

„UAW – Aus Fehlern lernen“

Carbamazepin-Intoxikation durch Wechselwirkung mit Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®)

Zu den Aufgaben der AkdÄ gehören die Erfassung, Dokumentation und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Viele Meldungen beziehen sich auf im Prinzip vermeidbare, aber dennoch immer wieder vorkommende UAW. Um aus Fehlern zu lernen, möchte die AkdÄ Sie im Folgenden über solche Fälle informieren.

Kaletra® enthält die HIV-Proteaseinhibitoren Lopinavir und Ritonavir. Das Präparat ist in Deutschland seit 2001 in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern über zwei Jahren zugelassen (1). Im Jahr 2005 wurden von Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) 1,7 Mio. DDD verordnet; das entspricht im Vergleich zum Vorjahr einer Zunahme um 5,9 % (2).

Lopinavir hat eine zehnfach höhere antiretrovirale Aktivität als Ritonavir, wird aber so schnell in der Leber durch das CYP3A4-Enzym inaktiviert, dass keine wirksamen Plasmakonzentrationen erreicht werden. Erst durch die Kombination mit Ritonavir, das ein starker Hemmstoff des CYP3A4 ist, werden die Plasmakonzentrationen von Lopinavir mehr als 100-fach erhöht und eine ausreichende Plasmahalbwertszeit erreicht (2, 3). Werden gleichzeitig mit Lopinavir/Ritonavir Arzneimittel verabreicht, deren Clearance stark von CYP3A4 abhängt, können sich deren Plasmakonzentrationen erhöhen und schwere UAW auftreten. Hierzu liegt der AkdÄ eine aktuelle Meldung vor.

Bei einem 48-jährigen Patienten fallen eine Ataxie, Nystagmus, Schwindel und Schwäche auf. Er wird wegen einer HIV-Infektion u. a. mit Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) antiretroviral behandelt. Außerdem nimmt er Carbamazepin zur Anfallsprophylaxe bei Benzodiazepin-Abhängigkeit ein, daneben Polamidon® und Diazepam. Die Bestimmung der Carbamazepin-Konzentration im Plasma ergibt eine Erhöhung auf maximal 20,9 µg/ml (Normwerte 4–12 µg/ml). Nach Absetzen von Carbamazepin sinkt die Plasmakonzentration, und die Symptome verschwinden. In der Literatur finden sich vergleichbare Berichte (4, 5).

Carbamazepin ist ein Antiepileptikum, das auch zur Anfallsprophylaxe bei Alkohol- oder Arzneimittelentzug eingesetzt wird. Es wird über das Cytochrom-P450-System – überwiegend durch das Isoenzym CYP3A4 – metabolisiert. Die Plasmakonzentration von Carbamazepin kann daher durch Inhibitoren des Cytochrom-P450-Systems erhöht werden. Dazu gehören neben Proteaseinhibitoren wie Ritonavir auch Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin), Kalziumantagonisten (z. B. Verapamil, Diltiazem) und Azolantimykotika (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol).

Erhöhte Plasmakonzentrationen von Carbamazepin können zu typischen UAW des Wirkstoffs führen, wie z. B. Schwindel, Müdigkeit, Gangunsicherheit und Doppeltsehen. Beim Auftreten sol-

cher Symptome sollte die Plasmakonzentration überprüft und die Dosis gegebenenfalls verringert werden (6).

Die gleichzeitige Verabreichung von Lopinavir/Ritonavir und einigen Wirkstoffen, die über CYP3A4 abgebaut werden, kann durch die Erhöhung von deren Plasmakonzentration zu lebensbedrohlichen Situationen führen und ist daher kontraindiziert. Zu diesen Wirkstoffen zählen unter anderem Terfenadin, Midazolam, Amiodaron und Mutterkornalkaloide. Besondere Vorsicht ist darüber hinaus geboten bei Kombination von Lopinavir/Ritonavir mit Sildenafil (Viagra®, Revatio®), HMG-CoA-Reduktasehemmern sowie bei Arzneimitteln, die eine Verlängerung der QT-Zeit induzieren können.

Da Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) seine eigene Metabolisierung induziert, wird die Biotransformation anderer Arzneimittel erhöht, was zu verminderten Plasmakonzentrationen und einer verringerten Wirksamkeit gleichzeitig gegebener Arzneimittel führen kann. Dies betrifft z. B. orale Kontrazeptiva. Umgekehrt können einige Antikonvulsiva, Dexamethason sowie Johanniskraut-Präparate die CYP3A-Biotransformation ebenfalls induzieren und so die Plasmakonzentration von Lopinavir senken (1). Hinweise zu wesentlichen Wechselwirkungen finden sich in den Fachinformationen (1, 6).

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen mit, auch und gerade wenn diese im Prinzip vermeidbar gewesen wären. Nur ein offener Umgang mit Fehlern kann beim behandelnden Arzt und bei anderen zur Vermeidung eines erneuten Auftretens führen. Alle Meldungen werden strikt vertraulich behandelt. Sie können für die Meldung den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen aus der AkdÄ-Internetpräsenz www.akdae.de abrufen.

LITERATUR

1. Abbott Laboratories Limited: Fachinformation „Kaletra® Weichkapseln“. Stand: August 2005.
2. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2006. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007.
3. Hurst M, Faulds D: Lopinavir. *Drugs* 2000; 60: 1371–9.
4. Garcia AB, Ibarra AL, Etessam JP, Salio AM, Martinez DP, Diaz RS et al.: Protease inhibitor-induced carbamazepine toxicity. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 216–8.
5. Mateu-de Antonio J, Grau S, Gimeno-Bayon JL, Carmona A: Ritonavir-induced carbamazepine toxicity. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 125–6.
6. Ratiopharm GmbH: Fachinformation „Carbamazepin-ratiopharm®“. Stand: September 2004.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30/40 04 56-5 00, Fax: 0 30/40 04 56-5 55, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de □

85. Klinische Fortbildung für hausärztlich tätige Allgemeinmediziner und Internisten in Berlin

24. bis 29. September

Veranstalter und nähere Informationen: Kaiserin-Friedrich-Stiftung für das ärztliche Fortbildungswesen, Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. Jürgen Hammerstein, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin, Telefon: 0 30/30 88 89-20, Fax: -26, Internet: www.Kaiserin-Friedrich-Stiftung.de □