

16. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) in Montreal, Canada, February 8.–11.2009

INTERAKTIONEN MIT RALTEGRAVIR

Keine Interaktionen zwischen Raltegravir und Lamotrigin

Ob Lamotrigin (LTG) in einer Einzeldosis von 100 mg mit Raltegravir (RAL) (400 mg BID) interagiert, untersuchten Van Luin, et al. an 24 gesunden Probanden.

Das Ergebnis entsprach den theoretischen Überlegungen. RAL und LTG werden über unterschiedliche UGT-Enzyme abgebaut, so dass Interaktionen eher unwahrscheinlich sind. So veränderten sich die LTG-Spiegel unter Raltegravir (RAL) auch nur unwesentlich. Das Verhältnis des Metaboliten LTG-2N-Glucuronid zu LTG änderte sich geringfügig (0,35 allein vs. 0,36 mit RAL).

Da Valproinsäure, Diclofenac oder Carvedilol wie LTG über UGT1A4 oder UGT2B7 abgebaut werden und RAL über UGT1A1, sind auch bei diesen Substanzen Interaktionen unwahrscheinlich.^[1]

Ungeboostertes Atazanavir zweimal täglich mit Raltegravir

Zhu, et al. untersuchten ungeboostertes Atazanavir (ATV) 300 mg BID mit Raltegravir (RAL) 400 mg BID an 22 HIV-negativen Probanden, um RTV und NRTIs einzusparen.

Die AUC des ungeboosterten ATV sank um 17 % und $ATV-C_{min}$ um 29 % gegenüber ungeboostertes ATV 300 mg BID allein.

Dagegen stieg die RAL-AUC um 54 % an. Dieser Effekt ist auf die hemmende Wirkung von ATV auf die UGT1A1 zurückzuführen. Bezüglich der Nebenwirkung wurde für RAL kein Einfluss auf die ATV-assoziierte Hyperbilirubinämie gefunden.

Die PR- und QRS-Zeiten waren unter ATV allein verlängert und blieben mit RAL auf unverändertem Niveau. Die PR- und QRS-Veränderungen waren somit ATV-spezifisch und wurden nicht durch RAL beeinflusst. Die klinische Relevanz dieser Erregungsausbreitungsstörungen unter ATV BID ist noch unklar. Sinnvoll wäre es, diese Nebenwirkung inklusive der Plasmaspiegelveränderungen von ATV an HIV-positiven Patienten zu messen.^[2]

INTERAKTIONEN MIT NRTIS

Einfluss der intrazellulären Tenofovir-Konz. auf die Phosphorylierung von Abacavir

Bei ART-naiven Patienten wurde in Studien mit der Kombination Tenofovir (TDF) + Abacavir (ABC) eine hohe virologische Versagensrate festgestellt. Eine mögliche Ursache dafür ist, dass TDF die intrazelluläre Exposition von Carbovir-Triphosphat (CBV-TP) herabsetzt.

Goicoechea, et al. bestimmten daher die intrazellulären Konzentrationen der aktiven phosphorylierten Metabolite CBV-TP und TDF-Diphosphat (TDF-DP) bei 21 HIV-positiven, ART-naiven Patienten. Die Therapieschemata waren ABC 600 mg QD oder TDF 300 mg QD bzw. die Kombination beider Medikamente.

Die zusätzliche Gabe von TDF zu ABC hatte keinen relevanten Effekt auf die AUC von CBV-TP. Es kam jedoch unter ABC + TDF zu einem Anstieg der AUC von TDF-DP, allerdings ohne statistische Signifikanz.

Der Abfall der Viruslast der Kombination der beiden NRTIs war um 0,04 log/Tag höher als in der TDF-Monotherapie, aber vergleichbar mit der während der ABC-Monotherapie.

