

17th International AIDS Conference 03. – 08. August 2008, Mexico City, Mexico

INTEGRASE-HEMMER: RALTEGRAVIR (RAL)

Eine interessante Fragestellung ist die Auswahl günstiger Kombinationspartner für Raltegravir. Wie bereits auf dem Pharmacology Workshop in New Orleans festgestellt wurde, scheint eine Kombination mit LPV/r möglich, mit TPV/r traten bei 3 Patienten Lebertoxizitäten auf.

Interaktionen: Raltegravir und LPV/r

Raltegravir wird über UGT1A1 abgebaut und ist ein P-gp-Substrat. In Kombination mit UGT1A1- bzw. P-gp-Induktoren wie z. B. Ritonavir oder Tipranavir kommt es daher zu reduzierten RAL-Konz. Inwieweit dieser Effekt auch auf die Kombination RAL 400 mg BID + LPV/r 400/100 mg BID zutrifft, wurde von Rhame et al an 12 HIV-negativen Probanden überprüft.

In der Kombination sank RAL- C_{min} um ca. 30 % von 49,4 ng/ml auf 34,4 ng/ml, blieb aber oberhalb des geschätzten RAL- IC_{95} von 14,6 ng/ml. Die LPV- und RTV-Spiegel blieben nahezu unverändert.

Diese Kombination wurde gut vertragen und kann ohne Dosisanpassung verabreicht werden.^[1]

Toxische Leberreaktionen in der Kombination Raltegravir mit Tipranavir/Ritonavir

Eine möglicherweise klinisch relevante Interaktion wurde bei 3 Patienten unter Raltegravir (RAL) + Tipranavir/Ritonavir (TPV/r) beobachtet, die zunächst stabil unter Enfuvirtid + TPV/r standen. Nach Umstellung von Enfuvirtid auf RAL entwickelten alle Patienten eine deutliche Transaminasenerhöhung: GOT (AST) stieg um das 4–10-fache und GPT (ALT) um das 4–40-fache an, verglichen mit dem oberen Grenzwert des Normalbereichs.

Dieser Anstieg der Leberwerte könnte auf die TPV- C_{min} zurückzuführen sein: Bei einem Patienten erhöhte sich TPV- C_{min} von 46 ng/ml

unter Enfuvirtid auf 108 ng/ml mit RAL. Die Umstellung von TPV/r auf DRV/r bei 2 Patienten normalisierte die GOT- und GPT-Werte wieder.

RAL kann anscheinend die TPV- C_{min} in einen toxischen Bereich verschieben. Da TPV in Kombination mit RTV potentiell lebertoxische Eigenschaften besitzt, sollte RAL nur mit Vorsicht und engmaschiger Überwachung mit TPV/r kombiniert werden bis weitere klinische Daten vorliegen (Khanlou, et al.).^[2]

CCR5-INHIBITOREN: MARAVIROC UND VICRIVIROC

MERIT-Studie: Lamivudin/Zidovudin + Maraviroc 300 mg BID vs. Efavirenz 600 mg QD

McFayden et al. vergleichen u. a. die Effizienz der Regime MVC 300 mg BID und EFV 600 mg QD jeweils mit 3TC/AZT an ART-naiven, CCR5-tropen HIV-1-positiven Patienten. Im Zwischenvergleich schneidet EFV nach 48 Wochen etwas besser ab (Patienten in %):
VL < 400 c/ml: unter MVC 70,6 % / unter EFV: 73,1 %
VL < 50 c/ml: unter MVC 65,3 % / unter EFV 69,3 %

Ein Ziel der MERIT-Studie war jedoch das Identifizieren von Prognosefaktoren für die Wahrscheinlichkeit des Erreichens eines Therapieerfolgs. Hierfür wurden MVC- C_{ave} (Durchschnittskonz.) und MVC- C_{min} in Beziehung zur viralen Response (VL) gesetzt.

Die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs (VL < 50 c/ml) sinkt rapide bei MVC- C_{ave} < 75 ng/ml und MVC- C_{min} < 25 ng/ml, wobei C_{ave} der geringfügig bessere Prognosefaktor ist. Ein MVC- C_{ave} ~ 75 ng/ml ist assoziiert mit einer Erfolgswahrscheinlichkeit von 80 %, eine VL < 50 c/ml zu erreichen (in Kombination mit 3TC/AZT).



