindicated Drug-Drug Interactions Between Differing Antiretroviral Regimens in HIV-Infected Patients. Ann Pharmacother. 2017;51:365-72.
8. Nisly SA, Stevens B et al. Ritonavir- or cobicistat-boosted antiretroviral therapy and direct oral anticoagulants: A case for apixaban. Int J STD AIDS. 2019;30:718-22.
9. Nisly SA, Stevens BN et al. Ritonavir- or cobicistat-boosted antiretroviral therapy and direct oral anticoagulants: A case for apixaban. Int J STD AIDS. 2019;30:718-22
10. Datenbank des General Hospitals in Toronto, Kanada, <http://app.hivclinic.ca>
11. Liverpooler Interaktions Datenbank <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
12. Fachinformation Delstrigo® Firma Merck Sharp & Dohme, Stand 01.2019
13. Fachinformation Biktarvy® Firma Gilead, Stand 10.2018
14. Fachinformation Dovato® Firma Glaxo, Stand 07.2019
15. Gervasoni C, Minisci D, Clementi E et al. How Relevant is the Interaction Between Dolutegravir and Metformin in Real Life? . J AIDS. 2017;75:e24-26.
16. Clinical Cases DDI. <http://www.clinicalcasesddis.com/ddis/search/Stand:>



Leonie Meemken

www.patinka.at

Adhärenz-Sprechstunde Kaiser-Franz-Josef-Spital
ChemSex Sprechstunde Allgemeines Krankenhaus Wien
Kontakt: 0043699 190880289; lme@patinka.at

Mit freundlicher Unterstützung von



WORKING ON BEHALF OF
VIIV HEALTHCARE IN HIV

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

