

### **Toxizität der antiretroviralen Arzneistoffe – ist ein therapeutisches *drug monitoring* hilfreich?**

Meike Kliche\*, Torsten Binscheck-Domaß  
Labor Berlin, Charité Vivantes GmbH  
\*Absolventin im Masterstudiengang Toxikologie

Zur Therapie der HIV-Infektion stehen antiretroviral wirksame Medikamente aus verschiedenen Wirkstoffklassen zur Verfügung. Mindestens drei von ihnen werden im Rahmen einer cART (*combination antiretroviral therapy*) kombiniert. Das langfristige Ziel ist die erfolgreiche Unterdrückung der Virusreplikation. Auf dem Weg dahin gilt es, die dosisabhängige Toxizität der anti-HIV-Medikamente zu minimieren, um die Adhärenz der Patienten an ihr Therapieregime zu maximieren. Darüber hinaus rückt durch die stark gestiegene Lebenserwartung HIV-positiver Patienten die Langzeittoxizität der Medikamente zunehmend in den Fokus. Zunehmend häufig werden auch Wechselwirkungen mit Medikamenten zur Behandlung chronischer Koinfektionen interessant, z. B. mit Medikamenten zur Behandlung der chronischen Hepatitis C, die teilweise den gleichen Wirkungsmechanismus haben wie antiretroviral wirksame Arzneistoffe.

### **Arzneimittelinteraktionen**

Zur Behandlung der Infektion mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) werden z. B. zwei verschiedene nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) mit einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) oder einem Proteaseinhibitor (PI) kombiniert. Daraus resultieren zahlreiche mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Arzneimittel-Wechselwirkungen. Bestimmte pflanzliche Arzneimittel und Lebensmittel, die Enzyminhibitoren oder -induktoren enthalten, dürfen nicht konsumiert werden, dazu gehören Johanniskraut und Grapefruit.

### **Toxizität der antiretroviralen Arzneistoffe**

Die unerwünschten Wirkungen antiretroviraler Medikamente lassen sich grob in zwei Gruppen einteilen: früh und spät einsetzende Nebenwirkungen. Zu den früh einsetzenden Nebenwirkungen gehören Irritationen des Gastrointestinaltrakts und der Haut, Hypersensitivitätsreaktionen und Lebertoxizität. Die spät einsetzenden Nebenwirkungen manifestieren sich erst nach Monaten oder sogar Jahren.

Proteaseinhibitoren sind potente Enzyminhibitoren. Die wohl bekannteste Nebenwirkung der anti-HIV-Medikamente ist eine Lipodystrophie. Ebenfalls zu den Langzeiteffekten zählen mitochondriale Toxizität, Veränderungen im Knochenstoffwechsel oder Myelotoxizität. Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen können einerseits zum eigenmächtigen Absetzen der Medikamente führen und zum Teil auch ein lebensbedrohliches Ausmaß annehmen.<sup>1</sup>

### **Therapeutisches *drug monitoring***

Im Rahmen eines therapeutischen *drug monitorings* (TDM) werden die Wirkstoffspiegel der anti-HIV-Medikamente im Blut bestimmt. Dies bietet auf der einen Seite eine Möglichkeit zur Überwachung der Therapieadhärenz und kann andererseits eine wichtige Entscheidungsgrundlage zur Anpassung der Therapie sein. Nicht alle Medikamente eignen sich für ein TDM: NRTIs werden intrazellulär in ihre aktive Form umgewandelt und die Wirkung steht nicht in einer direkt relevanten Beziehung zur Plasmakonzentration. Für Medikamente, über die Informationen zu therapeutischen Bereichen vorliegen, kann mithilfe von TDM die Dosisreduktion zur Vermeidung unerwünschter Arzneimittelwirkungen überwacht werden. Für viele antiretroviral wirksame Medikamente gibt es bisher jedoch keine Informationen über therapeutische Bereiche, sodass eine Interpretation der Plasmaspiegel nur in Kombination mit der CD4-Zellzahl erfolgen kann. In Verbindung mit der Anzahl der Viruskopien pro Milliliter Blut ist die CD4-Zellzahl der wichtigste Parameter zur Einschätzung des Immunsystems und damit des Therapieerfolges. Für Patienten, deren Fremdstoffmetabolismus Schwankungen oder Einschränkungen unterworfen ist kann TDM ein wertvolles Werkzeug sein, um ausreichende Wirkstoffkonzentrationen im Blut zu erreichen und gleichzeitig UAWs zu minimieren. Zu diesen Patientengruppen gehören Schwangere, ältere Menschen, Patienten mit chronischen Koinfektionen und Kinder.<sup>2</sup>

1) Fernandez-Montero, J.V. et al. Antiretroviral drug-related toxicities - clinical spectrum, prevention, and management. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12:697-707

2) Kliche, M. Validierung eines LC-MS/MS-basierten TDM-Verfahrens zur Quantifizierung von antiretroviralen Wirkstoffen im humanen Serum. Masterarbeit im weiterbildenden Studiengang Toxikologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, 2014