

4th IAS on Pathogenesis, Treatment & Prevention, Sydney, 22–25. Juli 2007

KOMBINIERBARKEIT VON INTEGRASEHEMMERN

Die Hemmung der Integrase durch Elvitegravir (EVG) ist eine neue antiretrovirale Behandlungsstrategie für HIV-1- und HIV-2-infizierte Patienten. Sie ist auch noch aktiv bei NRTI-, NNRTI- und PI-resistenten viralen Stämmen. Nun stellt sich die Frage, mit welchen Medikamenten EVG kombiniert werden kann.

Auswirkungen von Elvitegravir bei Kombination mit der HAART

Diese *in-vitro* Studie von Ledford, et al untersuchte die Effekte von EVG mit der HAART. Das Ergebnis war positiv: Sämtliche antiretrovirale Medikamente inklusiv des Fusionshemmers T-20 und auch des zweiten neuen Integrasehemmers Raltegravir (RAL) zeigten mit EVG additive bis moderat synergistische Effekte. Die einzige Ausnahme bildete TMC125 mit geringen Synergien.

Es wurde *in-vitro* kein antiviraler Antagonismus mit allen getesteten HIV-Medikamenten gefunden.

EVG scheint daher ein guter Kombinationspartner in einer HAART zu sein [1].

Interaktionspotential von Elvitegravir

EVG wird über das Isoenzym CYP-3A4 abgebaut und mit RTV 100 mg QD geboostert. In den nachfolgenden Studien wurde die Kombinierbarkeit von EVG mit verschiedenen Proteasehemmern (PIs) bei HIV-negativen Patienten getestet. Dabei wurden die Plasmaspiegel der zu untersuchenden Kombinationen mit den Spiegeln der jeweils einzelnen Substanzen verglichen. D. h., es gab jeweils eine Kontrollgruppe EVG mit RTV 100 mg QD geboostert und eine mit dem entsprechenden PI/r.

Elvitegravir 125 mg QD + DRV/r 600/100 mg BID

Elvitegravir 200 mg QD + TPV/r 500/200 mg BID

Elvitegravir 125 mg QD + FPV/r 700/100 mg BID

Alle drei Kombinationen wurden generell gut vertragen. Es wurden geringe Spiegelschwankungen festgestellt, die aber klinisch nicht relevant waren. Darunavir, Tipranavir und Fosamprenavir können mit EVG ohne Dosisanpassung kombiniert werden [2,3,4].

Interaktionspotential von Raltegravir

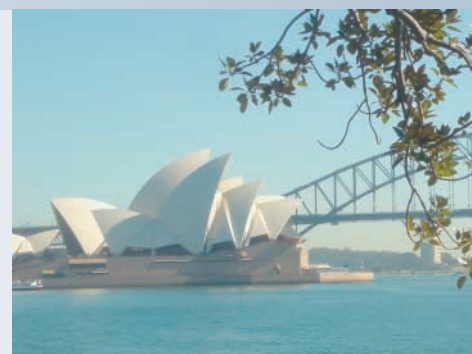
Raltegravir (RAL) wird über das Enzym UGT1A1 glucuronidiert. Substanzen, die dieses Enzym hemmen oder induzieren, können den Abbau von RAL beeinflussen. In der HIV-Therapie gibt es nur wenige Substanzen, die UGT1A1 beeinflussen. Dazu gehören Atazanavir (ATV), welches UGT1A1 hemmt und der neue NNTRI TMC125, der dieses Enzym induziert.

