

Zytostatika unter einer antiretroviralen Therapie (ART)

Dr. med. Jan Siehl, Pharmazeutin Leonie Meemken

Kasuistik 1: Ein 59-jähriger Patient erkrankt 25 Jahre nach Erstdiagnose seiner HIV-Infektion an einem ossär metastasierten Bronchialkarzinom. Zum Zeitpunkt der Tumordiagnose hat der Patient ein ART-Regime aus ABC/3TC plus FPV/r und startet eine Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin. Er entwickelt hierunter eine schwere, substitutionspflichtige Thrombopenie, so dass von der geplanten Chemotherapie Dosis nur etwa 50% verabreicht werden kann. Er wird auf Docetaxel umgestellt. Gleichzeitig wird die ART auf ABC/3TC/RAL geändert. Unter der Therapie tritt keine Hämatotoxizität auf. ^[1]

Kasuistik 2: Ein 45-jähriger Patient mit langjähriger HIV-Infektion erkrankt an einer chronisch myeloischen Leukämie (CML). Eine Therapie mit Imatinib 1 x 400 mg unter TDF/FTC/EFV spricht nicht an. Die BCR-ABL/ABL Ratio lag bei 3%. Eine erhöhte Dosis von 800 mg senkte die BCR-ABL/ABL Ratio auf fast 0%. Die Imatinib-Nebenwirkungen wurden durch eine reduzierte Dosis von 600 mg gelindert. Doch die EFV-Nebenwirkungen, ausgelöst durch den gehemmten EFV-Abbau durch Imatinib, erforderten einen Therapiewechsel. Der Patient wurde auf einen Protease-Inhibitor (PI) mit halber Ritonavir-Dosis umgestellt (DRV/RTV 800/50mg QD). ^[2]

Maligne Erkrankungen haben eine große Bedeutung im Rahmen einer HIV-Infektion, denn die Häufigkeit von Krebserkrankungen bei HIV-Patienten

liegt zurzeit höher als in der vergleichbaren HIV-negativen Altersgruppe. ^[3] Jüngere Daten aus Kohorten Studien zeigen, dass sowohl die AIDS definierenden als auch zunehmend die nicht AIDS definierenden Malignome einen erheblichen Einfluss auf die Mortalität in der HIV-positiven Population einnehmen. ^[4] Ein Hauptgrund hierfür ist, dass heute mit einer gut funktionierenden ART auch HIV-Patienten das für Tumorerkrankungen typische Lebensalter immer häufiger erreichen.

Dank der ART ist eine Therapie entsprechend der allgemeinen Therapierichtlinien zu onkologischen Erkrankungen meist möglich. Waren früher Chemotherapien bei stark eingeschränkter Immunität häufig kontraindiziert oder nur eingeschränkt möglich, so werden heute selbst intensive Therapieverfahren wie hochdosierte Chemotherapien mit autologem Stammzellersatz oder allogenen Stammzelltransplantationen zunehmend auch bei HIV-Patienten durchgeführt. Erfahrungen wie z.B. beim Morbus Hodgkin zeigen, dass Therapie-Outcomes und Prognose bei malignen Erkrankungen sich immer mehr denen der HIV-negativen Population nähern. ^[5]

Immunsystem

Bei erheblichen Nebenwirkungen empfiehlt es sich während der onkologischen Therapie u. U. die ART zu pausieren, da eine Therapie mit einem kurativen Ansatz für die Prognose des Patienten ent-

scheidend ist. Andererseits ist bekannt, dass eine gleichzeitige HIV-Therapie auf Remission und Gesamtüberleben einen entscheidenden Einfluss hat. ^[6] Ein Fallbericht über einen ART-Stopp vor einem CHOP-Zyklus zeigte, dass ein starker CD4-Zell-Abfall schwer wieder aufzuholen ist. ^[7] In einem retrospektiven Vergleich hatten Patienten mit ART signifikant weniger opportunistische Infektionen als ohne ART (18% vs. 52%). ^[5]

Toxizität

Die häufigste dosislimitierende Toxizität der klassischen Chemotherapie ist die **Hämatotoxizität** aufgrund derer – trotz Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren – die für die Therapie der Tumorerkrankung notwendige therapeutische Dichte evtl. nicht erreicht wird. ^[27]

Vorsicht: AZT ist möglichst mit knochenmarksuppressiven Zytostatika zu vermeiden.

Andere dosislimitierende Faktoren sind **neurologische Toxizitäten** (wie z.B. die Polyneuropathie bei Platinderivaten und Vincaalkaloiden).

In selteneren Fällen tritt eine **Hepatotoxizität** oder **Nephrotoxizität** auf.

