

10th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV-Therapy 15.–17.04.09, Amsterdam

„Interaction does really matter“

Aufgrund der neuen ART-Substanzen und der Therapie altersbedingt vermehrter Komorbiditäten steigt das Potential von Interaktionen an. Gibbons et al. ermittelten die Prävalenz von Interaktionen in der Schweizer HIV-Kohorte. Es wurde die Medikation von 771 HIV-behandelten Patienten analysiert und die Interaktionen der Medikation anhand der Liverpools Interaktions-Webseite beurteilt. 516 Patienten nahmen zusätzlich zu ihrer antiretroviralen Therapie (ART) Begleitmedikamente ein, von denen 337 mindestens eine Interaktion mit einem anderen Medikament aufwies. Das Maximum lag bei 11 Interaktionen. Bei 2 % der Patienten wurden Medikamentenkombinationen festgestellt, die kontraindiziert sind. 65 % der Patienten erhielten eine Medikation, in der eine potentielle Interaktion auftrat, die es engmaschig zu kontrollieren galt. 61 % der Interaktionen beruhten auf Interaktionen zwischen der ART und der Begleitmedikation.^[1]

Unerwartete Interaktion zwischen Malarone® und der ART

Atovaquone/Proguanil (Malarone®) 250/100 mg wird in der Behandlung und Prophylaxe der Malaria eingesetzt. Luin et al. untersuchten Malarone®-Spiegel an HIV-negativen Probanden (Kontrollen) und an Patienten mit Lopinavir/Ritonavir (LPV/r), Atazanavir/Ritonavir (ATV/r) und Efavirenz (EFV). Alle Patienten wurden auf die defekten Allele CYP 2C19*2 und 3 hin untersucht, weil CYP 2C19 das Schlüsselenzym für den Abbau von Proguanil ist. Daten von 18 Kontrollen, von 20 Patienten mit EFV, 19 mit LPV/r und 19 mit ATV wurden ausgewertet.

Die Atovaquone-Spiegel sanken unter der ART signifikant im Vergleich zu den Kontrollen. Die AUC der Kontrollen lag bei 112.9 (46.3–250.1) h*mg/L im Vergleich zu Patienten mit EFV bei 35.3 (12.5–91.8) h*mg/L, mit LPV/r bei 39.1 (6.3–137.0) h*mg/L und mit ATV/r bei 75.3 (22.6–146.6) h*mg/L. Bei ei-

nem Patienten mit EFV sanken die Proguanil-Spiegel um 70 %, als einziger besaß er das defekte Gen. Aber auch ohne Gendefekt sanken die Proguanil-Spiegel unter der ART im Vergleich zu den Kontrollen ab. Die AUC der Kontrollen lag bei 1.3 (0.40–10.3) h*mg/L im Vergleich zu Patienten mit EFV bei 0.55 (0.12–2.8) h*mg/L, mit LPV/r bei 0.42 (0.12–1.8) h*mg/L und mit ATV/r bei 0.34 (0.10–0.63) h*mg/L.

Da alle Plasmaspiegel unter ART außer von Atovaquone unter ATV/r beträchtlich niedriger lagen, wird bei Reisenden, die Malarone® einnehmen, eine perfekte Adhärenz gefordert. Der Autor empfiehlt, unter LPV/r und EFV über eine erhöhte Malarone®-Dosis nachzudenken.^[2]

Ungeboostertes Atazanavir (ATV) mit Raltegravir (RAL) bei HIV-Patienten

Zhu et al. präsentierten auf der CROI 2009 Ergebnisse aus der Kombination ATV 300 mg BID + RAL 400 mg BID an gesunden Probanden. Die ATV-C_{min} lag durchschnittlich bei 817 ng/mL (250–1550 ng/mL) und damit um 29 % niedriger als ohne RAL. Ripamonti D et al. untersuchten die ATV-Spiegel unter ATV 200 mg BID + RAL 400 mg BID an 21 Patienten. Die mittlere Baseline CD4-Zellzahl betrug 400 (297–691). 13 (62 %) Patienten besaßen bei Eintritt in die Studie eine Viruslast <50 Kopien. Die ATV-C₁₂ lag bei 227 ng/ml (122–332), wobei bei 5 Patienten die ATV-C₁₂ unter die minimale effektive Konzentration (MEC) von 150 ng/ml fiel. Das Auditorium diskutierte die niedrige genetische Barriere des ungeboosterten ATV. Besonders riskant wurde die Kombination bei vorbehandelten Patienten eingeschätzt, zumal Protonenpumpenhemmer die ATV-Spiegel noch zusätzlich senken können.^[3,4]