Atazanavir 400 mg QD + Raltegravir 100 mg (Einzeldosis)

12 gesunde männliche Probanden erhielten neben ATV 400 mg QD eine Einzeldosis RAL 100 mg. Die AUC und C_{max} von RAL erhöhten sich um 72 % bzw. 53 % vs. RAL alleine. Signifikante Änderungen der HWZ von RAL wurden nicht beobachtet. Daten zur ATV-Pharmakokinetik wurden nicht ermittelt, da RAL nicht mit ATV über das CYP-P450-System interferiert. Der moderate Anstieg von RAL wurde im Allgemeinen gut vertragen. Mistry, et al schlussfolgerten, dass eine Dosisanpassung von RAL bei dieser Dosierung als Einzeldosis nicht erforderlich war [5]. Weitere Studien mit therapeutischen RAL-Dosen sind notwendig.

TMC125 200 mg BID + Raltegravir 400 mg BID

Bei dieser Studie von Anderson, et al wurde RAL in der therapeutischen Dosis von 400 mg BID mit TMC125 verabreicht. Obwohl TMC125 ein Induktor von UGT1A1 ist, sank die AUC von RAL bei 19 gesunden Probanden nur um 10 %. Die TMC125-AUC stieg um 10 % an. Die Kombination mit TMC125 wurde gut vertragen und eine Dosisanpassung ist nicht notwendig [6].



Sydney, Oper

EFFEKTIVE THERAPIE ZUR SENKUNG DER LIPIDWERTE UNTER EINER HAART

Wegen des hohen Interaktionspotentials der Statine mit den Proteasehemmern kommen meist nur niedrig dosierte Statine zum Einsatz. Lipidwerte werden mitunter nicht ausreichend gesenkt. Eine höhere Statin-Dosis sowie die zusätzliche Gabe von Fibraten zu den Statinen zur Senkung der Triglyceride (TC) steigern das Risiko einer Rhabdomyolyse. Als Alternative steht Ezetimib (EZB) zur Verfügung, das nicht mit der HAART interagiert. Wie wirksam EZB in Kombination mit einem Statin unter der HAART ist, wurde in der folgenden Studie getestet.

Ezetimib 10 mg + Pravastatin 20 mg oder Atorvastatin 10 mg + Lopinavir/r

EZB konnte zusammen mit jeweils einem der beiden niedrig dosierten Statine bei HIV-positiven Patienten unter einem LPV/r-Regime die TC- und LDL-Konzentrationen signifikant senken. Dabei kam es zu keiner Veränderung der LPV- bzw. RTV-C_{trough}-Konzentration. Bei unzureichender Lipidsenkung kann EZB somit als eine sinnvolle Ergänzung zu einem niedrig dosierten Statin in einem PI-Regime dienen. Die Kombination erwies sich als sicher und wurde gut vertragen. Die Aussage dieser Studie ist jedoch limitiert durch die geringe Anzahl der Patienten (n=20) [7].

EINSATZ VON ITRACONAZOL WÄHREND EINER HAART

In der retrospektiven Studie von Andreda, et al nahmen 11/17 Patienten wegen einer Histoplasmose Itraconazol zur HAART ein. Jeweils 5 Patienten standen unter einem PI- bzw. NNRTI-Regime. Ein Patient bekam eine PI/NNRTI-Therapie.

3/5 Patienten wechselten aufgrund zu niedriger Intraconazol-Spiegel von einer NNRTI- zu einer PI-Therapie. Die PI-Regime wiesen signifikant höhere mittlere Itraconazol-Spiegel auf (1.430 ng/ml) als die NNRTI-Regime (110 ng/ml). Alle Patienten mit PI-Regime besaßen therapeutische Itraconazol-Spiegel (> 4.000 ng/ml), während die NNRTI-Regime ausschließlich subtherapeutische Spiegel aufwiesen.

Ist die Kombination von Itraconazol mit einem NNRTI klinisch notwendig, sollten die Itraconazol-Spiegel gemessen werden. Ein PI-Regime ist zu bevorzugen. Ob die höheren Itraconazol-Spiegel unter einem PI-Regime vermehrt Toxizitäten auslösen, wurde nicht beschrieben [8].