Mexico City

MVC- C_{ave} und der CCR5-Tropismus bei Baseline waren die entscheidenden Effizienz-Prognosefaktoren in dieser Studie.

Allerdings sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden, da u. a. zuverlässige Daten zur Compliance fehlen.^[3]

Orale Kontrazeptiva: Nur geboostertes Vicriviroc senkt Ethinylestradiol-Spiegel

Vicriviroc (VCV) ist ein CCR5-Entry-Inhibitor, der sich in Phase III Entwicklung befindet. Ob und inwieweit Vicriviroc – mit oder ohne Ritonavir (RTV) – einen pharmakokinetischen Effekt auf die oralen Kontrazeptiva (OK) Ethinylestradiol (EE, 0,035 mg) und Norethindron (NET, 1 mg) hat, untersuchten Kasserra et al. an 24 gesunden Frauen von 18–40 Jahren, die in zwei Kohortenarme eingeteilt wurden:

Kohorte 1: OK allein → OK + VCV 75 mg BID → VCV/r 30/100 mg QD

Kohorte 2: OK allein → OK + RTV 100 mg QD → VCV/r 30/100 mg QD

Resultate (% Angaben in AUC):

OK + VCV allein vs. OK allein, EE -3 %, NET -7 %

OK + RTV allein vs. OK allein, EE -29 %, NET -7 %

OK + VCV/r vs. OK allein, EE -29 %, NET -17 %

Vicriviroc hat allein wie Maraviroc keinen signifikanten klinischen Effekt auf die OK-PK und kann mit diesen ohne Dosisanpassung kombiniert werden.

VCV/r führte zu einer relevanten Abnahme der EE-Konzentration um 29 %, wodurch der Verhütungsschutz reduziert sein könnte. Frauen, die Vicriviroc mit RTV oder einem PI-/Regime einnehmen, sollten alternative oder zusätzliche Verhütungsmethoden anwenden.

Insgesamt war Vicriviroc sicher und wurde gut vertragen, sowohl mit als auch ohne Ritonavir.^[4]

NNRTI: INTELENCE® (ETRAVIRIN, TMC125)

Kombinierbarkeit und andere Einflussfaktoren

Die PK Auswirkungen auf Etravirin (ETR) durch ART-Substanzen und demographische Faktoren wurden von Kakuda et al. an 575 HIV+-Patienten untersucht.

Geschlecht, Alter, Rasse und die Therapiedauer beeinflussten die PK von ETR 200 mg BID nicht. Die ETR-AUC fiel geringfügig höher aus mit abnehmendem Körpergewicht und bei besserer Adherence. Eine Hepatitis Co-Infektion führte zu einem ETR-AUC Anstieg um 35 %.

Enfuvirtid hatte keinen Effekt auf die ETR-PK, Tenofovir (TDF) führte hingegen zu einer 26 %-igen Abnahme der ETR-AUC. Dieses Resultat ist konsistent mit Studienergebnissen von gesunden Probanden. Der Mechanismus ist noch ungeklärt; evtl. besitzt TDF einen noch unbekanntem Effekt auf das Isoenzym CYP-2C19. Dosisanpassungen von ETR oder

TDF waren nicht erforderlich. Keine der demographischen Co-Variablen erforderte eine Dosisanpassung von Etravirin.^[5] Das Interaktionsprofil finden Sie auf unserer Homepage.

PI: DARUNAVIR ANDERES INTERAKTIONSPROFIL ALS DIE ÜBRIGEN PIS?

Die erhöhten Pravastatin bei einzelnen Patienten unter Darunavir zeigte Hinweise auf ein evtl. anderes Interaktionsprofil im Vergleich zu den anderen PIs. In Mexiko wurde eine weitere PI-untypische Interaktion mit Carbamazepin vorgestellt.

Carbamazepin senkt Darunavir-Spiegel nur unwesentlich

Das Antikonvulsivum Carbamazepin (CBZ) wird wie Darunavir (DRV) und Ritonavir (RTV) über CYP-3A4 abgebaut. DRV und vor allem RTV hemmen den Abbau über dieses Isoenzym, CBZ hingegen beschleunigt ihn und kann theoretisch die PI/NNRTI-Spiegel in den subtherapeutischen Bereich senken. Aus diesem Grund werden PIs nur ungern mit CBZ kombiniert.

Sekar et al. kombinierten DRV/r 600/100 mg BID mit CBZ 200 mg QD bzw. 200 mg BID bei 32 HIV-negativen Probanden über 30 Tage.

