

## 48<sup>th</sup> ICAAC Meeting

25.–28. Oktober 2008, Washington DC, USA

## 9<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV-Infection

09.–13. November 2008, Glasgow, UK

### KOMBINATIONSTHERAPIE MIT RALTEGRAVIR

#### Hautausschläge unter Darunavir/r mit Raltegravir

Die oft in der Salvage-Therapie verwendete Kombination von Darunavir/r (DRV/r) und Raltegravir (RAL) untersuchten Anderson et al. an 18 gesunden Probanden in den jeweiligen Standardkonzentrationen.

Bei HIV-positiven Patienten wurden bisher keine Hautausschläge festgestellt. Dagegen litten hier 7 Probanden an mild-moderaten Hautausschlägen (non-serious AE). Bei einem Probanden waren die Auswirkungen schwerwiegend (serious AE). Nur 6 der 18 Probanden beendeten die 18-tägige Studie.

Aufgrund der hohen Abbruchraten sind die PK-Daten limitiert: Unter DRV/r sank die RAL-AUC um 29 % und die  $C_{min}$  stieg um 38 %, verbunden mit einer hohen Variabilität. Die DRV-Spiegel blieben unverändert und entsprachen früheren Studien mit DRV/r allein. Die hohe Rate an Hautausschlägen war verglichen mit den Phase III Studien unerwartet. Es werden weitere Untersuchungen benötigt, um die klinische Bedeutung herauszufinden.<sup>[1]</sup>

#### Maraviroc und Raltegravir

Die PK-Interaktion von Maraviroc (MVC) und Raltegravir (RAL) untersuchten Andrews et al. Aufgrund der verschiedenen Abbauege sind keine relevanten Interaktionen zu erwarten.

Bei Gabe von RAL 400 mg BID + MVC 300 mg BID an 17 HIV-negativen Probanden sanken die MVC-AUC und  $C_{min}$ -Spiegel um 14 % bzw. 10 % sowie die von RAL um 37 % bzw. 28 %.

Diese Veränderungen sind klinisch nicht relevant: Alle MVC-Durchschnittskonz. lagen oberhalb des Schwellenwertes für ein erhöhtes Risiko eines virologischen Versagens

(100 ng/ml). Bez. RAL- $C_{min}$  gilt eine Abnahme erst ab > 60 % als klinisch relevant. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.<sup>[2]</sup>

### INTERAKTIONEN: ART UND CO-MEDIKATION

#### Efavirenz und orale Kontrazeptiva

Die Datenlage zu Efavirenz (EFV) mit oralen Kontrazeptiva ist bisher limitiert. Inwieweit die Spiegel von Ethinylestradiol (EE) bzw. Norgestimat (NGM) unter einer EFV-Standarddosis ausreichend sind, untersuchten Sevinsky, et al. an 21 gesunden Probandinnen.

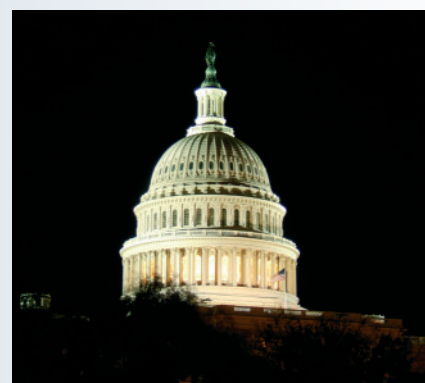
Die EE-Spiegel sanken geringfügig (AUC: –10 %). Jedoch fielen die Spiegel der aktiven Metaboliten der Gestagen-Komponente signifikant ab: Norelgestromin AUC –64 %, Levonorgestrel AUC –83 %. Die EFV-PK blieb unverändert.

Obwohl EFV keinen Effekt auf die Östrogenkomponente (EE) besitzt, erfordert die signifikante Abnahme der Gestagen-Komponenten eine alternative bzw. zusätzliche Kontrazeption in Kombination mit EFV.<sup>[3]</sup>

#### Reduzierte Gemfibrozil-Spiegel unter Lopinavir/r

Da Patienten unter einer ART oft erhöhte Triglyceride aufweisen, untersuchten Busse et al. an 15 gesunden Probanden den Effekt von Lopinavir/r (LPV/r) 400/100 mg BID auf eine Einzeldosis des Fibrates Gemfibrozil (GEM 600 mg).

Unter LPV/r sank die GEM-AUC signifikant um 41 %. Da die Halbwertszeit von GEM unverändert blieb, wird als Ursache eher eine reduzierte GEM-Absorption als eine Induktion der GEM-Glucuronidierung angenommen. Über eine ausreichende GEM-Wirksamkeit unter LPV/r und die Anwendung alternativer Fibrate ist nachzudenken.<sup>[4]</sup>



Capitol, Washington D.C.

#### Starker Raltegravir-Spiegelanstieg unter Omeprazol

Die Löslichkeit und Resorption von Raltegravir (RAL) ist pH-Wert abhängig. Im Gegensatz zu Atazanavir steigt die Bioverfügbarkeit von Raltegravir (RAL) unter Omeprazol (OMP).

