

# Interaktionen kardialer und antiretroviraler Medikation

<sup>1</sup>Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitäts-spital Basel, Schweiz.

Sabin Egger, Jürgen Drewe<sup>1</sup>

## Zusammenfassung

Neue therapeutische Optionen der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) haben die Morbidität und Mortalität von HIV-infizierten Patienten deutlich gesenkt, so dass nun vermehrt die altersspezifischen Erkrankungen manifest werden, wie z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen. Zusätzlich verursacht die HIV-Erkrankung selber eine gewisse

kardiovaskuläre Morbidität. Aus diesem Grund gewinnt die Behandlung der kardiovaskulären Symptome eine zunehmende Bedeutung. Die Pharmakotherapie dieser HIV-positiven Patienten ist sehr komplex, da sie durch eine Polypharmazie aus Medikamenten mit einem hohen Interaktionspotential geprägt ist.

## Schlüsselwörter:

Interaktionen · Cytochrom · Antiretrovirale Therapie · Kardiovaskuläre Medikamente

**Herz 2005;30:493–503**

DOI 10.1007/s00059-005-2723-4

## Interactions of Cardiac and Antiretroviral Medication

### Abstract

New therapeutic options such as the highly active antiretroviral therapy (HAART) have significantly improved morbidity and mortality of HIV-infected patients. Consequently, age-related diseases become more manifest. In addition, HIV infection it-

self causes certain cardiovascular morbidity. Therefore, treatment of cardiovascular symptoms of HIV-positive patients becomes more and more important. Pharmacotherapy in these patients is complex and requires polypharmacy with drugs carrying a high risk of drug-drug interactions.

### Key Words:

Drug interactions · Cytochrome · Antiretroviral therapy · Cardiovascular drugs

## Einleitung

Mit der Einführung der neuen hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) konnten die HIV-Morbidität und -Mortalität erheblich vermindert werden. HIV-infizierte Patienten werden nun älter und zeigen vermehrt die altersentsprechenden kardiovaskulären Erkrankungen wie in der Kontrollgruppe ohne HIV-Infektion.

Zu dieser Morbidität kommen nun auch spezifische kardiovaskuläre Erkrankungen hinzu, die durch die Virusinfektion direkt oder indirekt verursacht worden sind [1], wie z.B.

1. durch das HIV oder Begleitinfektionen oder Drogen (z.B. Kokain) verursachte Myokarditis und nachfolgende Kardiomyopathie,
2. erhöhte Prävalenz von (infektiösen) Perikarditiden und Endokarditiden (durch HIV, Begleitinfektionen oder durch Malignome, Malnutrition),
3. rechtsventrikuläre und pulmonale Erkrankungen; pulmonalarterielle Hypertonie (Prävalenz bei HIV deutlich erhöht),
4. Vaskulitis (als unerwünschte Arzneimittelwirkungen [UAWs] der antiinfektiösen und antiretroviralen Therapie),

5. beschleunigte Arteriosklerose (8% der Patienten mit HIV-Protease-Inhibitoren),
6. Arrhythmien (UAWs, autonome Dysfunktion),
7. Lipodystrophie (HIV-Protease-Inhibitoren).

## Typen von Interaktionen

Der kardiovaskulär erkrankte HIV-positive Patient stellt eine große Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar: Er benötigt in der Regel eine komplexe Polypharmazie. Diese besteht z.T. aus Medikamenten mit einem hohen Interaktionspotential. Die daraus folgenden Interaktionen können pharmakokinetischer und/oder pharmakodynamischer Natur sein. Bei den pharmakokinetischen Interaktionen beeinflusst ein Medikament die Aufnahme (Absorption), den Abbau (Metabolismus) oder die Ausscheidung eines oder mehrerer anderer gleichzeitig gegebener Medikamente. Bei den pharmakodynamischen Interaktionen beeinträchtigt ein Medikament die Effekte eines oder mehrerer anderer Medikamente.

Die häufigste Ursache einer pharmakokinetischen Interaktion ist auf der Ebene des Metabolismus zu finden. Ziel des Metabolismus ist es, die in der Regel lipophilen und dadurch vom Körper schwer ausscheidbaren Medikamente durch chemische Modifikation (Phase-I-Reaktionen) oder durch Konjugation mit wasserlöslichen Säuren wie z.B. Glucuronsäure (Phase-II-Reaktionen) in wasserlöslichere Formen umzuwandeln, die der Körper leichter ausscheiden kann. Die Phase-I-Reaktionen werden zum größten Teil durch die Enzyme des Cytochrom-P450-Enzymsystems vermittelt. Diese Enzyme sind sehr empfindlich für Interaktionen. Die wichtigsten Isoenzyme (CYPs) für den Abbau von Medikamenten sind das CYP 3A4, 2D6, 2C9/2C19 und 1A2, welche ungefähr 50%, 25%, 20%, 5% und 1% der heutigen Medikamente metabolisieren.

### Welche Interaktionen sind denkbar?

Werden die CYPs gehemmt, so hat dies eine Erhöhung der Blutspiegel der von ihnen abgebauten Medikamente zur Folge, was zu einem verstärkten Effekt oder einer dosisabhängigen Toxizität führen kann. Genetische Mutationen in den für die Enzyme kodierenden Genen können ebenfalls zu einer (permanent) verminderten Menge an funktionstüchtigem Enzym und zum Phänotyp eines „langsamen Metabolisierers“ führen. Solche Mutationen werden, wenn sie in einer Population eine bestimmte Häufigkeit aufweisen (> 1%), Polymorphismen genannt. Sie sind für die CYPs 2D6, 2C19 und 2C9 beschrieben und treten in Westeuropa mit einer Prävalenz von 10%, 2% und 1% auf. Des Weiteren kann es zu Genduplikationen kommen, so dass das entsprechende Gen mehrfach vorkommt und permanent verstärkt exprimiert wird. Dies führt dann zu einer permanenten Zunahme der aktiven Enzymmenge, einem er-

höhten Metabolismus und verminderten Blutspiegeln der von dem Enzym abgebauten Medikamente. In diesen Fällen sind die Effekte des jeweiligen entsprechenden Medikaments bei normaler Weise wirksamen Dosierungen vermindert bis hin zum totalen Wirkungsverlust. Der resultierende Phänotyp wird auch „ultraschneller Metabolisierer“ genannt. Ähnliche Auswirkungen hat eine Enzyminduktion des jeweiligen Cytochroms: hier liegt eine in diesem Fall temporär erhöhte Menge des aktiven Enzyms vor (s. Tabelle 1).

Die verschiedenen Typen der Interaktionen unterscheiden sich erheblich durch den Zeitverlauf ihres Eintretens und ihrer Dauer: Eine Enzymhemmung setzt sehr schnell nach Gabe des Hemmstoffs ein und dauert nach Absetzen entsprechend der Halbwertszeit des Hemmstoffs im Blut Stunden bis Tage. Eine Enzyminduktion setzt erst 2–3 Tage nach Gabe des Induktors ein und kann sogar erst nach 1–2 Wochen ihren Höhepunkt erreichen (z.B. Carbamazepin). Die Wirkung der Enzyminduktion hält nach Absetzen des Induktors je nach Halbwertszeit der Substanz und des induzierten Enzyms einige Tage bis Wochen länger an.