Die Kombination TDF + ABC zeigte keine additive antivirale Aktivität. Eine ungünstige PK-Interaktion zwischen TDF und ABC wurde aber nicht gefunden.^[3]

Konzentration von Efavirenz und Emtricitabin in der cerebrospinalen Flüssigkeit

Unzureichende ART-Konzentrationen in der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) führen zu einem erhöhten Risiko HIV-assoziiierter neurokognitiver Defizite. Bisherige Daten beschreiben für Zidovudine (AZT), Abacavir (ABC), Emtricitabin (FTC), Nevirapin (NVP) und Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) eine hohe Liquorgängigkeit. Die Datenlage für Efavirenz (EFV) ist kontrovers. Best, et al. untersuchten daher diesen Aspekt an 77 (EFV) bzw. an 21 (FTC) Probanden.

EFV besitzt im Gegensatz zu FTC ein hohes Proteinbindungsvermögen und dringt somit nur in sehr geringer Konzentration in die CSF



Montreal

ein. Das spiegelt sich im Konzentrationsverhältnis von CSF und Plasma wieder. (CSF/Plasma-Ratio EFV: 0,5 % vs. FTC: 36–89 %).

Die CSF-Konzentrationen beider Substanzen übertreffen den IC_{50} -Wildtyp für EFV um den Faktor 26 und für FTC um den Faktor 1.6. Entscheidend für die Wirksamkeit im Liquor ist ein Faktor größer 1. Für die meisten Patienten ist damit eine Hemmung der viralen Replikation im Nervensystem gegeben.^[4]

INTERAKTIONEN MIT NNRTIS

Erhöhte Nevirapin-Spiegel unter Fluconazol

Fluconazol wird aufgrund seines niedrigen Interaktionspotentials als Azol-Mykotikum bevorzugt neben der ART eingesetzt. Wie sich Fluconazol 200 mg 3x/Woche (Dosierungsschema zur Kryptokokken-Prophylaxe in Uganda) mit Nevirapin (NVP) 200 mg BID pharmakokinetisch auswirkt, untersuchten Wakeman, et al. an 27 HIV-positiven Patienten in Uganda. Fluconazol erhöhte die NVP-AUC um 33 % sowie $NVP-C_{min}$ um 28 % (4.024 ng/ml auf 5.167 ng/ml).

In einer älteren Studie an 24 HIV-positiven Patienten mit Fluconazol 200 mg BID waren die NVP-Spiegel um ca. 100 % erhöht, einhergehend mit dem erhöhten Risiko einer hepatischen Toxizität. Ungeachtet des signifikanten Spiegelanstiegs von NVP gab es in dieser Studie keine Hinweise auf eine vermehrte Hepatotoxizität bzw. vermehrten Häufigkeit erhöhter Transaminasen ($>5 \times$ upper limit of normal). Hier stellt sich die Frage, wie stark die unterschiedlichen Fluconazol Dosen die Ergebnisse verändern.^[5,6]

INTERAKTIONEN MIT PIS

Ritonavir 50 mg als Booster von Saquinavir möglich

Um die Ritonavir (RTV)-Toxizität zu verringern, untersuchten Van der Lugt, et al., ob das Boostern von Saquinavir (SQV) mit RTV 50 mg bei HIV-positiven thailändischen Patienten ausreicht. Dafür erhielten 18 Patienten SQV 1.500 mg BID entweder mit RTV 100 mg oder 50 mg BID.

Die PK-Messung der SQV-Spiegel brachte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der beiden RTV-Dosierungen. Die RTV-Spiegel der 100 mg Dosierung lagen signifikant höher als die der 50 mg Dosis. Ein Nachteil ist, dass die RTV 50 mg Applikation noch nicht als Tablette verfügbar ist. Eine RTV-50 mg Dosierung wäre auch für andere Pls eine interessante Studienoption.^[7]

ART UND SCHWANGERSCHAFT

Die Plasmaspiegel der Protease-Inhibitoren sind während der Schwangerschaft reduziert. Ob die reduzierten Plasmaspiegel ausreichend sind oder höhere Dosen von Lopinavir/r und Atazanavir/r während des 2. und 3. Trimesters benötigt werden, wird intensiv diskutiert. Zielparameter sollte in diesem Zusammenhang neben den Plasmaspiegeln der Verlauf der Viruslast sein. Hier ist die Studienlage auch wegen der geringen Anzahl weiblicher Probanden begrenzt.