Iwamoto et al. fanden unter RAL 400 mg QD mit einer Einzeldosis OMP 20 mg an gesunden Probanden stark erhöhte RAL-Spiegel (AUC: +212 % /  $C_{max}$ : +315 %).

Inwieweit der Effekt auf HIV-infizierten Patienten übertragen werden kann, ist unbekannt. Raltegravir sollte deshalb nur gleichzeitig mit Säureblockern angewendet werden, wenn es unvermeidlich ist. Erste Analysen der Phase III Studien weisen auf eine erhöhte Rate unerwünschter Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung hin. Eine präliminäre Analyse aus den Phase II und III Studien bei therapie-erfahrenen Patienten zeigte einen geringeren Einfluss von Säureblockern auf die Raltegravir-Spiegel im Vergleich mit der Omeprazol-Studie bei gesunden Probanden.<sup>[5,12]</sup>

## Rifampicin und Raltegravir vermeiden

In einer früheren Studie führte die Gabe von Rifampicin (RIF) 600 mg QD zu Raltegravir (RAL) 400 mg BID zu einer signifikanten Abnahme der RAL-C<sub>min</sub> um 61 %.

Brainard et al. untersuchten, ob dieser Effekt durch eine Verdoppelung der RAL-Dosis auf 800 mg BID kompensiert werden kann.

Die RAL-C<sub>min</sub> konnte trotz Verdoppelung nicht ausreichend erhöht werden. Die Abnahme von RAL-C<sub>min</sub> (-53 %) ist vergleichbar mit der von RAL (-61 %) in der Kombination RAL 400 mg BID + RIF (jeweils bezogen auf RAL 400 mg BID allein).

Eine Verdoppelung der RAL-Dosis kann demnach den Effekt von RIF auf die RAL-C<sub>min</sub> nicht kompensieren.

Auch wenn die Talspiegel nicht unmittelbar mit der Therapie-Effizienz korrelieren, ist dennoch Vorsicht geboten, da die RAL Spiegel unter die Schwelle von 60 % sinken können. Rifabutin scheint theoretisch ohne Dosisanpassung mit RAL kombinierbar zu sein.<sup>[6,13]</sup>

## Dosisanpassung von Chinin unter Ritonavir

Chinin ist ein Malariatherapeutikum, welches v. a. bei der schweren, kompl. Malaria tropica eingesetzt wird. Aufgrund des Metabolismus über CYP-3A4 besteht ein relevantes Interaktionspotential mit PIs und NNRTIs.

Soyinka, et al. untersuchten die Kombination RTV 200 mg BID + Chinin 600 mg ED an 10 gesunden Probanden.

Die Chinin-AUC und C<sub>max</sub> erhöhten sich um jeweils 300 % und die Chinin-HWZ verlängerte sich um 20 %. Eine Dosisreduktion von Chinin unter Ritonavir ist erforderlich.<sup>[7]</sup>

## Vorsicht bei Tipranavir/r und Buprenorphin/Naloxon

Bruce, et al. untersuchten den Effekt von TPV/r 500/200 mg BID auf Buprenorphin/Naloxon (BUP/NAL) incl. aktivem Metaboliten Norbuprenorphin (Nor-BUP) bei HIV-negativen

Probanden. Buprenorphin/Naloxon wird in der Substitutionstherapie eingesetzt. Der Opioid-Antagonist Naloxon soll das Missbrauchspotential von Buprenorphin reduzieren.

Die Spiegel des aktiven Metaboliten Nor-BUP sanken um ca. 80 %, gingen aber nicht mit Entzugserscheinungen einher. Eine Dosisanpassung von Buprenorphin unter TPV/r scheint daher nicht erforderlich.

Die C<sub>min</sub>-Konz. von TPV sank um 39 %. Der Mechanismus hierfür ist unklar. Aufgrund der reduzierten TPV-Spiegel ist Vorsicht geboten und ein TDM empfehlenswert.<sup>[8]</sup>

## ART VARIA

### Ritonavir-Tablette: Einfluss einer Mahlzeit

Auf der AIDS Konferenz in Mexiko City 2008 wurde erstmals eine Tablettenformulierung von Ritonavir 100 mg vorgestellt, die keiner Kühlung bedarf und wärmebeständig ist.

Ng et al. untersuchten nun die Bioverfügbarkeit dieser Tablettenform an 27 gesunden Probanden mittels einer Einzeldosis RTV 100 mg im nüchternen Zustand, mit normal-fetthaltiger Mahlzeit (20–30 % Fettanteil) und stark-fetthaltiger Mahlzeit (50 % Fettanteil).

Zwischen normalem und hohem Fettgehalt der Nahrung wurden keine PK-Unterschiede festgestellt. Jedoch waren RTV-AUC und C<sub>max</sub> mit einer beliebigen Mahlzeit ca. 20–23 % geringer als im nüchternen Zustand.