INFRAGESTELLUNG DER STANDARDDOSES VON LOPINAVIR/R BEI HIV-NAIVEN PATIENTEN

Dass PI-vorbehandelte Patienten im Gegensatz zu PI-naiven Patienten höhere Spiegel benötigen, wird durch die Diskussion über den inhibitorischen Quotienten deutlich. Hier wird die Anzahl der Mutationen des Patienten mit den PI-Spiegeln in Verbindung gesetzt und damit die Wirksamkeit der PIs abgeschätzt. Damit stellt sich die Frage, welche Dosis ein PI-naiver Patient im Vergleich zu einem stark vorbehandelten Patienten benötigt. Eine reduzierte Dosis würde mit einer besseren Verträglichkeit, verminderter Tablettenbelastung und geringeren Behandlungskosten einhergehen.

Metaanalyse verschiedener LPV/r-Dosierungen

Hill, et al analysierten zu dieser Thematik fünf Studien. Bei PI-naiven Patienten konnte mit LPV/r-266/66 mg BID bzw. 200/100 mg BID ein ähnlich

gutes virologisches Ansprechen wie mit der LPV/r-Standarddosis 400/100 mg BID erzielt werden. Die Patientenzahlen dieser drei Studien (n=96, 35, 48) waren jedoch für die statistischen Analysen zu gering. Die LPV-C_{trough}-Spiegel von LPV/r 200/50 mg BID lagen 40–45 % niedriger als für die Standarddosis, jedoch noch gut oberhalb der proteinadiptierten EC90 von LPV.

Von LPV/r 200/150 mg BID (1 x Meltrex®, 1 x RTV) werden Spiegel vergleichbar mit der LPV/r-Standarddosis erwartet, weil zusätzliches RTV die LPV-Spiegel anhebt. Bei Reduktion von LPV/r 200/100 mg auf 200/50 mg BID verminderte sich die LPV-AUC und C_{min} bei Gesunden um 34 % bzw. 43 %.

Für PI-naive Patienten muss in weiteren Studien geklärt werden, ob LPV/r 200/50 mg BID ausreichend oder eine zusätzliche Mini-Dosis RTV sinnvoll ist.

PI-vorbehandelte Patienten benötigen wahrscheinlich die LPV/r-Standarddosis, um die antiretrovirale Aktivität gegenüber PI-resistenten HI-Viren zu maximieren [9].

EINFLUSS VON GEWICHT, GENETIK UND RIFAMPICIN-DOSIS AUF DIE EFAVIRENZ-SPIEGEL

An 30 HIV-positiven Patienten aus Südinien wurde der Einfluss des Körpergewichtes sowie des genetischen CYP-2D6 Polymorphismus und der Rifampicin-Dosis von 450 mg bzw. 600 mg 3x/Woche auf die Efavirenz (EFV) Spiegel untersucht.

Körpergewicht: Bei Patienten > 50 kg lagen die EFV-Spiegel niedriger als bei Patienten < 50 kg, jedoch ohne statistische Signifikanz.

CYP-2D6 Polymorphismus: Die EFV-Exposition war bei Patienten mit TT-Genotyp des CYP2D6 G516T-Polymorphismus signifikant höher als bei Patienten mit GT oder GG (Wildtyp) Genotyp.

Rifampicin-Dosis: Rifampicin reduzierte die EFV-Plasmaspiegel signifikant (AUC: -24 %, C_{min}: -27 %). Da aber keiner der Patienten subtherapeutische

EFV-Spiegel aufwies (EFV: < 1.000 ng/ml), war in dieser Population eine Dosisanpassung von EFV nicht erforderlich. Von Toxizitäten wurde nicht berichtet [10].

STUDIEN ZU DARUNAVIR

Darunavir/r 600/100 mg BID + Didanosin 400 mg QD

Didanosin wurde von gesunden Probanden nüchtern eingenommen, Darunavir/r 2 Stunden später zu einer Mahlzeit. Die pharmakokinetischen Veränderungen waren für beide Substanzen klinisch nicht relevant und die Kombination wurde gut vertragen. Eine Dosisanpassung war nicht notwendig [11].

