

Wechselwirkungen zwischen der ART und Analgetika

Schmerzmittel mit fiebersenkender Wirkung wie Paracetamol oder Acetylsalicylsäure (ASS) können während einer HIV-Therapie bei akuten Schmerzen oder bei Fieber bedenkenlos für kurze Zeit eingenommen werden. Ein langfristiger Gebrauch von hohen ASS-Dosen kann evtl. die hämatotoxische Wirkung von AZT verstärken. Besonders bei Patienten mit einer Thrombozytopenie ist Vorsicht geboten. Paracetamol wirkt hepatotoxisch und kann somit evtl. bei längerem Gebrauch von hohen Dosen die hepatotoxische Wirkung der NNRTIs und PIs verstärken^[1]. Für Metamizol und Flupirtin werden keine Interaktionen beschrieben. Die Datenlage ist aber schlecht.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) werden bei Schwellungen und Schmerzen an Gelenken eingesetzt. Nachteilig ist, dass diese Arzneimittel auf den Magen schlagen und bei vorgeschädigtem Herzen ungeeignet sind. Ibuprofen besitzt weniger Nebenwirkungen als die übrigen NSAR, hat aber auch keine so ausgeprägte entzündungshemmende Wirkung wie z. B. Diclofenac oder Naproxen.

Mit den **COX2-Hemmern** (Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib und Valdecoxib) wurde versucht, die Nebenwirkungen der NSAR zu umgehen. Doch letztendlich brachte diese Arzneimittelgruppe keinen Vorteil. Die beiden letzteren wurden wegen kardialer Nebenwirkungen und allergischen Reaktionen bereits vom Markt genommen^[2].

Die durch die NSAR verursachten Magenprobleme können unter einem antiretroviralen Regime verstärkt auftreten. Deshalb ist es sinnvoll, auf diese Nebenwirkung zu achten und die Schmerzmitteldosis so niedrig wie möglich zu halten. AZT kann zusammen mit NSAR hämatotoxische Reaktionen verstärken^[3]. Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen sind bei den NSAR klinisch eher uninteressant.

Zu den „Opiat-Teil-Agonisten“ gehört Buprenorphin, das mit ATV interagiert. Ein Fallreport berichtete bei drei Probanden über Müdigkeit, Benommenheit, Konzentrationsmangel und eine reduzierte geistige Leistungsfähigkeit unter einer

ATV/r-Gabe von 300/100 mg QD mit Buprenorphin-Dosen von 8–14 mg/Tag. Durch Dosisreduktion auf max. 8 mg oder Intervallverlängerung auf jeden zweiten Tag konnten die Nebenwirkungen gemildert werden^[4]. Auch theoretische Überlegungen gehen von erhöhten Buprenorphin-Spiegeln unter ATV aus. Denn sowohl Buprenorphin als auch sein aktiver Metabolit Norbuprenorphin werden über die Glucuronyltransferase (GT) abgebaut^[5], die durch ATV gehemmt wird. Somit ist in Gegenwart von ATV auf potentielle Buprenorphin-Nebenwirkungen zu achten und ggf. eine Dosisreduktion von Buprenorphin vorzunehmen.

Die übrigen Proteasehemmer hemmen dieses Enzym nicht. LPV/r wirkt zwar induzierend auf die GT, aber bei HIV-neg. opiat-abhängigen Probanden veränderten sich die Buprenorphin- und Norbuprenorphin-AUCs nicht signifikant. Unter RTV 100 mg BID stieg die Buprenorphin-AUC signifikant um 57 % an. In keinem Fall wurde aber von Entzugsercheinungen oder Nebenwirkungen berichtet. Dosisanpassungen waren nicht erforderlich^[6]. Mit Efavirenz kam es zu erniedrigten Buprenorphin-Spiegeln. Bei opiat-abhängigen Probanden sanken die Buprenorphin- und Norbuprenorphin-Spiegel unter EFV um 49 % bzw. um 71 %. Es wurden keine Entzugsercheinungen innerhalb der ersten 15 Tage beobachtet, jedoch können diese auch noch später auftauchen. Daher sollte bei der Kombination von EFV mit Buprenorphin auf Entzugsercheinungen geachtet und ggf. eine Dosisanpassung vorgenommen werden^[7].

