

## 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy 07.–09. April 2008, New Orleans, USA

### MÖGLICHE KOMBINATIONEN MIT INTEGRASE-HEMMERN

#### Elvitegravir:

#### Boosterung mit Atazanavir vs. Ritonavir

ATV ist als Booster für den Integrase-Hemmer EVG theoretisch gut geeignet, da es die Enzyme CYP-3A und die UDP-Glucuronyltransferasen (UGT), über welche EVG abgebaut wird, hemmt. Ramanathan, et al. testeten das RTV-freie Regime EVG/ATV 300/400 mg QD vs. EVG/r 300/100 mg QD bei 18 gesunden Probanden. Die Ergebnisse zeigen, dass die Boosterung mit ATV 400 mg QD genauso gut funktioniert wie mit RTV 100 mg. Es wurden ähnliche EVG-PK Werte unter ATV wie mit RTV gemessen. Allerdings fielen die ATV-Spiegel des ungeboosterten ATV verglichen mit historischen Studien um 29,5 % (AUC<sub>min</sub>) bzw. 45,7 % (C<sub>min</sub>) ab, so dass für ATV die Gefahr der Resistenzentwicklung erhöht ist <sup>[1]</sup>.

#### Raltegravir mit Lopinavir/r kombinierbar?

Ein theoretisch guter Kombinationspartner für Raltegravir (RAL) ist LPV/r. Beide Substanzen haben eine ähnliche HWZ (LPV: 5–6h, RAL: ~9h) und LPV/r besitzt im Gegensatz zu RAL eine hohe genetische Barriere.

RAL wird durch UGT1A1 abgebaut, das durch LPV/r induziert wird. Dieser Effekt spiegelt sich in der Untersuchung von Rhame, et al. an 15 gesunden Probanden wieder, die RAL 400 mg BID + LPV/r 400/100 mg BID erhielten.

Die PK-Werte von LPV und RTV blieben konstant, hingegen fiel RAL<sub>-C<sub>12h</sub></sub> signifikant um ca. 30 %. Da die C<sub>12h</sub>-Konz. mit 34,4 ng/ml immer noch oberhalb des RAL<sub>-C<sub>95</sub></sub> (14,6 ng/ml) liegt, schlussfolgerten Rhame, et al., dass die Kombination RAL + LPV/r ohne Dosisanpassungen eingesetzt werden kann. Eine größere Studie zur Bestätigung ist angedacht <sup>[2]</sup>.

### INTERAKTIONEN

#### Dosisanpassung von Voriconazol + Efavirenz bei einem AIDS-Patienten mit Kryptokokkose und Leberzirrhose

Nach Behandlung der Kryptokokkose mit einer antimykotischen Standardtherapie (Fluconazol / liposomales Amphotericin-B (LAB) / Flucytosin) tritt bei manchen Patienten ein Kryptokokkose-Rezidiv auf. In solchen Fällen ist Voriconazol (VOR) eine therapeutische Option. Allerdings ist die Kombination VOR + EFV durch starke Interaktionen gekennzeichnet (VOR-AUC: -77 %, EFV-AUC: +44 %). Ciraci, et al. versuchten bei einem AIDS-Patienten mit Leberzirrhose (Child Pugh A), der an Kryptokokkose litt und bei dem Fluconazol 800 mg/d, LAB + Flucytosin versagt hatte, eine sichere, verträgliche und dosisangepasste Kombination zu finden.

Eine halbe EFV-Dosis (300 mg QD) sowie eine VOR-Erhaltungsdosis von 200 mg BID, die der doppelten Dosis der Empfehlung für Patienten mit leichter und moderater Leberzirrhose entspricht, haben sich bei diesem Patienten als effektiv und sicher herausgestellt. Eine prospektive Dosisfindungsstudie erscheint sinnvoll <sup>[3]</sup>.

#### Keine Interaktion zwischen Lopinavir/r bzw. Atazanavir/r mit Cranberry juice

Cranberry Juice (CJ) wird oft als alternatives, pflanzliches Arzneimittel gegen bakterielle Harnwegsinfektionen verwendet. Trotz einiger Hinweise auf einen CYP-450-System Metabolismus, konnten Yeh, et al. bei 120 Patienten unterschiedlicher Populationen (Kaukasier, Afro-Amerikaner, Lateinamerikaner) keine signifikanten PK-Veränderungen der C<sub>trough</sub> von LPV und ATV finden. Damit sind Interaktionen mit ATV und LPV eher auszuschließen <sup>[4]</sup>.