Erhöhte Atazanavir/r-Dosis während der Schwangerschaft empfohlen

Auf der diesjährigen CROI stellten Mirochnick, et al. eine Studie mit Atazanavir/r (ATV/r) 300/100 mg QD +/- Tenofovir 300 mg QD bei 27 HIV-positiven schwangeren Frauen vor.

Die Median ATV-AUC war im 3. Trimester mit TDF geringer als für ATV allein (32,7 vs. 37,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Post-partum stiegen die ATV-Spiegel wieder an, waren aber in Gegenwart von TDF immer noch niedriger als ohne TDF (41,9 vs. 57,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$).

Eine ähnliche Schwangeren-Studie mit ATV/r 300/100 mg QD und AZT/3TC, die auf der

CROI 2008 vorgestellt wurde, empfahl ebenfalls eine Dosiserhöhung von ATV auf 400 mg QD während des 3. Schwangerschaftstrimesters (ATC-AUC im 3. Trimester bzw. post-partum: 26,6 / 57,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Insbesondere bei ART-vorbehandelten Patientinnen erscheint eine erhöhte ATV-Dosis sinnvoll.^[8,9]

Gesamt Lopinavir/r-Konz. nimmt während der Schwangerschaft ab

Mit Lopinavir/r (LPV/r) wurde eine Studie zur Thematik freie und Gesamt-Plasmakonzentrationen bei HIV-positiven Frauen in der Schwangerschaft durchgeführt. Hierzu erhielten 10 Patientinnen LPV/r + 2 NRTIs. Die LPV- und RTV-Spiegel wurden im 2. und 3. Trimester sowie post-partum bestimmt.

Im 2. Trimester waren AUC und C_{min} von LPV sowie von RTV gegenüber historischen Vergleichsdaten signifikant erniedrigt; es war eine Dosiserhöhung bei 8 von 10 Patientinnen erforderlich. Die LPV-Konzentration erhöhte sich durch die Dosisanpassung im 3. Trimester vergleichbar zu Daten nichtschwangerer Frauen. Die Konzentration von RTV blieb ungeachtet der Dosiserhöhung im 3. Trimester signifikant unter denen der historischen Daten.

Aufgrund der signifikant erniedrigten LPV-Konzentrationen war bei den meisten Patientinnen (80 %) eine Dosisanpassung im 2. Trimester ausreichend, um im restlichen Verlauf der Schwangerschaft adäquate LPV-Spiegel zu erzielen.^[10]

Nelfinavir-Spiegel während der Schwangerschaft und post-partum

Fang, et al. führten erstmals mit Nelfinavir (NFV) eine Studie durch, um dessen Gesamtkonzentration und die seines aktiven Metaboliten M8 während und nach der Schwangerschaft (post-partum) zu ermitteln. 16 HIV-infizierte schwangere Frauen erhielten NFV 1.250 mg BID + AZT/3TC. Die Konzentrationen von NFV und M8 waren während des 2. und 3. Trimesters geringer als post-partum: Reduktionen bezogen auf die post-partum-AUC-Spiegel (100 %), NFV: 2. Trimester: -44 % / 3. Trimester: -46 % M8: 2. Trimester: -82 % / 3. Trimester: -83 %

Während der Schwangerschaft lag bei mehr als 70 % der Patientinnen die VL < 50 c/ml. Alle untersuchten Säuglinge wurden HIV-negativ getestet, eine Mutter-Kind-Transmission wurde in keinem der Fälle nachgewiesen.^[11]

ART UND POLYMORPHISMEN

Einfluss des CYP-2B6-Polymorphismus auf die Nevirapin-Spiegel

Nevirapin (NVP) wird häufig in der 3. Welt eingesetzt. Ob sich die Pharmakokinetik von NVP bei Asiaten ähnlich wie bei Kaukasern verhält und welche Faktoren die NVP-Spiegel beeinflussen, wurden von Chou, et al. an 170 HIV-infizierten Patienten in Kambodscha untersucht. NVP wird primär über CYP-3A4 und -2B6 abgebaut. Wie bereits in anderen Studien untersucht, besitzt das Isoenzym CYP-2B6 einen Polymorphismus (G516T), der mit einer geringeren Expression dieses Isoenzym einhergeht.