Hinweis: Bilirubin wird als Orientierungshilfe bei der Dosisanpassung einiger Zytostatika verwendet (z.B. Docetaxel, Doxorubicin, Etoposid, Imatinib, Irinotecan, Paclitaxel, Sorafenib und Vincristin). Atazanavir und Indinavir werden mit einer unkonjugierten Hyperbilirubinämie assoziiert.

Wird die Leberfunktion bei HIV-Patienten mit diesen PIs bestimmt, ist es sinnvoll, die Transaminasen und alkalische Phosphatase zu messen. Die unkonjugierte Hyperbilirubinämie in Assoziation mit den genannten PIs und in Abwesenheit anderer Hinweise einer hepatischen Dysfunktion kann bei der Dosierung der Chemotherapeutika ignoriert werden.^[27]
Vorsicht: TDF sollte mit nephrotoxischen Zytostatika vermieden oder unter einer engmaschigen Kontrolle der Nierenparameter überwacht werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis anzupassen.

Tabelle 1: Nephrotoxische Substanzen

- Mitomycin
- Cisplatin (Hinweis: Carboplatin ist eher hämatotoxisch)
- Cyclophosphamid
- Ifosfamid
- Methotrexat

Interaktionen

Klassische Chemotherapie:

Während **Platinderivate** und andere **Alkylantien** renal ausgeschieden werden, werden viele andere, u. a. **Anthrazykline**, **Taxane** und **Vincaalkaloide**, überwiegend hepatisch über CYP3A4 abgebaut. Hier können Interaktionen auftreten.

PI/r-Interaktionen

Mit PI/r-Regimen werden erhöhte Zytostatika-Spiegel und vermehrte Toxizitäten erwartet. Es fehlen Daten, die zeigen, inwieweit RTV hier als Booster dienen kann und ob eine reduzierte Zytostatika-Dosis unter RTV möglich ist, zumal in-vitro RTV diverse anti-tumore Aktivitäten zeigten.^[26] Synergien zwischen der Chemotherapie und RTV mit seinen anti-tumor Aktivitäten in-vitro werden diskutiert.

Klinisch relevante Interaktionen treten mit RTV und **Vinblastin** auf. In einer PK-Studie wurde der Gebrauch von Vinblastin unter einem PI/r mit einer WHO Grad III-IV Neutropenie assoziiert.^[11] In einer anderen PK-Studie zeigte sich eine verstärkte Neurotoxizität bei

gleichzeitiger Gabe von LPV/r. Ursache ist ein gehemmter Abbau von Vinblastin unter RTV.^[12] In einem Fallbeispiel wurde die Vinblastin Dosis unter LPV/r von 6 mg/m² auf 2 mg/m² reduziert. Hämatologische Toxizitäten und ein moderates Nierenversagen verschwanden.^[13]

PI/r sind mit u. g. Pro-Drugs zu vermeiden. Denn wird das Enzym, das das Pro-Drug in seine aktive Form überführt von PI/r gehemmt, kann sich der Wirkungseintritt des Pro-Drugs verzögern (z. B. Ifosfamid). Zudem können verstärkte Toxizitäten auftreten (z. B. Irinotecan).^[14,15]

Tabelle 2: Pro-Drugs:

- Ifosfamid
- Irinotecan
- Tamoxifen
- Dacarbazin
- Toremfen
- Thiotepa

NNRTI-Interaktionen

Unter NNRTIs sollte auf die Wirkung der Zytostatika geachtet werden. Zytostatika-Spiegel können unter NNRTIs sinken. Bei Pro-Drugs wie Ifosfamid kann die Zugabe eines NNRTIs die Wirkung des aktiven Metaboliten, aber auch die der neurotoxischen Metaboliten theoretisch verstärken.^[10] Raltegravir wird nicht über CYP3A4 abgebaut.

Neuere onkologische Therapieformen

Zur Behandlung von Malignomen spielen heute zielgerichtete Therapieverfahren eine größere Rolle. Sie greifen gezielt in gestörte Stoffwechselwege der Tumorzellen ein und hemmen deren Proliferation („targeted therapy“).

a) Bei hormon-abhängigen Tumoren werden antihormonelle Therapien eingesetzt. Sie haben eine größere therapeutische Breite als die klassische Chemotherapie und werden meist nicht mit anderen Therapien kombiniert. Diskutiert wird ein genetischer Polymorphismus bei der Aktivierung von **Tamoxifen** durch CYP2D6. Patientinnen

mit verlangsamtam Tamoxifen-Metabolismus hatten signifikant mehr Brustkrebs-Rezidive und kürzere RFTs (Relapse free times).^[25]