Eine wichtige Rolle bei der Aufnahme von Medikamenten aus dem Darm, der Verteilung im Körper (z.B. Blut-Hirn-Schranke) und bei der renal und hepatischen Elimination von Medikamenten spielen Transportproteine. Das wichtigste dieser Transportproteine ist das P-Glykoprotein (Pgp). Es besitzt eine breite Substratspezifität und transportiert eine Vielzahl strukturell unterschiedlicher Medikamente.

Im Folgenden werden die wichtigsten antiretroviralen und kardiovaskulären Medikamente hinsichtlich ihres Abbaus und der möglichen Interaktionen besprochen.

### Wichtige HIV-Medikamente HIV-Protease-Inhibitoren

Die Wirkungen der HIV-Protease-Inhibitoren Saquinavir, Indinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir, Lopinavir, Fosamprenavir (Prodrug von Amprenavir), Atazanavir auf CYPs, Pgp und UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) sind in Tabellen 2a bis 2c dargestellt.

Ritonavir inhibiert sehr stark den Metabolismus von CYP3A4-Substraten in vitro [2]. Diese Inhibition konnte ebenfalls in verschiedenen klinischen Studien [2] nach Kurzzeitverabreichung von Ritonavir gezeigt werden. Nach Langzeitverabreichung scheint Ritonavir hingegen CYP3A4 zu induzieren [2].

**Tabelle 1.** Typen der metabolischen Interaktionen.

**Table 1.** Types of metabolic interactions.

Typ	Meta- bolismus	Blut- spiegel	Effekte
Enzymhemmung	Vermindert	Erhöht	Erhöht/Toxizität
Polymorphismus („langsamer Metabolisierer“)	Vermindert	Erhöht	Erhöht/Toxizität
Polymorphismus („ultraschneller Metabolisierer“)	Erhöht	Erniedrigt	Erniedrigt/Wirkungsverlust
Enzyminduktion	Erhöht	Erniedrigt	Erniedrigt/Wirkungsverlust

### Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)

Die Interaktionen von Nevirapin, Delavirdin und Efavirenz sind in Tabellen 3a bis 3c dargestellt.

### Nukleosid- und Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)

Die NRTIs Zidovudin, Didanosin, Zalcitabin, Stavudin, Lamivudin, Abacavir, Tenofovir Disoproxil, Adefovir Dipivoxil und Emtricitabin werden nicht über CYPs metabolisiert. Didanosin, Zalcitabin, Stavudin, Lamivudin und Adefovir werden renal ausgeschieden. Abacavir wird glucuronidiert und ist ein Substrat der Alkoholdehydrogenase. Es sind keine relevanten Interaktionen zu erwarten [3].

### Fusionsinhibitoren

Enfuvirtid ist ein synthetisches Peptid, das am HIV-1-Glykoprotein 41 bindet und die Fusion der Virusmembran mit der Zellmembran blockiert [4]. Enfuvirtid wird durch Proteolyse zu Aminosäureresten abgebaut. Aus diesem Grund ist das Interaktionspotential gering [4]. Es beeinflusst den Metabolismus anderer Medikamente, welche durch CYPs abgebaut werden, nicht [5]. Daher haben Enzyminhibitoren wie Ritonavir oder Saquinavir oder Enzyminduktoren wie Rifampicin keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Enfuvirtid [4].

### Antibiotika und Antimykotika

HIV-positive Patienten stehen häufig unter zusätzlicher Therapie mit Antibiotika, Antiviralien und/oder Antimykotika.

### Antiviralien: Nukleosid- und Nukleotid-Analoga

Die Nukleosid- und Nukleotid-Analoga Aciclovir, Ganciclovir, Famciclovir, Valaciclovir, Penciclovir, Valganciclovir, Ribavirin und Cidofovir werden nicht durch CYPs abgebaut und interagieren nicht damit. Somit ist das Interaktionspotential mit kardiovaskulären Medikamenten gering.

### Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Co-trimoxazol)

Zur *Pneumocystis-carinii*-Prophylaxe wird häufig Trimethoprim-Sulfamethoxazol verwendet. Sulfamethoxazol wird über CYP2C9 abgebaut und hemmt dieses Enzym. Trimethoprim ist ein schwacher

**Tabelle 2a.** CYP-Substrate – HIV-Protease-Inhibitoren. Pgp: P-Glykoprotein; UGT: UDP-Glucuronosyltransferase.

**Table 2a.** Substrates for CYP enzymes – HIV protease inhibitors. Pgp: P-glycoprotein; UGT: UDP-glucuronosyltransferase.

	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	3A4	Pgp	UGT
Saquinavir [89, 90]						x	x	
Indinavir [91]						x	x	
Ritonavir [92, 93]	(x)	(x)			x	x		UGT1A1
Nelfinavir [94]				x		x		
Amprenavir [95]			(x)		(x)	x		
Lopinavir [92, 96]						x		
Fosamprenavir [95]			(x)		(x)	x		
Atazanavir [97]						x	x	

**Tabelle 2b.** CYP-Inhibitoren – HIV-Protease-Inhibitoren. Abkürzungen s. Tabelle 2a.

**Table 2b.** Inhibitors of CYP enzymes – HIV protease inhibitors. Abbreviations see Table 2a.

	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	Pgp	UGT
Saquinavir [94, 97–99]			+		+		++	++	
Indinavir [94, 98]					+		+++		
Ritonavir initial [94, 97, 100–102]			++	++	+	++	(++)	+++	+
Ritonavir chronisch									
Nelfinavir [94, 98, 100, 103]			++		+		++		
Amprenavir akut [94]					(++)		+++		
Lopinavir akut [91, 104]							+	++	

**Tabelle 2c.** CYP-Induktoren – HIV-Protease-Inhibitoren. Abkürzungen s. Tabelle 2a.

**Table 2c.** Inducers of CYP enzymes – HIV protease inhibitors. Abbreviations see Table 2a.

	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	Pgp	UGT
Saquinavir									
Indinavir									
Ritonavir initial									UGT1A1
Ritonavir chronisch [91, 92, 105, 106]		x	x	x			x	x	UGT1A1
Nelfinavir [107]							x	x	
Amprenavir chronisch [107]							x	x	
Lopinavir chronisch [104]								x	
Fosamprenavir									
Atazanavir [108].									x

cher Inhibitor von CYP2C9 [6]. Interaktionen mit Warfarin sind in der Literatur beschrieben.

### Rifampicin und Rifabutin

Rifabutin [7] und Rifampicin [8] werden hauptsächlich durch Esterasen metabolisiert. Rifampi-

**Tabelle 3a.** CYP-Substrate – nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren. Abkürzungen s. Tabelle 2a.

**Table 3a.** Substrates for CYP enzymes – non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Abbreviations see Table 2a.

	1A2	2B6	2C9	2D6	3A4	Pgp	UGT
Nevirapin [109, 110]		x			x		
Delavirdin [111]				x	x		
Efavirenz [109, 112]	x (Nebenweg)	x (Hauptweg)			x (Nebenweg)		

**Tabelle 3b.** CYP-Inhibitoren – nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren. Abkürzung s. Tabelle 2a.

**Table 3b.** Inhibitors of CYP enzymes – non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Abbreviation see Table 2a.