Die PK-Werte von DRV änderten sich in Gegenwart von CBZ nur unwesentlich: DRV AUC: -1 % und C_{min} : -15 %. Hingegen sanken RTV-AUC und C_{min} signifikant um 49 % bzw. 56 %. Diese starke Abnahme der RTV-Spiegel hatte in dieser Studie keinen klinisch relevanten Einfluss auf die DRV-PK.

Unter DRV/r erhöhten sich CBZ-AUC und C_{min} um 45 % bzw. um 54 %.

Aufgrund der erhöhten CBZ-Spiegel sollten Patienten auf CBZ-spezifische Nebenwirkungen überwacht werden. Eine Dosisreduktion von CBZ um 25–50 % kann evtl. notwendig sein, für DRV/r werden keine Dosismodifikationen empfohlen.^[6]

INTERAKTIONEN ZWISCHEN ART UND BEGLEITMEDIKATION

Pharmakokinetik zwischen Rifampicin und Efavirenz (CAMELIA-Studie)

Die Frage nach der geeigneten EFV-Dosierung in Kombination mit Rifampicin ist bisher nicht geklärt.

An 90 HIV-positiven, TB-co-infizierten Patienten aus Kambodscha wurde die EFV-PK in der Kombination EFV 600 mg QD + Rifampicin bestimmt. Der Anteil der Patienten mit Konz. unterhalb $EFV-C_{min}$ (1000 ng/ml) war 8,7 % (W. 2), 5,9 % (W. 6), 2,5 % (W. 18) und 1,1 % (W. 45). Allerdings wurde bei einigen Patienten eine Non-Compliance festgestellt. 15,7 % der Patienten hatten sehr hohe EFV-Konzentrationen oberhalb 8000 ng/ml. Hier muss angemerkt werden, dass das mediane Körpergewicht mit 44 kg (W. 2) bzw. 52 kg (W. 45) gegenüber anderen Populationen ziemlich gering ist. Anhand dieser Studie wird zum erneuten Mal deutlich, dass es weitere Faktoren wie z. B. Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI) und genetische Polymorphismen gibt, die zusätzlich die EFV-Spiegel beeinflussen können (Chou et al).^[7]

Keine Interaktionen zwischen Mariendistel und ART

Die Mariendistel (*Silybum marianum*) wird in vielen Regionen weltweit als Heilpflanze kultiviert. Ihr Haupteinsatzgebiet sind Leber- und Gallenwegserkrankungen.

Ob und inwieweit Interaktionen bei HIV-positiven, HCV-co-infizierten Patienten unter einer ART bestehen, untersuchten Carter et al. an 21 Probanden, von denen 12 die Studie beendeten.

Es konnte kein klinisch relevanter Effekt der Mariendistel auf die Viruslast beobachtet werden, woraus geschlossen wurde, dass keine Interaktionen mit HIV-Substanzen vorliegen dürften.^[8]

L I T E R A T U R

[1] Rhame F, et al. RAL-KAL: pharmacokinetics (PK) of coadministered raltegravir (RAL) and lopinavir-ritonavir (KAL) in healthy adults. Abstract TUPE0075.

[2] Khanlou, et al. Development of hepatic cytolysis after switching from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed patients treated with tipranavir/ritonavir. Abstract TUPE0087.

[3] McFayden, et al. Maraviroc exposure-efficacy (< 50 copies/ml) analysis in HIV-1-infected treatment-naive subjects – ITT population (MERIT study). Abstract TUPE0053.

[4] Kasserra C, et al. The effect of vicriviroc with or without ritonavir on oral contraceptive pharmacokinetics. Abstract TUPE0043.

[5] Kakuda, et al. Pharmacokinetics of etravirine are not affected by sex, age, race, treatment duration or use of enfuvirtide in HIV-1 infected patients. Abstract TUPE0082.

[6] Sekar VJ, et al. Pharmacokinetic interaction between darunavir in combination with low-dose ritonavir and carbamazepine. Abstract TUPE0083.

[7] Chou, et al. Efavirenz 600mg daily leads to therapeutic concentrations in a majority of patients when combined with rifampin: preliminary data from the CAMELIA clinical trial. Abstract TUPE0085.

[8] Carter, et al. Pilot trial of milk thistle in HIV-hepatitis C co-infection. WEPE0185.



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