In Gegenwart von „**Opiat-Agonisten**“ bleibt die ART unverändert, es kann jedoch theoretisch zu Spiegelschwankungen der Opiode kommen, die ggf. durch eine Dosisanpassung ausgeglichen werden können. Aldenafil, Fentanyl, Oxyodon und Hydrocodon werden über CYP-3A4 abgebaut und werden somit von CYP-3A4-Inhibitoren (PIs) bzw. CYP-3A4-Induktoren (NNRTIs) in ihren Plasmaspiegeln beeinflusst. Morphin und Hydromorphon werden über die Glucuronyltransferase (UGT 1A1) abgebaut. LPV/r, RTV und TPV induzieren, ATV dagegen hemmt dieses Enzym.



Schlafmohn

Tramadol-Spiegel stiegen unter einem PI-haltigen Regime bis zu 1,5-fach an^[8]. Für Valoron® (Tilidin+Naloxon) liegen keine Interaktionsstudien mit der ART vor.

Tilidin ist ein Prodrug und wird rasch über die Isoenzyme CYP 2D6 und CYP 3A4 zur eigentlichen Wirksubstanz Nortilidin abgebaut. Proteasehemmer (v. a. Norvir®) können den Abbau hemmen und damit die analgetische Wirkung von Nortilidin verzögern. Andererseits wird Naloxon, der Gegenspieler von Tilidin in Gegenwart von LPV/r, RTV und TPV/r schneller abgebaut. Diese inhibierenden und induzierenden Wirkungen von RTV auf die verschiedenen Enzyme machen eine Vorhersage der Wechselwirkungen schwer möglich. Die klinische Relevanz der Wechselwirkung ist fraglich. Es gibt aber Einzelfallberichte, bei denen die Kombination von Valoron® und einem PI/r Regime zu Abhängigkeiten führte. Patienten sollten mit dieser Kombination vorsichtig sein und die Dosierungsanweisungen genau einhalten.

Interaktionen zwischen Opiaten und Proteasehemmern bzw. NNRTIs (modifiziert nach [9])

	CYP-3A4-Inhibitoren (ATV, FPV, IDV, NFV, SQV, EFV, RTV, LPV/r)	CYP-3A4-Induktoren (EFV, NVP, TPV)
Opiat-Teil Agonisten		
Buprenorphin [3-7]	Interaktion eher unwahrscheinlich. Ausnahmen: ATV: Buprenorphin ↑ (Siehe Fallbeispiel im Text)	Möglich: Buprenorphin ↓
Opiat Agonisten		
Hydrocodon	Hydrocodon ↑ 150–300 %	Hydrocodon ↓
Hydromorphon	LPV/r: Hydromorphon ↓	NNRTIs: Keine Effekte, TPV/r: Hydromorphon ↓
Morphin	LPV/r: Morphin ↓	Interaktion unwahrscheinlich
Oxycodon	Oxycodon ↑ 150–300 %	Oxycodon ↓
Tilidin/Naloxon (Valoron®)	Tilidin ↑, aktiver Metabolit: Nortilidin ↓ LPV/r: Naloxon ↓	Tilidin ↓, aktiver Metabolit: Nortilidin ↑ TPV/r: Naloxon ↓
Tramadol	Tramadol ↑ 150–300 %	Unwahrscheinlich
Pethidin [11] (USA: Meperidin)	Pethidin ↑ Kontraindiziert: Volldosis Norvir® Reaktion auf RTV-Mini-Dosen ungeklärt. RTV 500 mg BID für 10 Tage + Einzeldosis Pethidin 50 mg: Pethidin-AUC ↓ 67 %, Normeperidin-AUC ↑ 47 % Vorsicht: Krampfanfälle bei erhöhten Normeperidin-Spiegeln. Engmaschige Überwachung bei Niereninsuffizienz.	Pethidin ↓ TPV/r: Vermeiden von hohen Dosen und langfristigen Gebrauch von Pethidin, da Normeperidin ↑, d. h. verstärkte analgetische Wirkungen und ZNS-Aktivität (z. B. Krampfanfälle) [2].
Opiat-Agonisten: Intra operative Analgesie		
Alfentanil	Alfentanil ↑ > 300 %	Alfentanil ↓
Remifentanil	Interaktion unwahrscheinlich	Interaktion unwahrscheinlich
Opiat-Agonisten: Intra operative Analgesie + transdermale Plaster		
Fentanyl [12]	Mit RTV 900 mg/d: Fentanyl AUC ↑ 174 % Evtl. Dosisreduktion mit kontinuierlichem i.v oder transdermale Fentanyl. Reaktion auf RTV-Mini-Dosen ungeklärt. Auf Nebenwirkungen wie Atemnot, ZNS-Effekte achten und ggf. Fentanyl-Dosis reduzieren [6].	Fentanyl ↓