	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	3A4	Pgp
Nevirapin [113]	< + (vernachlässigbar in vitro)				< + (vernachlässigbar in vitro)		+
Delavirdin [111, 113]	< + (vernachlässigbar in vitro)		++	+	< + (vernachlässigbar in vitro)		+++
Efavirenz [113]	< + (vernachlässigbar in vitro)		++	++	< + (vernachlässigbar in vitro)		++

**Tabelle 3c.** CYP-Induktoren – nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren. Abkürzungen s. Tabelle 2a.

**Table 3c.** Inducers of CYP enzymes – non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Abbreviations see Table 2a.

	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	Pgp	UGT
Nevirapin [109, 110, 114]		x					x	x	
Efavirenz [109, 115]							x		

cin ist jedoch ein starker Induktor vieler Cytochrome (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4 [!!]) sowie von Pgp und UGT [9]. Rifabutin hingegen ist nur ein schwacher Induktor von CYP3A4 [10].

Eine volle Induktion wird etwa 1 Woche nach Start der Rifampicin-Behandlung beobachtet und ist etwa 2 Wochen nach Absetzen von Rifampicin vollständig verschwunden [9].

Rifampicin hat den größten Effekt auf die Pharmakokinetik bei Medikamenten mit einem extensiven First-Pass-Metabolismus [9]: Es führt zu klinisch relevanten Interaktionen mit den folgenden Medikamenten (Serumspiegel meist vermindert):

- antiretrovirale Medikamente;
- Antimykotika;
- Co-trimoxazol;
- Antiarrhythmika: z.B. Amiodaron;

- Digoxin (wegen Pgp-Induktion);
- Sildenafil: Serumspiegel werden erwartungsgemäß vermindert. Dies ist relevant, wenn Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie eingesetzt wird (Wirkungsverlust).
- HMG-CoA-Reductase-Inhibitoren.

**Interaktionen mit HIV-Protease-Inhibitoren oder NRTIs.** Rifampicin ist ein starker Induktor verschiedener CYPs und vermag die Konzentration verschiedener antiretroviraler Medikamente zu senken. Richtlinien für die Prophylaxe und Behandlung einer Tuberkulose bei HIV-positiven Patienten erlauben die Verwendung von Rifampicin oder Rifabutin nur bei den Patienten mit einer der folgenden Behandlungen:

- NNRTI Efavirenz und zwei NRTIs oder
- Ritonavir und ein oder mehrere NRTIs oder
- Kombination von zwei HIV-Protease-Inhibitoren (Ritonavir oder Saquinavir).

Bei Patienten mit Ritonavir sollte die Dosis von Rifabutin vermindert und bei Patienten mit Efavirenz erhöht werden [11]. Da die NRTIs nicht über CYPs metabolisiert werden, erwartet man keine Interaktion.

**Interaktion zwischen Rifampicin/Rifabutin und Azol-Antimykotika.** Plasmakonzentrationen von Ketoconazol, Fluconazol und Itraconazol werden deutlich vermindert [9].

### Isoniazid (INH)

Das Tuberkulostatikum Isoniazid wird vor allem über die N-Acetyltransferase 2 (NAT2) abgebaut [12]. Es existieren Polymorphismen der NAT2 (Prävalenz ca. 50%), was zu einer großen Variabilität in den Plasmakonzentrationen führt. INH inhibiert verschiedene CYPs (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2E1 und 3A4) [13] und induziert CYP2E1 [14].

**Interaktion zwischen Rifampicin und INH.** Koadministration von INH und Rifampicin erhöht möglicherweise die Hepatotoxizität [15] (von 1,6% bei INH-Monotherapie auf 2,5–2,7% bei Kombinationstherapie [16]). Es wird vermutet, dass Rifampicin den Abbau von INH zu toxischen Metaboliten fördert.

### Pyrazinamid

Das Tuberkulostatikum Pyrazinamid wird nicht durch Cytochrome metabolisiert [17] und zeigt keine inhibitorischen Effekte auf Cytochrome [13]. Aus diesem Grund sind keine pharmakokinetischen Interaktionen zu erwarten. Die Hepatotoxizität von Pyrazinamid kann aber durch gleichzeitige Gabe von INH oder Rifampicin erhöht werden [18].

### Ethambutol

Das Tuberkulostatikum Ethambutol wird hauptsächlich renal eliminiert [19]. Nach oraler Gabe werden 50–70% der Dosis unverändert renal ausgeschieden. Der Metabolismus geschieht in der Leber über die Alkohol- und Aldehyddehydrogenase. Es sind keine pharmakokinetischen Interaktionen zu erwarten.

### Azol-Antimykotika

Die Interaktion der Azol-Antimykotika Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol, Miconazol und Ketoconazol ist in Tabellen 4a und 4b dargestellt.

Ketoconazol ist ein potenter Inhibitor des CYP3A4 [20]. Fluconazol ist dagegen ein relativ schwacher Inhibitor. Dosen  $\geq 200$  mg pro Tag reichen aus, den Metabolismus von CYP3A4-Substraten relevant zu hemmen.

Interaktionen wurden vor allem bei Koadministration mit Rifampicin beobachtet [14].

### Wichtige kardiovaskuläre Medikamente

#### Orale Antikoagulanzen

Die oralen Antikoagulanzen Acenocoumarol, Phenprocoumon und Warfarin werden über verschiedene Cytochrome abgebaut, wie Tabelle 5 zeigt.

**Interaktion zwischen Ritonavir/Nelfinavir und Warfarin.** Die akute Gabe von Ritonavir führt zu einer Inhibition von CYP2C9, eine chronische Gabe zu einer Induktion. Bei einem Patienten unter Warfarin-Therapie führte die Gabe von Ritonavir nach ein paar Wochen zu einer Verminderung des Warfarin-Effekts, und die Warfarin-Dosis musste erhöht werden. Nach Absetzen von Ritonavir stieg die INR (International Normalized Ratio) an, und die Dosiserhöhung von Warfarin musste wieder rückgängig gemacht werden [21]. Ein ähnlicher induktiver Effekt auf CYP2C9 wurde unter gleichzeitiger Gabe von Nelfinavir beobachtet [22]. Die akute Gabe von Ritonavir bei Warfarin-Therapie erhöhte in einem anderen Fall die INR von 2,4–3,0 auf 10,4, ohne dass Anzeichen einer Blutung beobachtet wurden [23]. Ähnliche Verstärkungen des gerinnungshemmenden Effekts durch akute Ritonavir-Gabe wurden ebenfalls unter Acenocoumarol berichtet [24].

**Interaktion zwischen Warfarin und Trimethoprim-Sulfamethoxazol.** Eine Wirkungsverstärkung von Warfarin durch Gabe von Trimethoprim-Sulfamethoxazol wurde mehrfach berichtet, welche teilweise zu Blutungen führte [25–27].