Darunavir/r bei leberinsuffizienten Patienten

Bei Patienten mit milder und moderater Leberinsuffizienz scheint keine Dosisanpassung von Darunavir notwendig zu sein. In dieser Studie wurden für DRV/r 600/100 mg BID vergleichbare Plasmaspiegel mit denen von gesunden Probanden gemessen. Bei keinem der Probanden führten Nebenwirkungen zu einem Abbruch der DRV/r-Therapie. Eine klinische Überwachung ist jedoch sinnvoll [12].

DOPPEL-PI THERAPIE

Indinavir/r 800/100 mg BID + Fosamprenavir 700 mg BID möglich

Die Indinavir (IDV)-Spiegel von 8 HIV+ Patienten wurden in Kombination von Fosamprenavir mit IDV und für IDV/r 800/100 mg BID allein gemessen. Die IDV-AUC sank um 30 % und C_{min} um 20 % bei der Kombination verglichen mit IDV alleine. Diese Änderungen waren statistisch nicht signifikant. RTV wurde nicht signifikant beeinflusst und die APV-Spiegel wiesen gegenüber früheren Kontrollstudien ähnliche Werte auf [13].

L I T E R A T U R

[1] Ledford RM, Margot NA, Miller MD, et al. Elvitegravir (GS-9137/JTK-303), an HIV-1 integrase inhibitor, has additive to synergistic interactions with antiretroviral drugs in vitro. Abstract MOPEA052.

[2] Mathias AA, Shen G, Enejosa J, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between ritonavir-boosted GS-9137 (elvitegravir) and darunavir. Abstract TUPDB03.

[3] Mathias AA, Hinke J, Enejosa J, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between ritonavir-boosted GS-9137 (elvitegravir) and tipranavir/r. Abstract TUPDB06.

[4] Ramanathan S, Mathias A, Shen G, et al. Lack of clinically relevant drug-drug interaction between ritonavir-boosted GS-9137 (elvitegravir) and fosamprenavir. Abstract WEPEB014.

[5] Mistry G, Wenning L, Petry A, et al. Atazanavir modestly increases plasma levels of MK-0518. Abstract MOPEB109.

[6] Anderson MS, Kakuda TN, Miller JL, et al. Pharmacokinetic evaluation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor TMC125 and integrase inhibitor raltegravir in healthy volunteers. Abstract TUPDB02.

[7] Klihanov OM, Gaughan JP, Tedaldi EM, et al. Ezetimibe combined with low dose statin effectively lowers LDL in protease inhibitor treated patients. Abstract TUPEB076.

[8] Andreda R, Giordano T, Zerai T, et al. Relevant drug-to-drug interaction between itraconazole and NNRTI in HIV-infected patients on maintenance therapy for disseminated histoplasmosis. Abstract WEPEB004.

[9] Hill A, Burger D. Meta-analysis of the pharmacokinetics and efficacy of low dose lopinavir/ritonavir. Abstract WEPEB007.

[10] Ramachandran G, et al. Influence of body weight, CYP2B6 G516T polymorphism and rifampicin co-administration on the pharmacokinetics of efavirenz in HIV-1 infected patients in South India. Abstract WEPEB003.

[11] Sekar VJ, Spinosa-Guzman S, de Paeppe E, et al. Pharmacokinetic interaction trial between darunavir in combination with low-dose ritonavir and didanosine. Abstract WEPEB012.

[12] Sekar VJ, Spinosa-Guzman S, de Paeppe E, et al. Pharmacokinetics of multiple-dose darunavir in combination with low-dose ritonavir in individuals with impaired hepatic function. Abstract TUPDB05.

[13] Ofotokun I, et al. Pharmacokinetics of an indinavir/ritonavir fosamprenavir regimen in HIV-infected individuals. Abstract WEPEB010.



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