New Orleans

#### Elvitegravir/r kombinierbar mit Rifabutin 150 mg 3x/Woche

EVG muss wie die Pls geboostert werden. Da die Pls/r mit Rifabutin (RFB) 150 mg 3x/Woche kombiniert werden, ist auch für EVG/r 300/100 mg QD eine reduzierte RFB-Dosis zu erwarten. German, et al. bestätigten diese Annahme: Bei 18 HIV-Patienten konnten für EVG/r mit RFB 150 mg 3x/Woche ähnliche EVG- und RFB-Spiegel gemessen werden wie für EVG/r 300/100 mg QD oder RFB 300 mg QD allein. Die PK-Werte von 25-O-dcRFB (aktiver RFB-Metabolit) waren mit EVG/r um das ca. 5–20-fache erhöht. Die antimikrobielle Aktivität stieg um 50 % <sup>[5]</sup>.

#### Erniedrigte Rosiglitazon-Spiegel unter ATV/r im Vergleich zu ATV; Wirkung auf das Enzym CYP-2C8

Rosiglitazon (RGZ) ist das bevorzugte Glitazon in der HIV-Therapie, weil es im Gegensatz zu Pioglitazon keine induzierende Wirkung besitzt.

RGZ ist primär ein Substrat von CYP-2C8, welches in-vitro durch ATV gehemmt wird. RTV zeigt in-vitro inhibitorische als auch induzierende Effekte auf CYP-2C8. Sevinsky, et al. untersuchten den Effekt von ATV/r 300/100 mg QD bzw. ATV 400 mg QD auf die RGZ-PK (4 mg ED) an 14 gesunden Probanden.

ATV 400 mg QD erhöhte RGZ-AUC um 35 % gegenüber RGZ allein, während ATV/r 300/100 mg QD die RGZ-AUC gegenüber RGZ allein um 17 % senkte. Der Effekt spiegelt sich auch in den RGZ-HWZ wieder (RGZ allein: 4,3h, RGZ + ATV: 5,7h und RGZ + ATV/r: 3,3h).

Somit scheint der induktive Effekt von RTV auf CYP-2C8 den schwachen inhibitorischen Effekt von ATV zu überdecken. Da CYP-2C8 ein polymorphes Isoenzym ist, kann es auch dadurch zu Spiegelschwankungen kommen. Generell sollte bei Gabe von RGZ zu einem PI-r-Regime auf die Wirksamkeit von RGZ geachtet werden [6].

## ART IN SPEZIELLEN PATIENTENGRUPPEN

### Welche Faktoren beeinflussen die PK von Efavirenz / Nevirapin?

Stoehr, et al. untersuchten die Wirkung von Geschlecht, Alter, Gewicht, Ethnizität, ART und Rifampicin auf die EFV- bzw. NVP-PK.

Eine klare Korrelation gab es zwischen der Ethnizität und der EFV- bzw. NVP-Konz.: Bei Afrikanern waren die Konzentrationen für EFV (+ 59 %) und NVP (+ 39 %) signifikant höher. Rifampicin senkte beide NNRTI-Konz. signifikant (EFV: -35 %, NVP: -40 %), wobei dieser Effekt bei Afrikanern durch die höheren NNRTI-Spiegel mehr als ausgeglichen wird.

Die EFV-Spiegel wurden signifikant durch das Gewicht beeinflusst (10 %-ige Zunahme der EFV-Konz. pro 10 kg Gewichtsabnahme), was eigentlich eine gewichtsangepasste Dosierung erforderlich macht.

TDF (+ 22 %) und Pls (+ 28 %) erhöhten die NVP-Spiegel und AZT senkte die EFV-Spiegel um 25 %. Letzterer Mechanismus ist ungeklärt.

Damit stellt sich die Frage, ob erhöhte EFV-Plasmaspiegel mit einer höheren ZNS-Toxizität und damit erhöhten EFV-Abbruchrate einhergehen.

In der EuroSIDA-Studie setzten 138 (Kohorte 1) von 843 Patienten aus verschiedenen Gründen (Arzt-, Patientenwunsch, ZNS-Nebenwirkungen) EFV ab. Van Luin, et al. untersuchten diese Gruppe nach erhöhten EFV-Konzentrationen. Wie erwartet, hatten Nichtkaukasier einen signifikant höheren Patientenanteil mit potentiell toxischen (> 4000 ng/ml) EFV-Konz. als Kaukasier (26,9 % vs. 13 %).

Nichtkaukasier hatten tatsächlich ein reduziertes – wenn auch nicht signifikantes – verringertes Eintrittsrisiko für einen EFV-Abbruch. Die erhöhten EFV-Konz. führten aber nicht zu vermehrten – ZNS-Toxizitäts-bedingten – EFV-Abbruchsraten. Da in der Kohorte zu 92 % Kaukasier waren, sollte der Fragestellung weiter nachgegangen werden. Risikofaktoren für diese Population waren HCV-Co-Infektionen und der Backbone ddl/d4T [7,8].