**Tabelle 4a.** CYP-Substrate – Azol-Antimykotika.

**Table 4a.** Substrates for CYP enzymes – azole antimycotics.

	2C9	2C19	3A4
Fluconazol			
Voriconazol [116]	x (Nebenweg)	x	x
Itraconazol [117]			x
Miconazol			
Ketoconazol [118]			x

**Tabelle 4b.** CYP-Inhibitoren – Azol-Antimykotika. Abkürzung s. Tabelle 2a.

**Table 4b.** Inducers of CYP enzymes – azole antimycotics. Abbreviation see Table 2a.

	1A1/2	2A6	2C8	2C9	2C19	2E1	3A4	Pgp
Fluconazol [20]				++	++		+	
Voriconazol [20]							++	
Itraconazol [20, 117]							++	++
Miconazol [20]		++		++		++	++	
Ketoconazol [20]	++	+	+	+	+		+++	++

**Tabelle 5.** CYP-Substrate – orale Antikoagulanzen.

**Table 5.** Substrates for CYP enzymes – oral anticoagulants.

	1A2	2C9	2C19	2C8	3A4
Phenprocoumon [119]		x		x	x
Acenocoumarol [120]	x	x	x		
Warfarin [121, 122]	x	x (Hauptweg)			

Diese Interaktion kann zumindest teilweise mit einer Hemmung des CYP2C9-vermittelten Warfarin-Metabolismus durch Sulfamethoxazol erklärt werden.

**Interaktion zwischen oralen Antikoagulanzen und Rifampicin/Rifabutin.** Rifampicin kann den Metabolismus von Acenocoumarol, Phenprocoumon und Warfarin induzieren [28–30], so dass die Dosierung möglicherweise erhöht werden muss.

**Interaktion zwischen oralen Antikoagulanzen und Azol-Antimykotika.** Fluconazol, Ketoconazol, Itraconazol und Voriconazol inhibieren den Abbau von oralen Antikoagulanzen und führen zu verstärkten Effekten [20, 31–33]. In einer Kasuistik wurde sogar nach topischer Anwendung von Miconazol eine Verstärkung des gerinnungshemmenden Effektes von Acenocoumarol berichtet [34].

**Interaktion zwischen oralen Antikoagulanzen und Isoniazid.** Isoniazid kann in sehr hohen Dosen (d.h. 600 mg/d) den Metabolismus verschiedener Medikamente, so auch von oralen Antikoagulanzen, inhibieren [32].

**Tabelle 6.** CYP-Inhibitor – Amiodaron. Abkürzung s. Tabelle 2a.

**Table 6.** Inhibitor of CYP enzymes – amiodarone. Abbreviation see Table 2a.

	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	3A4	Pgp
Amiodaron [45]				(+)	+		++	++	(++)
N-Desethylamiodaron [45]	+	+	+	(++)	++	+	++	+	

### Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel)

Acetylsalicylsäure wird nicht über Cytochrome abgebaut, Clopidogrel wird vor allem über das CYP3A4 abgebaut (aktiviert). Nebenwege des Abbaus führen über CYP1A2 und CYP2B6. Andererseits inhibiert es selbst stark CYP2B6 und weniger stark CYP2C9 und CYP2C19 [35]. Es finden sich nur wenige Angaben zu Interaktionen zu Clopidogrel oder Therapie der HIV-Infektion.

CYP3A4 aktiviert Clopidogrel [36]. Aus diesem Grund ist denkbar, dass CYP3A4-Inhibitoren die Thrombozytenaggregation erhöhen, während CYP3A4-Induktoren wie z.B. Rifampicin diese vermindern. Es konnten allerdings keine Fallberichte zu relevanten Interaktionszwischenfällen gefunden werden.

### Bosentan

Der Endothelin-Antagonist Bosentan ist das Mittel der Wahl bei der Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie, die bei HIV-infizierten Patienten häufiger vorkommt. Bosentan wird von CYP2C9 und CYP3A4 abgebaut [37] und induziert ebenfalls diese beiden Enzyme [37].

Es wurden keine Interaktionen zwischen Bosentan und antiretroviralen Medikamenten beschrieben. Andererseits konnten etwa zweifach erhöhte Plasmakonzentrationen von Bosentan bei gleichzeitiger Therapie mit Ketoconazol beobachtet werden [38]. Es ist nicht auszuschließen, dass andere Inhibitoren von CYP3A4 oder CYP2C9 ebenfalls die Plasmakonzentrationen erhöhen können.

### Sildenafil

Sildenafil ist ein Hemmer der Phosphodiesterase Typ 5, der in der Therapie der pulmonalen Hypertonie eingesetzt werden kann. Es ist Substrat des CYP3A4 (Hauptweg) und CYP2C9 (Nebenweg) [39, 40].

**Interaktion zwischen Indinavir, Saquinavir oder Ritonavir und Sildenafil.** Saquinavir, Indinavir und Ritonavir erhöhen die Plasmaspiegel von Sildena-

fil durch Hemmung von CYP3A4 (Ritonavir zusätzlich weniger stark CYP2C9) [39, 41]. Aus diesem Grund sollte bei Patienten unter Indinavir, Saquinavir und/oder Ritonavir mit einer niedrigen Anfangsdosis von Sildenafil begonnen werden.

### Amiodaron

Amiodaron ist ein Substrat der Cytochrome 2C8 und 3A4 [42]. Es besitzt einen aktiven Metaboliten: N-Desethylamiodaron. Es wird über Pgp und/oder den organischen Anionentransporter OATP2 transportiert [43, 44]. Amiodaron und sein aktiver Metabolit hemmen selbst verschiedene Cytochrome (s. Tabelle 6)

**Interaktion zwischen HIV-Protease-Inhibitoren und Amiodaron.** Monitoring der Amiodaron-Toxizität (Bradykardie, Hypotonie, Verlängerung der QTc-Zeit) wird empfohlen für antiretrovirale Medikamente, die CYP3A4 hemmen, wie Indinavir [46] und andere HIV-Protease-Inhibitoren [47].

**Interaktion zwischen Rifampicin/Rifabutin und Amiodaron.** Gleichzeitige Gabe von Amiodaron und Rifampicin/Rifabutin kann zu einem Wirkungsverlust von Amiodaron führen [48].

### Digoxin

Digoxin wird nicht über CYP metabolisiert, ist aber ein Substrat des Pgp [49].

**Interaktion zwischen Ritonavir und Digoxin.** Ritonavir-Gabe führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Digoxin. Dieser Effekt erklärt sich vermutlich durch eine Inhibition des Pgp, welche die intestinale Aufnahme von Digoxin erhöht und die renale Elimination vermindert [50–52].

**Interaktion zwischen Azol-Antimykotika und Digoxin.** Die Interaktionen zwischen Digoxin und Azol-Antimykotika (Erhöhung der Digoxin-Konzentrationen durch Itraconazol, Ketoconazol) können vermutlich ebenfalls durch Hemmung des Pgp erklärt werden [20, 53, 54].