Tamoxifen selbst besitzt CYP3A4-induzierende und inhibitorische Effekte. Deshalb ist auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen der ART zu achten.

b) Monoklonale Antikörper wie z. B. **Rituximab** beim Non-Hodgkin-Lymphom, **Trastuzumab** beim Mamma- und Magenkarzinom oder das **Bevazumab** und **Cetuximab** beim kolorektalen Karzinom sind Teil der Standardtherapie bei vielen Tumorerkrankungen. Sie werden meist mit einer klassischen Chemotherapie kombiniert. Sie unterliegen als Proteine dem normalen Eiweißstoffwechsel. Daher sind keine Interaktionen mit der ART zu erwarten. Allerdings kann eine ausgeprägte immunsuppressive Wirkung von Rituximab eine Rolle beim Einsatz dieser Substanzen bei HIV-positiven Patienten spielen.

c) Small Molecules inhibieren gezielt bestimmte aktivierte Stoffwechselwege in Tumorzellen. Hierzu gehören die **Tyrosinkinase-Inhibitoren** wie z. B. **Sorafenib**, das beim hepatozellulären oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom wirkt. **Imatinib** hat die Therapie der CML und des fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumor revolutioniert. Weitere Substanzklassen sind mTOR-Inhibitoren wie **Temsirolimus** beim Nierenzellkarzinom und BRAF Inhibitoren wie **Vemurafenib**, die zur Therapie des Melanoms zugelassen sind.

Die Tyrosinkinaseinhibitoren sind mit NNRTIs und PIs aufgrund des hohen Interaktionspotentials zu vermeiden zumal die therapeutischen Spiegel der Tyrosinkinasehemmer gut erreicht werden müssen. Vemurafenib hat eine induzierende Wirkung auf CYP3A4. Deshalb ist es mit NNRTIs, PIs, Maraviroc und Cobicistat eher zu vermeiden. Für Temsirolimus gibt es Dosierungshinweise.



Interaktionen zwischen der ART und hepatisch metabolisierenden Zytostatika ^[28]