Amsterdam

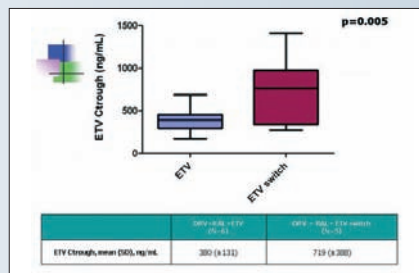
Dosis/Wirkungsbeziehung von antiretroviralen Substanzen

Die Dosis-Wirkungsbeziehung ist bislang ein wichtiger Parameter einer effektiven Therapie. Die Höhe der Plasmaspiegel geben Hinweise auf die Wirksamkeit einer Therapie. Dieses Prinzip ist für manche antiretrovirale Substanzen zu hinterfragen. Wie in früheren retrospektiven Analysen von LPV/r korrelierten auch in der CASTLE-Studie die trough-Spiegel von LPV und auch von ATV nicht mit ihrer Effektivität. Während Nebenwirkungen wie der Anstieg des totalen Bilirubins und damit der Ikterus mit der ATV-C_{trough} einhergehen, konnten für die LPV-C_{trough} keine Assoziation mit gastrointestinalen Effekten und erhöhten Blutfetten gefunden werden. Nur die Übelkeit korrelierte positiv mit der LPV-C_{trough}.

Für Raltegravir (RAL) wurde ein Erklärungsmodell für die fehlende Beziehung zwischen C_{trough} und Wirksamkeit vorgestellt. Ausschlaggebend für die Wirkung von RAL ist die ausreichende Verweildauer von 4–12 h auf dem Integrase/DNA Komplex. Diese ermöglicht die Integration mit einem „one-shot“ irreversibel zu inhibieren.^[7,8]

Bei der Kombination Darunavir/Ritonavir (DRV/r), Etravirin (ETR), Raltegravir (RAL) kommt es auf die Reihenfolge des Einsatzes an

Tommasi C et al. ermittelten an 29 Patienten mit virologischem Versagen und limitierten Therapieoptionen das Interaktionspotential der drei Substanzen. 11 Patienten nahmen RAL alleine ein (A), 13 DRV/r-RAL (B), 5 DRV/r-RAL-ETR (C) und 5 Patienten fügten nach 4 Monaten ETR zu DRV/r-RAL (D) hinzu. Die RAL-trough-Spiegel waren in allen Gruppen gleich. Die DRV-trough-Spiegel veränderten sich nach Zugabe von ETR in Gruppe D (3039 ± 2103 [B] vs 4633 ± 2114 [D]). Das Gleiche galt für ETR. Auch hier stiegen die trough-Spiegel (380 ± 131 [C] vs 719 ± 388 [D]). Die Autoren erklärten die Spiegelveränderungen durch die gegensätzlichen Effekte von ETR und DRV. ETR induziert das Isoenzym CYP 3A4, sodass der Abbau anderer Substanzen über das Enzym beschleunigt wird. DRV hemmt das Enzym und damit den Abbau anderer Substanzen. Bei gleichzeitiger Gabe neutralisieren sich anscheinend die Effekte. Bei Zugabe von ETR zu einem bestehenden DRV/r Regime herrschte der inhibierende Effekt von DRV/r vor und die Spiegel beider Substanzen stiegen an.^[5]



Anstieg der ETR-trough-Spiegel (entnommen aus Präsentation Tommasi et al.)

Welche Ritonavir (RTV) Dosis ist nötig, um Protease Inhibitoren (PI) zu boostern?

Hill et al. analysierten 16 PK Booster-Studien und stellten fest, dass sich die PIs in zwei Gruppen unterteilen lassen: Saquinavir (SQV), Fosamprenavir (FPV) und Darunavir (DRV) gehören zu den PIs, die unabhängig von der RTV-Dosis geboostert werden. ATV scheint auch dazu zugehören. Für eine endgültige Einteilung ist die Datenlage noch zu dünn. Lopinavir (LPV), Tipranavir (TPV) und Indinavir (IDV) werden abhängig von der RTV-Dosis geboostert. In einer Meta-Analyse zeigten ansteigende RTV-Dosen und nicht LPV-Dosen eine Proportionalität zu ansteigenden LPV-AUC, $-C_{max}$ und $-C_{min}$. Daraus resultiert, dass unter LPV/r 400/100 mg BID höhere LPV-Spiegel gemessen werden als unter LPV/r 400/50 mg BID.^[6]