**Interaktion zwischen Rifampicin/Rifabutin und Digoxin.** Rifampicin/Rifabutin führen zu stark erniedrigten Plasmakonzentrationen von Digoxin [55]. In dieser pharmakokinetischen Studie konnte die gesteigerte intestinale Pgp-Expression (3,5fach erhöht im Vergleich zur Kontrolle) gezeigt werden. Die renale Clearance war in der Studie nicht verändert, so dass die erniedrigten Digoxin-Plasmaspiegel durch eine verminderte enterale Aufnahme wegen einer gesteigerten intestinalen Pgp-Aktivität erklärt werden könnten.

### β-Blocker

Die meisten β-Blocker werden über CYP2D6 metabolisiert [3, 56]. Nadolol, Sotalol, Atenolol (hydrophile β-Blocker) werden hauptsächlich renal eliminiert [56]. Spezialfälle sind Propranolol, Carvedilol und Bisoprolol, die über mehrere CYPs abgebaut werden (Propranolol: 1A2, 2C19, 2D6 [3, 57], Carvedilol: 1A2, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4 [56, 58] und Bisoprolol: 2D6, 3A4 [59]). Es ist trotzdem kaum mit klinisch relevanten Interaktionen bei Patienten unter Therapie der HIV-Infektion zu rechnen, da die Substanzen, welche über CYP metabolisiert werden, über andere Wege abgebaut werden können. Einzig Rifampicin kann zu einer signifikant erhöhten hepatischen Clearance von β-Blockern führen, was eine verminderte Wirkung zur Folge haben kann [9, 60].

### Calciumantagonisten

Diltiazem wird über CYP3A4 abgebaut und über Pgp transportiert [61]. Verapamil wird über die CYPs 1A2, 2C8 und 3A4, Dihydropyridine nur über CYP3A4 abgebaut [62, 63]. Verapamil und Diltiazem sind außerdem Hemmer des CYP3A4 und des Pgp [64, 65].

**Interaktion zwischen Nelfinavir und Felodipin/Nifedipin.** Die Gabe von Nelfinavir führte über Hemmung des CYP3A4 zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration der Calciumantagonisten Felodipin und Nifedipin und zu einer erhöhten Toxizität [66, 67]. Ähnliche Effekte sind ebenfalls mit Verapamil und Diltiazem sowie den anderen Dihydropyridin-Calciumantagonisten zu erwarten.

**Interaktion zwischen Azol-Antimykotika und Calciumantagonisten.** Pharmakokinetische Studien mit Itraconazol und Felodipin wie auch mit Ketoconazol und Nisoldipin zeigen einen Anstieg der Plasmakonzentrationen der Dihydropyridin-Calciumantagonisten [68, 69]. Ähnliche Interaktionen können mit anderen Dihydropyridin-Calciumantagonisten erwartet werden [20, 68].

Verapamil wird über verschiedene CYPs abgebaut, weshalb der Effekt einer CYP3A4-Inhibition bei Verapamil weniger stark ausgeprägt sein könnte [20].

**Interaktion zwischen Rifampicin/Rifabutin und Calciumantagonisten.** Die Plasmakonzentrationen von Verapamil, Diltiazem und Dihydropyridin-Calciumantagonisten werden durch Rifampicin/Rifabutin-Gabe stark gesenkt, was zu einem Wirkungsverlust führen kann [56].

### Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten

Von den Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten werden nur Losartan (CYP3A4 und CYP2C9) und Irbesartan (CYP2C9) über Cytochrome abgebaut [70, 71]. Das Interaktionspotential der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist gering. Einzig der Effekt von Losartan und Irbesartan kann verändert werden [56, 72].

**Interaktion zwischen Rifampicin/Rifabutin und Losartan.** Die Losartan-Clearance wird durch Rifampicin erhöht [73]. Die Dosis von Losartan muss dementsprechend erhöht werden.

**Interaktion zwischen Fluconazol und Losartan.** Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass der Metabolismus von Losartan zu seinem aktiven Metaboliten durch Fluconazol, aber nicht durch Itraconazol inhibiert wurde [74]. Die klinische Relevanz ist nicht klar, aber ein Wirkungsverlust ist möglich [74]. Ketoconazol hatte wie Itraconazol keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Losartan [20].

### Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACEIs)

Die ACEIs (z.B. Captopril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril, Ramipril, Quinapril, Benazepril, Cilazapril, Fosinopril, Trandolapril, Spirapril, Moexipril und Zofenopril) sind keine Substrate der Cytochrome. Sie werden renal ausgeschieden [3]. Es werden deshalb keine Interaktionen erwartet [3].

### Diuretika

Diuretika werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden und nicht über Cytochrome abgebaut. Aus diesem Grund sind Interaktionen mit der Therapie der HIV-Infektion unwahrscheinlich [3]. Nur Torasemid wird über CYP2C9 metabolisiert [75]. Allerdings fanden sich keine Hinweise in der Literatur auf relevante Interaktionen zu Torasemid und Therapie der HIV-Infektion.

### HMG-CoA-Reductase-Inhibitoren (Statine)

Von den Statinen werden Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin über CYP3A4 abgebaut. Fluvastatin und Rosuvastatin werden über CYP2C9 metabolisiert, nur Pravastatin wird nicht über Cytochrome abgebaut [76]. Fluvastatin kann CYP2C19 inhibieren [77].

**Interaktion zwischen HIV-Protease-Inhibitoren und Statinen.** Therapie mit HIV-Protease-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Triglyzeride und Cholesterinkonzentration führen [78]. Auch die Therapie mit NNRTIs kann eine Dyslipid-

ämie verstärken [78]. Die Prävalenz einer Dyslipidämie bei der Therapie mit HIV-Protease-Inhibitoren liegt ungefähr bei 75%. Die Behandlung der Dyslipidämie wird durch die Eigenschaft der HIV-Protease-Inhibitoren und mancher NNRTIs, potente Inhibitoren des CYP3A4 zu sein, erheblich erschwert. Nach Koadministration von HIV-Protease-Inhibitoren und Statinen wurden Fälle von Rhabdomyolyse berichtet [79–81]. Für die Evaluation und das Management der Dyslipidämien bei HIV-infizierten Patienten unter antiretroviraler Therapie wurden in der Zwischenzeit Richtlinien publiziert [78]. Wenn eine Behandlung mit Statinen angezeigt ist, wird die Verwendung von Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen, da sie nicht über CYP3A4 abgebaut werden [78]. Simvastatin, Lovastatin und auch Atorvastatin sollten bei diesen Patienten vermieden werden.

**Interaktion zwischen Rifampicin/Rifabutin und Statinen.** Rifampicin senkt die Plasmakonzentrationen der Statine, die über CYP3A4 abgebaut werden, wie z.B. Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin, deutlich [9]. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Rifampicin die Plasmakonzentrationen von Pravastatin senkte (um 31%) [82]. Da Pravastatin nicht über Cytochrome abgebaut wird, wurde spekuliert, dass andere an der Elimination beteiligte Transportproteine induziert wurden (z.B. das intestinale Multidrug-Resistenz-assoziierte Protein [MRP2]). Die Induktion dieses Transporters würde in einer verminderten enteralen Aufnahme von Pravastatin resultieren. Auch für Fluvastatin ist eine Verminderung der Plasmakonzentrationen nach Rifampicin-Gabe beobachtet worden [77].