Substanz	PK-Studien und Interaktionspotentiale	Kommentar
Anthracyclin-Antibiotika Daunorubicin, Doxorubicin, ^[19] Epirubicin	RTV + Daunorubicin 40 mg/m ² Keine Interaktion AZT + Doxorubicin: Antagonistischer Effekt RTV, TPV: Evtl. Epirubicin-Spiegel ↑	Auf Myelosuppression und Kardiotoxizität achten. Vermeiden. Auf reduzierte Epirubicin-Wirkung achten.
Alkylantien ^[11] Cyclophosphamid Ifosfamid	PIs/Cob: Cyclophosphamid-Wirkung, Toxizität ↑ NNRTIs: Cyclophosphamid-Wirkung ↓, Toxizität ↑ (neurotoxische Metabolite ↑) PIs/ Cob: Ifosfamid-Wirkung ↓ NNRTIs: Ifosfamid-Wirkung und Toxizität ↑ (aktiver Metabolit ↑, neurotoxische Metabolite ↑)	Evtl. Vermehrtes Auftreten: Myelosuppression. Evtl. erhöhte Neurotoxizität. Möglichst vermeiden. Evtl. vermehrtes Auftreten: Myelosuppression, Arrhythmien, hämorrhagische Zystitis.
Aromatasehemmer Tamoxifen ^[25]	PIs/ Cob: Tamoxifen-Wirkung u. Toxizität ↑ NNRTIs: Tamoxifen-Wirkung ↓ Veränderte PI- oder NNRTI-Spiegel ↑↓	Auf Tamoxifen NW achten (z. B. Hitzewallung, Erbrechen). Auf Tamoxifen Wirkung achten. Auf ART-Nebenwirkung und Wirksamkeit achten.
Camptothecine Irinotecan ^[9,11] SN-38: aktiver Metabolit	LPV/r + Irinotecan: Irinotecan-Toxizität ↑ Irinotecan ↑, aktiv: SN-38 ↑ 204 %, NNRTIs: Irinotecan-Wirkung ↓	Auf Myelosuppression, Durchfall achten. Evtl. Dosisanpassung von Irinotecan ^[14] Theoretisch reduzierte Irinotecan-Wirkung
Corticosteroide Dexamethason, Methylprednisolon, Prednison (aktiver Metabolit: Prednisolon) ^[17,20,22]	PIs/ Cob: evtl. Steroide u. Toxizität ↑ LPV/r + Prednisolon 20 mg ED: Prednisolon ↑ ohne klinische Signifikanz ^[13] NNRTIs: evtl. Steroid-Wirkung ↓ EFV + Prednisolon 20 mg ED: Prednisolon ↓ 40 % vs. LPV/r + Prednisolon ^[13] Steroide (Dexamethason): Evtl. PI ↓, NNRTI ↓	Auf Steroid-Toxizitäten achten. (z. B. Cushing-Syndrom, Osteonekrose). Prednisolon evt. weniger NW als Dexamethason Überwachen: Verminderte Steroid-Wirkung. Evtl. verringerte antivirale Wirkung
Taxane Docetaxel, ^[21] Paclitaxel ^[16,18,24]	PIs/ Cob: evtl. Taxan-Toxizität ↑ (insb. Docetaxel) 2 HIV-pos. Patienten mit Kaposi's Sarkom: LPV/r + DLV + ddl und IDV/r + d4T + 3TC + Paclitaxel 100 mg/m ² : Lebensbedrohliche Paclitaxel Toxizitäten 1 HIV-pos. Patient mit Kaposi's Sarkom: LPV/r + Docetaxel 25 mg/m ² : Docetaxel-Spiegel ↑ u. febrile Neutropenie ↑ NNRTIs: evtl. Taxan ↓ (insb. Docetaxel) 2 HIV-pos. Patienten mit Kaposi's Sarkom: NVP + Paclitaxel 100 mg/m ² i. v. Keine klinisch signifikante Interaktion	Auf Paclitaxel- und Docetaxel-Toxizitäten wie z. B. Myelosuppressionen, periphere Neuropathien achten. Ggf. Dosisanpassung. Überwachen: evtl. verminderte Taxan-Wirkung.
Vincaalkaloide Vincristin, ^[11,12,13] Vinblastin, Vinorelbin	PIs: Evtl. Vincaalkaloid ↑ und Toxizität ↑ Fallbericht: LPV/r + NVP + Vinblastin 6 mg/m ² : Schwere, digestive, hämatologische Toxizitäten, moderates Nierenversagen. Reduzierte Vinblastin-Dosis (2 mg/m ²) + HAART wurde gut vertragen. NNRTI: Vincaalkaloid ↓	Engmaschige Überwachung auf Vincaalkaloid-Toxizitäten wie z. B. periphere Neuropathien, Myelosuppressionen. ggf. Dosisanpassung. Auf reduzierte Vincaalkaloid-Wirkung achten.
Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) ^[10] Imatinib, Erlotinib, Gefitinib, Lapatinib, Nilotinib, Sorafenib	PIs/ Cob: TKI-Spiegel und Toxizität ↑ NNRTIs: TKI-Spiegel ↓, ↑ PI- oder NNRTI-Spiegel	Auf TKI-Toxizitäten achten (z.B. GI-Beschwerden, Krämpfe, Flüssigkeitsretention). Auf reduzierte Imatinib-Wirkung achten. Auf verstärkte ART-Nebenwirkungen achten: TDM. evtl. Dosisreduktion der PIs.
mTOR-Inhibitor Temsirolimus ^[10]	PIs/ Cob: Temsirolimus ↑ NNRTI: Temsirolimus ↓	RTV, Cob: 12,5 mg/Woche NNRTIs: Dosis um 50 mg/Woche ↑
RAF Inhibitoren Vemurafenib ^[10]	PIs/ Cob: Vemurafenib ↑ NNRTI: Vemurafenib ↓ Vemurafenib: Midazolam AUC 32% ↓	Auf Nebenwirkungen achten. Evtl. verringerte antivirale Wirkung