L I T E R A T U R

[1] Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>

[2] Herdegen T, Fauler J, et al. Zur Arzneimittelsicherheit von NSAR und COX-2-Hemmern. Arzneimitteltherapie 2006; 24: 84-87.

[3] Radwan MA. Zidovudine, diclofenac and ketoprofen pharmacokinetic interactions in rats. J Pharm Pharmacol 2000; 52:665-9.

[4] Bruce RD, Altice FL. Three case reports of a clinical pharmacokinetic interaction with buprenorphine and atazanavir plus ritonavir. AIDS 2006; 20:783-4.

[5] Chang Y, Moody D, McCance-Katz EF. Novel metabolites of buprenorphine detected in human liver microsomes and human urine. Drug Metab Dispos 2006; 34:440-8.

[6] McCance-Katz EF, Moody DE, Smith PF, et al. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals. II. The protease inhibitors nelfinavir, lopinavir/ritonavir, and ritonavir. Clin Infect Dis 2006; 43:235-46.

[7] McCance-Katz EF, Pade P, Friedland, et al. Efavirenz decreases buprenorphine exposure, but is not associated with opiate withdrawal in opioid dependent individuals. Abstract 653, 12th CROI 2005, Boston.

[8] Bruce RD, et al. Pharmacokinetic drug interactions between opioid agonist therapy and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. J Acqui Immune Defic Syndr 2006; 41:563-72.

[9] Tseng A. General Hospital, Toronto 2006. <http://www.tthivclinic.com>.

[10] Fachinformationen: Reyataz®, Telzir®, Crixivan®, Viracept®, Invirase®, Sustiva®, Norvir®, Kaletra®, Viramune®, Aptivus®, Prezista®.

[11] Piscitelli S, Kress D, Bertz R, et al. The effect of ritonavir on the pharmacokinetics of meperidine and normeperidine. Pharmacother 2000; 20:549-53.

[12] Olkkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. Anesthesiology 1999; 91:681-85.



Kontakt: Leonie Meemken, Pharmazeutin am ifi-Institut, E-Mail: meemken@ifi-infektiologie.de, Tel.: 0160 / 902 44 100

www.ifi-interaktions-hotline.de

Impressum: ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin, ifi Medizin GmbH
An der Asklepios Klinik St. Georg, Lohmühlenstr. 5, Haus K, 20099 Hamburg
Prof. Dr. A. Plettenberg, Dr. A. Stoehr · Amtsgericht Hamburg HRB 77735

Die angegebenen Informationen wurden nach bestem Wissen zusammengestellt.
Das Wissen über die HIV-Therapie befindet sich sehr im Fluss.
Für die Richtigkeit der Angaben wird keine Haftung übernommen.

Mit freundlicher Unterstützung durch