**Interaktion zwischen Azol-Antimykotika und Statinen.** Azol-Antimykotika führen über eine Hemmung des CYP3A4 zu einer Verminderung des Abbaus von Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin [20]. Nach Kombination von Simvastatin und Itraconazol sowie Ketoconazol und Simvastatin wurde das Auftreten von Rhabdomyolysen beschrieben [83–85]. Nur einen geringen, vernachlässigbaren Effekt von Itraconazol konnte man bei gleichzeitiger Gabe mit Pravastatin beobachten [86]. Fluconazol, ein Hemmer von CYP2C9, erhöhte die AUC („area under the curve“) von Fluvastatin, einem Substrat von CYP2C9 [87]. Fluconazol-Gabe führte aber nur zu einer marginalen Erhöhung der Rosuvastatin-Plasmakonzentrationen. Aus diesen Gründen wird bei gleichzeitiger Therapie mit Azol-Antimykotika die Therapie mit Pravastatin oder Fluvastatin, eingeschränkt in Kombination mit Fluconazol, empfohlen.

### Fibrate

Bis auf Etofibrat werden die meisten Fibrate (Bezafibrat, Gemfibrozil, Clofibrat, Fenofibrat, Ciprofibrat) teilweise über das CYP3A4 abgebaut. Gemfibrozil, Clofibrat und Ciprofibrat werden zusätzlich noch glucuronidiert [88].

Es wurden keine Interaktionen zwischen antiretroviralen Medikamenten und Fibraten beschrieben [3].

### Schlussfolgerung

Die Therapie von kardiovaskulär erkrankten HIV-positiven Patienten stellt eine Risikosituation dar, da aufgrund der benötigten Polypharmazie ein hohes Risiko für die Entstehung von Arzneimittelinteraktionen besteht. Durch Berücksichtigung der Informationen über die Abbauege der verwendeten Medikamente können relevante Interaktionen antizipiert und vermieden werden.

### Literatur

1. Nanavati KA, Fisher SD, Miller TL, et al. HIV-related cardiovascular disease and drug interactions. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4:315–24.
2. Greenblatt DJ, Moltke LL von, Daily JP, et al. Extensive impairment of triazolam and alprazolam clearance by short-term low-dose ritonavir: the clinical dilemma of concurrent inhibition and induction. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:293–6.
3. Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1195–211.
4. Patel IH, Zhang X, Nieforth K, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug interaction potential of enfuvirtide. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:175–86.
5. Zhang X, Lalezari JP, Badley AD, et al. Assessment of drug-drug interaction potential of enfuvirtide in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:558–68.
6. Wen X, Wang JS, Backman JT, et al. Trimethoprim and sulfamethoxazole are selective inhibitors of CYP2C8 and CYP2C9, respectively. *Drug Metab Dispos* 2002;30:631–5.
7. Trapnell CB, Jamis-Dow C, Klecker RW, et al. Metabolism of rifabutin and its 25-desacetyl metabolite, LM565, by human liver microsomes and recombinant human cytochrome P-450 3A4: relevance to clinical interaction with fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:924–6.
8. Jamis-Dow CA, Katki AG, Collins JM, et al. Rifampin and rifabutin and their metabolism by human liver esterases. *Xenobiotica* 1997;27:1015–24.
9. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, et al. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:819–50.
10. Reinach B, de Sousa G, Dostert P, et al. Comparative effects of rifabutin and rifampicin on cytochromes P450



- and UDP-glucuronosyl-transferases expression in fresh and cryopreserved human hepatocytes. *Chem Biol Interact* 1999;121:37–48.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:185–9.
  12. Hickman D, Sim E. N-acetyltransferase polymorphism. Comparison of phenotype and genotype in humans. *Biochem Pharmacol* 1991;42:1007–14.
  13. Nishimura Y, Kurata N, Sakurai E, et al. Inhibitory effect of antituberculosis drugs on human cytochrome P450-mediated activities. *J Pharmacol Sci* 2004;96:293–300.
  14. Albengres E, Le Louet H, Tillement JP. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1998;18:83–97.
  15. Pessayre D, Bentata M, Degott C, et al. Isoniazid-rifampin fulminant hepatitis. A possible consequence of the enhancement of isoniazid hepatotoxicity by enzyme induction. *Gastroenterology* 1977;72:284–9.
  16. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest* 1991;99:465–71.
  17. Lacroix C, Hoang TP, Nouveau J, et al. Pharmacokinetics of pyrazinamide and its metabolites in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:395–400.
  18. Slivka Iul, Klimniuk EV, Tabachuk OE. [Hepatotoxic effect of a combination of pyrazinamide with isoniazid and rifampicin.] *Probl Tuberk* 1989;39–42.
  19. Breda M, Benedetti MS, Bani M, et al. Effect of rifabutin on ethambutol pharmacokinetics in healthy volunteers. *Pharmacol Res* 1999;40:351–6.
  20. Venkatakrishnan K, Moltke LL von, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:111–80.
  21. Knoell KR, Young TM, Cousins ES. Potential interaction involving warfarin and ritonavir. *Ann Pharmacother* 1998;32:1299–302.
  22. Dionisio D, Mininni S, Bartolozzi D, et al. Need for increased dose of warfarin in HIV patients taking nevirapine. *AIDS* 2001;15:277–8.
  23. Newsham G, Tsang P. Ritonavir and warfarin interaction. *AIDS* 1999;13:1788–9.
  24. Llibre JM, Romeu J, Lopez E, et al. Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol. *Ann Pharmacother* 2002;36:621–3.
  25. Cook DE, Ponte CD. Suspected trimethoprim/sulfamethoxazole-induced hypoprothrombinemia. *J Fam Pract* 1994;39:589–91.
  26. Kaufman JM, Fauver HE Jr. Potentiation of warfarin by trimethoprim-sulfamethoxazole. *Urology* 1980;16:601–3.
  27. O'Reilly RA, Motley CH. Racemic warfarin and trimethoprim-sulfamethoxazole interaction in humans. *Ann Intern Med* 1979;91:34–6.
  28. Held H. [Interaction of rifampicin with phenprocoumon (author's translation).] *Dtsch Med Wochenschr* 1979;104:1311–4.
  29. Sennwald G. [Study of the influence of rifampin on the anticoagulant effect of acenocoumarol.] *Rev Med Suisse Romande* 1974;94:945–54.
  30. Lee CR, Thrasher KA. Difficulties in anticoagulation management during coadministration of warfarin and rifampin. *Pharmacotherapy* 2001;21:1240–6.
  31. Purkins L, Wood N, Kleinermans D, et al. Voriconazole potentiates warfarin-induced prothrombin time prolongation. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:Suppl 1:24–9.
  32. Self TH, Chrisman CR, Baciewicz AM, et al. Isoniazid drug and food interactions. *Am J Med Sci* 1999;317:304–11.
  33. Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2003;31:53–9.
  34. Ortin M, Olalla JI, Muruzabal MJ, et al. Miconazole oral gel enhances acenocoumarol anticoagulant activity: a report of three cases. *Ann Pharmacother* 1999;33:175–7.
  35. Richter T, Murdter TE, Heinkele G, et al. Potent mechanism-based inhibition of human CYP2B6 by clopidogrel and ticlopidine. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:189–97.
  36. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32–7.
  37. Dingemans J, van Giersbergen PL. Clinical pharmacology of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:1089–115.
  38. Van Giersbergen PL, Halabi A, Dingemans J. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of bosentan and its interaction with ketoconazole. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:589–95.
  39. Merry C, Barry MG, Ryan M, et al. Interaction of sildenafil and indinavir when co-administered to HIV-positive patients. *AIDS* 1999;13:F101–7.
  40. Hyland R, Roe EG, Jones BC, et al. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-demethylation of sildenafil. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:239–48.
  41. Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, et al. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:99–107.
  42. Ohyama K, Nakajima M, Nakamura S, et al. A significant role of human cytochrome P450 2C8 in amiodarone N-deethylation: an approach to predict the contribution with relative activity factor. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1303–10.
  43. Kodawara T, Masuda S, Wakasugi H, et al. Organic anion transporter oatp2-mediated interaction between digoxin and amiodarone in the rat liver. *Pharm Res* 2002;19:738–43.
  44. Katoh M, Nakajima M, Yamazaki H, et al. Inhibitory effects of CYP3A4 substrates and their metabolites on P-glycoprotein-mediated transport. *Eur J Pharm Sci* 2001;12:505–13.
  45. Ohyama K, Nakajima M, Suzuki M, et al. Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: prediction of in vivo drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:244–53.
  46. Lohman JJ, Reichert LJ, Degen LP. Antiretroviral therapy increases serum concentrations of amiodarone. *Ann Pharmacother* 1999;33:645–6.
  47. Lea AP, Faulds D. Ritonavir. *Drugs* 1996;52:541–6, discussion 547–8.
  48. Zaremski DG, Fischer SA, Santucci PA, et al. Impact of rifampin on serum amiodarone concentrations in a patient with congenital heart disease. *Pharmacotherapy* 1999;19:249–51.
  49. Sababi M, Borga O, Hultkvist-Bengtsson U. The role of P-glycoprotein in limiting intestinal regional absorption of digoxin in rats. *Eur J Pharm Sci* 2001;14:21–7.