### Reduzierte Atazanavir/r-Dosis bei Thailändern

In bisherigen Dosisfindungsstudien wurde festgestellt, dass für thailändische HIV-Patienten bei einigen Substanzen eine Dosisreduktion sinnvoll ist. Ob dies auch für ATV/r gilt, untersuchten Gorowara, et al. an 22 Patienten (VL < 50 c/ml, Median-BMI = 22,4 kg/m<sup>2</sup>), die bisher ATV/r 300/100 mg QD erhielten (1). Sie wurden auf ATV/r 200/100 mg QD umgestellt (2); PK-Werte:

(1) ATV: AUC: 65,4 mg\*h/l, C<sub>min</sub>:1,0 mg/l

(2) ATV: AUC: 35,5 mg\*h/l, C<sub>min</sub>:0,5 mg/l

Kein Patient hatte subtherapeutische ATV-Spiegel (< 0,15 mg/l). Die PK-Werte veränder-

ten sich zwar signifikant, lagen aber auf ähnlichem Niveau wie für historische Studien an Kaukasier mit der ATV/r- Standarddosis. Mit der Dosisreduktion verbesserte sich auch signifikant die Hyperbilirubinämie (Bilirubin<sub>unkonj.</sub>-Konz.: 2,2 => 1,6 mg/dl) [9].

## ART UND SCHWANGERSCHAFT

### Freie Lopinavir und Ritonavir Konzentrationen während Schwangerschaft, in der Nabelschnur und post-partum

Immer wieder diskutieren Arbeiten über eine höhere PI-Dosis aufgrund niedriger PI-Plasmaspiegel in der Schwangerschaft. Doch ist eine Dosisanpassung bei gutem virologischem Ansprechen sinnvoll? Fayet, et al. schauten sich erstmals die freie Konzentration von LPV und RTV bei 17 Frauen während der Schwangerschaft, bei der Geburt und 1–2 Monate post-partum an. Diese spiegeln die aktive PI-Exposition besser wieder als die Gesamtkonzentration, welche auch die protein-gebundene PI-Konzentration umfasst. Insbesondere während der Schwangerschaft variieren die Anzahl der Plasmaproteine und das Plasmavolumen bedeutsam.

Freie ART-Fractionen (AUC<sub>free</sub>) für 1. / 2. / 3. Trimester / Geburt / post-partum: LPV (in %): 0,94 / 0,89 / 0,85 / 0,78 / 0,79 RTV (in %): 0,92 / 1,2 / 0,95 / 0,72 / 0,87

Die Ergebnisse bestätigen die Vermutung. Die freien Plasmakonz. für LPV und RTV während der gesamten Schwangerschaft und bei Geburt veränderten sich bezüglich des Anteils an den Gesamt-PI-Konzentration nicht. Sie waren vergleichbar mit denen, die post-partum gemessen wurden [10].

## L I T E R A T U R

[1] Ramanathan S, West S, Hui J, et al. Clinical pharmacokinetics of once-daily elvitegravir boosted by Atazanavir versus ritonavir. Abstract O18.

[2] Rhame F, Long M, Acosta E. RAL-KAL: pharmacokinetics of coadministered raltegravir and lopinavir-ritonavir in healthy adults. Abstract O19.

[3] Ciraci E, Villani P, Stano F, et al. Efficacy and safety of TDM-assisted combination therapy with voriconazole plus efavirenz in AIDS patients with cryptococcosis. Abstract P18.

[4] Yeh RF, Ajuoga E, Hou J, et al. Lack of pharmacokinetic interaction of ritonavir-boosted lopinavir and atazanavir with cranberry juice in HIV-positive individuals. Abstract P28.

[5] German PI, West S, Hui J, et al. Pharmacokinetic interaction between elvitegravir/ritonavir and dose-adjusted rifabutin. Abstract P19.

[6] Sevinsky H, Eley T, Yones C, et al. Effect of Atazanavir with and without Ritonavir on the Pharmacokinetics of the CYP2C8 Probe Rosiglitazone in Healthy Subjects. Abstract O5.

[7] Stoehr W, Back D, Dunn D, et al. Factors influencing efavirenz and nevirapine plasma concentration: Effect of ethnicity, weight, and co-medication. Abstract O13.

[8] Van Luin M, Bannister WP, Mocroft A, et al. Discontinuation of efavirenz and ethnicity, a EuroSIDA PK study. Abstract P51.

[9] Gorowara M, Avihingsanon A, Van Der Lugt J, et al. A low dose of ritonavir-boosted atazanavir provides adequate pharmacokinetic parameters in Thai HIV-1 infected adults. Abstract P10.

[10] Fayet A, Decostero AL, Buclin T, et al. Free and total plasma concentrations of lopinavir, ritonavir and atazanavir during the course of pregnancy, in umbilical cord and at post-partum. Abstract O10.



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. 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