↑ Spiegel steigen theoretisch an; ↓ Spiegel fallen theoretisch
Cob: Cobicistat

Literatur

- 1 Siehl J, Fallbeispiel aus der Praxis.
- 2 Bofitto M, Case reports. Vortrag auf „10th Clinical Pharmacology Workshop“ in Amsterdam 2010.
- 3 Hensel M, Mostaf F, MEDREVIEW: HIV und Onkologie. 2013; 11:6-7.
- 4 Ruppik M, et al. Changing patterns of causes of death in the SHCS 2005-2009. CROI 2011; Boston, MA, 27.2.-2.3.2011, Abstract # 789.
- 5 Hentrich M, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. J Clin Oncol. 2012; 30:4117-23.
- 6 Hoffmann C, et al. HIV-associated lung cancer: Survival in an unselected cohort. Scand J Infect Dis. 2013 Jul 23.
- 7 Therrien R, Real-Life Experience and Available Tools to Manage Drug-Drug Interactions. Vortrag auf „Meet the Experts-Clinical Pharmacology Workshop“, Wien 2012.
- 8 Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, et al. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related, non-Hodgkin lymphoma. 2001; 91:155-6.
- 9 Rudek MA, Flexner C, Use of antineoplastic agents in cancer patients with AIDS/AIDS. 2011; 12:905-912.
- 10 Antoniou T, Tseng A, Potential Interactions between Antineoplastics and Antiretrovirals 2013. <http://www.tthhivclinic.com>
- 11 Makinson A, et al. Profound neutropenia resulting from interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in a patient with HIV-associated Hodgkin's disease. Eur J Haematol. 2007; 78:358-60.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 Corona G, et al. Potential hazard of pharmacokinetic interactions between lopinavir-ritonavir protease inhibitors and irinotecan. AIDS 2005; 19:2043-4.
- 15 Corona G, et al. Lopinavir-Ritonavir Dramatically Affects the Pharmacokinetics of Irinotecan in HIV Patients With Kaposi's Sarcoma. Clin Pharmacol Ther 2008; 83:601-6.
- 16 Penzak SR, et al. prednisolone pharmacokinetics in the presence and absence of ritonavir after oral prednisone administration the healthy volunteers J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40:573-80.
- 17 Nannan Panday VR, et al. paclitaxel in the treatment of HIV 1-associated Kaposi's sarcoma-drug-drug interactions with protease inhibitors and a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor: a case report study. Cancer Chemother Pharmacol 1999; 43:516-9.
- 18 Kappelhoff BS, et al. No pharmacokinetic drug-drug interaction between nevirapine and paclitaxel. Anticancer Drugs 2005; 16:627-3.
- 19 Fumagalli L, et al. The pharmacokinetics of liposomal encapsulated daunorubicin are not modified by HAART in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma. Cancer Chemother Pharmacol 2000; 45:495-501.
- 20 Montaner JS, et al. Randomized, controlled study of the effects of a short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine in patients infected with HIV-1. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33:41-6.
- 21 Loulergue P, et al. Possible pharmacokinetic interaction involving ritonavir and docetaxel in a patient with Kaposi's sarcoma. AIDS 2008; 22:1237-38.
- 22 Busse KH, et al. Influence of antiretroviral drugs on the pharmacokinetics of prednisolone in HIV-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008; 48:561-6.
- 23 Fachinformation: Reyataz®, Fa. BMS, Stand Oktober 2008.
- 24 Bundow D, Abouafia DM, Potential drug-interaction with paclitaxel and highly active antiretroviral therapy in two patients with AIDS-associated Kaposi sarcoma. Am J Clin Oncol 2004; 27:81-4.
- 25 Schroth W, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 und CYP2C19 genotypes. J Clin Oncol. 2007; 25 (33):5187-93.
- 26 Warren A, et al. Anti-HIV drugs for cancer therapeutics: Back to the future. Lancet 2009; 10:61-71.
- 27 Rudek MA, Use of antineoplastic agents in cancer patients with AIDS/AIDS. 12, 905-912.
- 28 Meemken L, Interaktions-hotline Newsletter 24: Interaktion zwischen ART und Zytostatika, Februar 2009

UNSERE EXPERTEN

Dermatologie

Dr. med. Robert Jablonka

Endokrinologie

PD Dr. med. Frank Ackermann

Gynäkologie

PD Dr. med. Andrea Gingelmaier

Hepatology

PD Dr. med. Holger Hinrichsen

Dr. med. Patrick Ingiliz

PD Dr. med. Jan-Christian Wasmuth

Immunologie

Dr. med. Hans Heiken

Infektiologie

Dr. med. Tim Kümmerle

Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh

Dr. med. Christoph Wyen

Kardiologie

Dr. med. Jost Stalke

Klinische Forschung

Dr. phil. Eva Wolf, MPH

Lipidologie

Prof. Dr. med. Werner O. Richter

Nephrologie

Dr. med. Ansgar Rieke

Neurologie

Dr. med. Thorsten Rosenkranz

Onkologie

PD Dr. med. Christian Hoffmann

Pädiatrie

Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling

Pharmazie

Nikola Hanhoff, Pharmazeutin

Leonie Meemken, Pharmazeutin

Psychiatrie

Dr. med. Christian Perro

Substitution

Dr. med. Markus Müller

Virologie

Dipl. Biol. Patrick Braun

PD Dr. med. Jens Verheyen

InXfo hat die Informationen nach bestem Wissen recherchiert. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

Impressum: INXFO-GbR, Hirschstraße 17, 50937 Köln
Logistikteam: Patrick Braun, Tim Kümmerle, Leonie Meemken, Eva Wolf,
Christoph Wyen; technischer Support: Stefan Preis, CLINOVATE



Mit freundlicher
Unterstützung von
abbvie