50. Ding R, Tayrouz Y, Riedel KD, et al. Substantial pharmacokinetic interaction between digoxin and ritonavir in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:73–84.
51. Penzak SR, Shen JM, Alfaro RM, et al. Ritonavir decreases the nonrenal clearance of digoxin in healthy volunteers with known MDR1 genotypes. *Ther Drug Monit* 2004;26:322–30.
52. Phillips EJ, Rachlis AR, Ito S. Digoxin toxicity and ritonavir: a drug interaction mediated through p-glycoprotein? *AIDS* 2003;17:1577–8.
53. Jalava KM, Partanen J, Neuvonen PJ. Itraconazole decreases renal clearance of digoxin. *Ther Drug Monit* 1997;19:609–13.
54. Salphati L, Benet LZ. Effects of ketoconazole on digoxin absorption and disposition in rat. *Pharmacology* 1998;56:308–13.
55. Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, et al. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J Clin Invest* 1999;104:147–53.
56. Flockhart DA, Tanus-Santos JE. Implications of cytochrome P450 interactions when prescribing medication for hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:405–12.
57. Yoshimoto K, Echizen H, Chiba K, et al. Identification of human CYP isoforms involved in the metabolism of propranolol enantiomers – N-desisopropylation is mediated mainly by CYP1A2. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:421–31.
58. Oldham HG, Clarke SE. In vitro identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of R(+) and S(–)-carvedilol. *Drug Metab Dispos* 1997;25:970–7.
59. Horikiri Y, Suzuki T, Mizobe M. Pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol enantiomers in humans. *J Pharm Sci* 1998;87:289–94.
60. Goldberg SV, Hanson D, Peloquin CA. Rifamycin treatment of tuberculosis in a patient receiving atenolol: less interaction with rifabutin than with rifampin. *Clin Infect Dis* 2003;37:607–8.
61. Pichard L, Gillet G, Fabre I, et al. Identification of the rabbit and human cytochromes P-450III A as the major enzymes involved in the N-demethylation of diltiazem. *Drug Metab Dispos* 1990;18:711–9.
62. Tracy TS, Korzekwa KR, Gonzalez FJ, et al. Cytochrome P450 isoforms involved in metabolism of the enantiomers of verapamil and norverapamil. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:545–52.
63. Guengerich FP, Brian WR, Iwasaki M, et al. Oxidation of dihydropyridine calcium channel blockers and analogues by human liver cytochrome P-450 IIIA4. *J Med Chem* 1991;34:1838–44.
64. Zhou S, Yung Chan S, Cher Goh B, et al. Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:279–304.
65. Cornwell MM, Pastan I, Gottesman MM. Certain calcium channel blockers bind specifically to multidrug-resistant human KB carcinoma membrane vesicles and inhibit drug binding to P-glycoprotein. *J Biol Chem* 1987;262:2166–70.
66. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G, et al. Nelfinavir and felodipine: a cytochrome P450 3A4-mediated drug interaction. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:362–3.
67. Rossi DR, Rathbun RC, Slater LN. Symptomatic orthostasis with extended-release nifedipine and protease inhibitors. *Pharmacotherapy* 2002;22:1312–6.
68. Jalava KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Itraconazole greatly increases plasma concentrations and effects of felodipine. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:410–5.
69. Heinig R, Adelman HG, Ahr G. The effect of ketoconazole on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of nisoldipine. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:57–60.
70. Stearns RA, Chakravarty PK, Chen R, et al. Biotransformation of losartan to its active carboxylic acid metabolite in human liver microsomes. Role of cytochrome P450C and 3A subfamily members. *Drug Metab Dispos* 1995;23:207–15.
71. Marino MR, Vachharajani NN. Drug interactions with irbesartan. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:605–14.
72. Unger T, Kaschina E. Drug interactions with angiotensin receptor blockers: a comparison with other antihypertensives. *Drug Saf* 2003;26:707–20.
73. Williamson KM, Patterson JH, McQueen RH, et al. Effects of erythromycin or rifampin on losartan pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:316–23.
74. Kaukonen KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;53:445–9.
75. Miners JO, Rees DL, Valente L, et al. Human hepatic cytochrome P450 2C9 catalyzes the rate-limiting pathway of torsemide metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272:1076–81.
76. Bellosa S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004;109:III50–7.
77. Scripture CD, Pieper JA. Clinical pharmacokinetics of fluvastatin. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:263–81.
78. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003;37:613–27.
79. Cheng CH, Miller C, Lowe C, et al. Rhabdomyolysis due to probable interaction between simvastatin and ritonavir. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:728–30.
80. Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, et al. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis* 2002;35:e111–2.
81. Castro JG, Gutierrez L. Rhabdomyolysis with acute renal failure probably related to the interaction of atorvastatin and delavirdine. *Am J Med* 2002;112:505.
82. Kyrklund C, Backman JT, Neuvonen M, et al. Effect of rifampicin on pravastatin pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:181–7.
83. Shaikat A, Benekli M, Vladutiu GD, et al. Simvastatin-fluconazole causing rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2003;37:1032–5.
84. Vlahakos DV, Manginas A, Chilidou D, et al. Itraconazole-induced rhabdomyolysis and acute renal failure in a heart transplant recipient treated with simvastatin and cyclosporine. *Transplantation* 2002;73:1962–4.
85. Gilad R, Lampl Y. Rhabdomyolysis induced by simvastatin and ketoconazole treatment. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:295–7.
86. Neuvonen PJ, Kantola T, Kivisto KT. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:332–41.
87. Kantola T, Backman JT, Niemi M, et al. Effect of fluconazole on plasma fluvastatin and pravastatin concentrations. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:225–9.
88. Miller DB, Spence JD. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). *Clin Pharmacokinet* 1998;34:155–62.