In dieser Studie wurde die NVP-Behandlung insgesamt gut vertragen. 20,5 % der Patienten hatten NVP-Spiegel oberhalb des oberen Richtwertes (8.000 ng/ml) und nur wenige lagen unterhalb des unteren Richtwertes (< 3.000 ng/ml). Die Spiegel waren überwiegend vergleichbar mit denen der Kaukasier.

Keinen Einfluss auf die Spiegelschwankungen hatten Alter, Gewicht, Geschlecht, CD4-Zellzahl, starker Alkoholkonsum, Nikotinkonsum und die CYP3A5*3-, CYP-2B6*5 (C1459T) bzw. MDR1 (C3435T)-Polymorphismen.

Erhöhte NVP-Konzentrationen waren mit einer beeinträchtigten Leberfunktion und dem CYP-2B6 (516TT) Polymorphismus assoziiert.

Ob diese erhöhten Spiegel mit vermehrten Nebenwirkungen einhergehen, sollte in weiteren Studien untersucht werden.^[12]

Herrn M.Sc. Martin Heers wird für die intensive Mitarbeit gedankt.

L I T E R A T U R

[1] Van Luin, et al. Raltegravir has no influence on UGT1A4/2B7 when using lamotrigine as a phenotypic probe. Abstract 693.

[2] Zhu, et al. Pharmacokinetics and safety of twice daily atazanavir 300 mg and Raltegravir 400 mg in healthy subjects. Abstract 696.

[3] Goicoechea, et al. Viral dynamics and pharmacokinetics in vivo of tenofovir disoproxil fumarate and abacavir: evidence of a non-additive antiviral effect. Abstract 703.

[4] Best, et al. Efavirenz and emtricitabine concentrations consistently exceed wild-type IC50 in cerebrospinal fluid: CHARTER findings. Abstract 702.

[5] Wakeman, et al. Coadministration of fluconazole increases nevirapine concentrations in HIV-infected Ugandans. Abstract 700.

[6] Geel, et al. The effect of fluconazole on nevirapine pharmacokinetics. Abstract WeOrB1239. 15. INT. AIDS Conference, Bangkok, Thailand, 2004.

[7] Van der Lugt, et al. A 50-mg boosting dose of ritonavir generates adequate saquinavir plasma concentrations in Thai HIV-infected patients. Abstract 697.

[8] Mirochnick, et al. Atazanavir pharmacokinetics with and without Tenofovir during pregnancy. Abstract 941.

[9] Eley T, Vandeloise E, Child M, et al. Steady State Pharmacokinetics and Safety of Atazanavir after Treatment with ATV 300 mg Once Daily/Ritonavir

100 mg Once Daily + ZDV/3TC during the Third Trimester in HIV+ Women. Abstract 624. 15. CROI, Boston, 2008.

[10] Kiser, et al. Total and unbound lopinavir/ritonavir pharmacokinetics in a concentration-guided study of HIV-infected women throughout pregnancy and post-partum. Abstract 946.

[11] Fang, et al. Pharmacokinetics and safety of nelfinavir mesylate (625-mg tablet) during the second and third trimester of pregnancy and post-partum. Abstract 943.

[12] Chou, et al. Inter- and Intra-patient variability in nevirapine plasma concentrations in HIV-infected Cambodian patients and the effect of CYP2B6 genetic polymorphism: ANRS 12154 study. Abstract 691.



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. Stöehr · 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