Neues zur Liquorgängigkeit

Letendre et al. untersuchten in dieser Studie Fosamprenavir/Ritonavir (FPV/r) und Abacavir (ABC). Beide erreichten in der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) ausreichend hohe Konzentrationen. Amprenavir konnte den HIV-Wildtyp zu 100 % inhibieren, Abacavir zu 50 %. Somit ist die Aktivität von RTV geboostertem FPV im Nervensystem vergleichbar mit der von IDV und LPV. Bei den NRTIs wird die ABC Aktivität

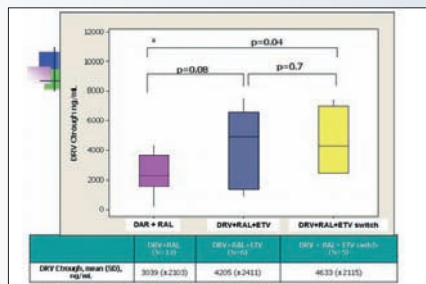
im Nervensystem höher eingeschätzt als die von Tenofovir (TDF), da TDF keine Konzentration im CSF erreicht, die die IC50 für den HIV-Wildtyp überschreitet.^[8]

Kombination von Substanzen mit unterschiedlichen Halbwertszeiten

Nach den deutsch-österreichischen Leitlinien sollen bei einem geplanten Therapiestopp die NNRTIs gegen einen PI/r ausgetauscht und die gesamte Therapie dann nach 2 Wochen abgesetzt oder nach Absetzen der NNRTIs die NRTIs noch 2 Wochen weiter gegeben werden.

Taylor et al. schlugen vor, nach einem ART-Stopp mit einem ART-Regime mit unterschiedlichen Halbwertszeiten eine 4-wöchige LPV/r Monotherapie anzuschließen. LPV/r sollte mit seiner hohen genetischen Barriere Resistenzen in der Zeit verhindern, in der die Plasmaspiegel der abgesetzten ART die Zone der Resistenzentwicklung durchwandern. In der Studie wurde LPV/r 400/100 mg BID nach Therapiestopp gegeben und nach 4 Wochen wieder abgesetzt. Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgte bis Woche 8. Die LPV-Spiegel wurden wöchentlich bis Woche 4 gemessen, die Plasmaspiegel des beendeten ART-Regimes wöchentlich, bis sie nicht mehr nachweisbar waren. 12/20 Regime hatten pharmakologisch unterschiedliche Halbwertszeiten, davon 8 mit potentieller NNRTI-Monotherapie und 4 mit potentieller TDF, Emtricitabin (FTC)-Monotherapie. In den 4 Wochen der LPV/r-Monotherapie blieb die virologische Suppression erhalten. Die LPV-Spiegel lagen, 2 Patienten ausgenommen, über 1000 ng/ml. 6 Patienten mit Regimen unterschiedlicher Halbwertszeiten hatten noch über eine Woche nach Therapiestopp subtherapeutische Plasmaspiegel und damit das Risiko einer Resistenzentwicklung.^[9]

Herrn Dr. Stoehr wird für die fachliche Unterstützung gedankt.



Anstieg der DRV-trough-Spiegel (entnommen aus Präsentation Tommasi et al.)

L I T E R A T U R

[1] Gibbons S et al. The prevalence of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. Abstract P_33.
 [2] Van Luin M et al Drug interactions between atovaquone/proguanil and antiretroviral agents. Abstract O_19.
 [3] Zhu L et al. Pharmacokinetics and safety of twice daily Atazanavir 300 mg and Raltegravir 400 mg in healthy subjects. Abstract 696, CROI 2009; 8. – 11.2.2009 Montreal.
 [4] Ripamonti D et al. Steady-state pharmacokinetics of Atazanavir 200 mg BID when combined with Raltegravir 400 mg BID in HIV-1 infected adults. Abstract O_14.

[5] Tommasi M et al. Pharmacokinetics of darunavir/ritonavir, raltegravir and etravirin coadministered in HIV-1-infected patients. Abstract O_11.
 [6] Hill A et al. How much Ritonavir is needed to boost protease inhibitors? Systematic review of 16 dose-ranging PK trials.
 [7] Zhu L et al. Exploration of pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of boosted atazanavir and lopinavir over 48 weeks in HIV-infected treatment naïve patients: CASTLE study. Abstract P_19.
 [8] Grobler JA et al. Functionally irreversible inhibition of integration by slowly dissociating strand transfer inhibitors. Abstract O_10.

[8] Letendre S et al. Therapeutic amprenavir and abacavir concentrations in CSF from the same individuals. Abstract P_18.
 [9] Taylor S et al. Kaletra single agent therapy as a universal ART stopping strategy: The STOP 2 Study. Abstract P_17.



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