Es wird erwartet, dass die Gabe der RTV-Tablette mit dem Essen ähnliche RTV-Konz. erzielt wie mit der existierenden RTV-Kapsel, die mit einer Mahlzeit zu geringfügig höheren Plasmaspiegeln (AUC: +13 %) führt als im nüchternen Zustand.<sup>[9,13]</sup>

### Atazanavir/r im Alter

Bisher liegen nur sehr wenige Studien vor, die den Effekt des Alters auf die ART-PK untersucht haben. Avihingsanon, et al. untersuchten dies für ATV/r 300/100 mg QD bei HIV-positiven Thailändern (n=22, davon 11 >42 J.).

Die ATV-Spiegel in der Gruppe >42 J. waren gegenüber der jüngeren signifikant erhöht, einhergehend mit einer langsameren Clearance (AUC: 71.230 vs. 53.100 ng/L\*h, CI: 4,2 vs. 5,65 L/h). 91 % der älteren Gruppe hatten C<sub>trough</sub>-Werte >850 ng/L verglichen mit 36 % in der Gruppe <42 Jahre. Von den Faktoren Körpergewicht, Geschlecht und Alter war nur das Alter ein signifikanter Prädiktor bzw. Wirkungsparameter für AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>trough</sub> und CI.

Diese Studie an HIV-positiven Thailändern wies ein signifikant unterschiedliches ATV-PK-Profil in der älteren Gruppe auf. Diese Resultate sollten in größeren Studien bestätigt werden. Ein Zusammenhang zwischen den erhöhten ATV-Spiegeln und einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen ist zu klären.<sup>[10]</sup>

### Einflussfaktoren auf die PK von Lopinavir/r

Ng et al. untersuchten die Auswirkungen einer ganzen Reihe von Co-Faktoren auf die PK von Lopinavir (LPV) bzw. Ritonavir (RTV) an 633 HIV-infizierten Patienten.

Co-Variablen waren Alter, Geschlecht, Rasse, Körpergewicht, Körperoberfläche, Kreatinin-Clearance, Dosis-Regime (QD oder BID), Hepatitis B/C-Co-Infektion und Alkoholkonsum.

Keiner der genannten Co-Faktoren hatte einen Einfluss auf die PK von RTV.

Der einzige statistisch signifikante, jedoch klinisch nicht relevante Effekt war die Variable Körpergewicht: Mit 10 kg-Gewichtszunahme stieg die LPV-Clearance um 4 % an. Auch eine Assoziation zwischen LPV-C<sub>max,r</sub>-AUC oder -C<sub>min</sub> mit der Viruslast in Woche 48 der Studie konnte nicht gefunden werden.

Das virologische Ansprechen korrelierte nicht mit den LPV-Spiegeln.<sup>[11]</sup>

## L I T E R A T U R

[1] Anderson, et al. Pharmacokinetic (PK) Evaluation of Darunavir/Ritonavir (DRV/r) and Raltegravir (RAL) in Healthy Subject. Abstract A-962.

[2] Andrews, et al. A Pharmacokinetic (PK) Study to Evaluate an Interaction Between Maraviroc (MVC) and Raltegravir (RAL) in Healthy Adults. Abstract H-4055.

[3] Sevinsky, et al. Effect of Efavirenz on the Pharmacokinetics of Ethinyl Estradiol and Norgestimate in Healthy Female Subjects. Abstract A-958.

[4] Busse, et al. Lopinavir/Ritonavir Significantly Decreases Gemfibrozil Plasma Concentrations in Healthy Volunteers. Abstract A-959.

[5] Iwamoto, et al. Omeprazole Increases Plasma Levels of Raltegravir (RAL) in Healthy Subjects. Abstract A-963.

[6] Brainard, et al. Doubling the Dose of Raltegravir (RAL) Does Not Increase Trough Levels in the Presence of Rifampin (RIF). Abstract A-964.

[7] Soyinka, et al. Pharmacokinetic Interaction Between Ritonavir and Quinine. Abstract A-965.

[8] Bruce, et al. Pharmacokinetic Interactions between Buprenorphine/Naloxone & Tipranavir/Ritonavir in HIV-Negative Subjects Chronically Receiving Buprenorphine/Naloxone. Abstract A967a.

[9] Ng, et al. The effect of food on ritonavir bioavailability following administration of ritonavir 100 mg film-coated tablet in healthy adult subjects. Abstract P247.

[10] Avihingsanon, et al. Impact of age on pharmacokinetics of boosted atazanavir 300/100 in Thai HIV-infected patients. Abstract P244.

[11] Ng, et al. Population pharmacokinetic/ pharmacodynamic analysis of lopinavir and ritonavir in subjects receiving the tablet formulation. Abstract P245.

[12] Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 2008. www.kompendium.ch.

[13] Tseng A, et al. Interaktionstabellen des General Hospital Toronto, 2008. www.tthivclinic.com.



Kontakt: Leonie Meemken, Pharmazeutin am ifi-Institut, E-Mail: meemken@ifi-infektiologie.de, Tel.: 0160 / 902 44 100

[www.ifi-interaktions-hotline.de](http://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