89. Kim AE, Dintaman JM, Waddell DS, et al. Saquinavir, an HIV protease inhibitor, is transported by P-glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286:1439–45.
90. Hochman JH, Chiba M, Yamazaki M, et al. P-glycoprotein-mediated efflux of indinavir metabolites in Caco-2 cells expressing cytochrome P450 3A4. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298:323–30.
91. De Maat MM, Ekhardt GC, Huitema AD, et al. Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:223–82.
92. Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:275–91.
93. Hirani VN, Raucy JL, Lasker JM. Conversion of the HIV protease inhibitor nelfinavir to a bioactive metabolite by human liver CYP2C19. *Drug Metab Dispos* 2004;32:1462–7.
94. Decker CJ, Laitinen LM, Bridson GW, et al. Metabolism of amprenavir in liver microsomes: role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. *J Pharm Sci* 1998;87:803–7.
95. Hurst M, Faulds D. Lopinavir. *Drugs* 2000;60:1371–9, discussion 1380–1.
96. Busti AJ, Hall RG, Margolis DM. Atazanavir for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2004;24:1732–47.
97. Eagling VA, Back DJ, Barry MG. Differential inhibition of cytochrome P450 isoforms by the protease inhibitors, ritonavir, saquinavir and indinavir. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:190–4.
98. Moltke LL von, Greenblatt DJ, Duan SX, et al. Inhibition of desipramine hydroxylation (cytochrome P450-2D6) in vitro by quinidine and by viral protease inhibitors: relation to drug interactions in vivo. *J Pharm Sci* 1998;87:1184–9.
99. Washington CB, Duran GE, Man MC, et al. Interaction of anti-HIV protease inhibitors with the multidrug transporter P-glycoprotein (P-gp) in human cultured cells. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;19:203–9.
100. Hesse LM, Moltke LL von, Shader RI, et al. Ritonavir, efavirenz, and nelfinavir inhibit CYP2B6 activity in vitro: potential drug interactions with bupropion. *Drug Metab Dispos* 2001;29:100–2.
101. Moltke LL von, Greenblatt DJ, Grassi JM, et al. Protease inhibitors as inhibitors of human cytochromes P450: high risk associated with ritonavir. *J Clin Pharmacol* 1998;38:106–11.
102. Gutmann H, Fricker G, Drewe J, et al. Interactions of HIV protease inhibitors with ATP-dependent drug export proteins. *Mol Pharmacol* 1999;56:383–9.
103. Lillibridge JH, Liang BH, Kerr BM, et al. Characterization of the selectivity and mechanism of human cytochrome P450 inhibition by the human immunodeficiency virus-protease inhibitor nelfinavir mesylate. *Drug Metab Dispos* 1998;26:609–16.
104. Vishnuvardhan D, Moltke LL, Richert C, et al. Lopinavir: acute exposure inhibits P-glycoprotein; extended exposure induces P-glycoprotein. *AIDS* 2003;17:1092–4.
105. Kageyama M, Namiki H, Fukushima H, et al. Effect of chronic administration of ritonavir on function of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein in rats. *Biol Pharm Bull* 2005;28:130–7.
106. Frye RF, Bertz RJ, Granneman GR, et al. Effect of ritonavir on CYP1A2, 2C19, and 2E1 activities in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:148.
107. Huang L, Wring SA, Woolley JL, et al. Induction of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A by HIV protease inhibitors. *Drug Metab Dispos* 2001;29:754–60.
108. Perloff ES, Duan SX, Skolnik PR, et al. Atazanavir: effects on P-glycoprotein transport and CYP3A metabolism in vitro. *Drug Metab Dispos* 2005;33:764–70.
109. Smith PF, DiCenzo R, Morse GD. Clinical pharmacokinetics of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:893–905.
110. Erickson DA, Mather G, Trager WF, et al. Characterization of the in vitro biotransformation of the HIV-1 reverse transcriptase inhibitor nevirapine by human hepatic cytochromes P-450. *Drug Metab Dispos* 1999;27:1488–95.
111. Voorman RL, Payne NA, Wienkers LC, et al. Interaction of delavirdine with human liver microsomal cytochrome P450: inhibition of CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6. *Drug Metab Dispos* 2001;29:41–7.
112. Ward BA, Gorski JC, Jones DR, et al. The cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) is the main catalyst of efavirenz primary and secondary metabolism: implication for HIV/AIDS therapy and utility of efavirenz as a substrate marker of CYP2B6 catalytic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:287–300.
113. Moltke LL von, Greenblatt DJ, Granda BW, et al. Inhibition of human cytochrome P450 isoforms by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Clin Pharmacol* 2001;41:85–91.
114. Stormer E, Moltke LL von, Perloff MD, et al. Differential modulation of P-glycoprotein expression and activity by non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors in cell culture. *Pharm Res* 2002;19:1038–45.
115. Mouly S, Lown KS, Kornhauser D, et al. Hepatic but not intestinal CYP3A4 displays dose-dependent induction by efavirenz in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:1–9.
116. Jau L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, et al. Voriconazole. *Clin Ther* 2003;25:1321–81.
117. Buchkowsky SS, Partovi N, Ensom MH. Clinical pharmacokinetic monitoring of itraconazole is warranted in only a subset of patients. *Ther Drug Monit* 2005;27:322–33.
118. Daneshmend TK, Warnock DW. Clinical pharmacokinetics of ketoconazole. *Clin Pharmacokinet* 1988;14:13–34.
119. Ufer M, Svensson JO, Krausz KW, et al. Identification of cytochromes P450 2C9 and 3A4 as the major catalysts of phenprocoumon hydroxylation in vitro. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:173–82.
120. Thijssen HH, Flinois JP, Beaune PH. Cytochrome P4502C9 is the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1284–90.
121. Rettie AE, Korzekwa KR, Kunze KL, et al. Hydroxylation of warfarin by human cDNA-expressed cytochrome P-450: a role for P-4502C9 in the etiology of (S)-warfarin-drug interactions. *Chem Res Toxicol* 1992;5:54–9.
122. Zhang Z, Fasco MJ, Huang Z, et al. Human cytochromes P4501A1 and P4501A2: R-warfarin metabolism as a probe. *Drug Metab Dispos* 1995;23:1339–46.

### Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. Jürgen Drewe  
Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie  
Universitätsspital Basel  
Hebelstraße 2  
4031 Basel  
Schweiz  
Telefon (+41/61) 265-3848,  
Fax -8581  
E-Mail: juergen.drewe@unibas.ch