

## 11th European AIDS Conference (EACS) Madrid, 24. – 27. Oktober 2007

### INTERAKTIONEN INNERHALB DER ART

#### Kombination Nevirapin (NVP) + Tenofovir/Emtricitabin (TDF/FTC) möglich

An sieben afro-amerikanischen HIV-positiven Patienten wurde der Effekt von TDF/FTC auf die Pharmakokinetik von NVP untersucht. Der mittlere C<sub>min</sub>-Wert von Nevirapin im steady-state (NVP 200 mg BID) betrug in dieser Kombination 4.971 ng/ml. Damit lag der Wert auf vergleichbarem Niveau historischer Studien sowohl für NVP 400 mg QD als auch für BID Regimes (~ 4.000 ng/ml). Weiter wäre eine prospektive Interaktionsstudie an Kaukasier sinnvoll<sup>[1]</sup>.

#### Dosisanpassung: Maraviroc (MVR) + Etravirin (TMC125) / Darunavir/r (DRV/r)

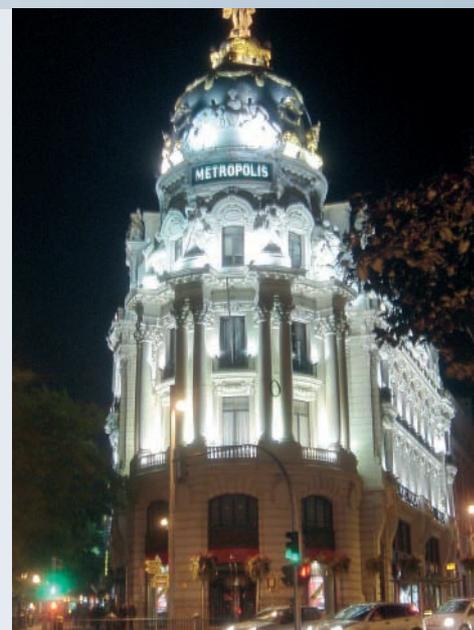
Davis, et al. untersuchten zwei Kombinationen: Maraviroc 300 mg BID + TMC125 200 mg BID (Kohorte 1) sowie Maraviroc 150 mg BID + TMC125 200 mg BID + DRV/r 600/100 mg BID (Kohorte 2) an 14 gesunden Probanden im steady-state. In Kohorte 1 senkte TMC125 die Maraviroc AUC<sub>12h</sub> um 53 % vs. Maraviroc alleine. Die Kombination von TMC125 und DRV/r zusammen mit Maraviroc (Kohorte 2) erhöhte die Maraviroc-AUC<sub>12h</sub> um 210 % verglichen mit Maraviroc alleine. Es wurde kein Effekt auf die PK von TMC125 bzw. DRV/r durch Maraviroc festgestellt. Mit TMC125, einem CYP3A4 Induktor, wird eine Maraviroc Dosis von 600 mg BID empfohlen. Mit dem CYP 3A4 Inhibitor DRV/r und TMC125 wird Maraviroc in einer Dosis von 150 mg BID empfohlen. Die kurzfristige Gabe von TMC125, DRV/r und Maraviroc wurde gut vertragen<sup>[2]</sup>.

#### Kaukasier haben niedrigere Atazanavir-C<sub>min</sub> in ATV/r-Regimen als Nichtkaukasier

Welche Auswirkungen demographische Faktoren auf die ATV-C<sub>min</sub>-Spiegel in ATV/r 300/100 mg QD + 2 NRTI (TDF-Anteil: 49 %)-Regimen haben, wurde an 128 HIV-positiven Patienten (Frauen: 15,6 %, Kaukasier: 76,6 %) untersucht. TDF hatte keinen signifikanten Einfluss auf ATV-C<sub>min</sub> (Median ATV: 525 ng/ml vs. 402 ng/ml ohne TDF). Ebenfalls keine statistisch signifikante Wirkung auf ATV-C<sub>min</sub> zeigten Alter, Geschlecht, Gewicht oder BMI. Jedoch wiesen Kaukasier eine signifikant niedrigere ATV-C<sub>min</sub> als Nichtkaukasier auf: 418 ng/ml vs. 562 ng/ml. Unter den demographischen Faktoren scheint somit nur die ethnische Zugehörigkeit die ATV-C<sub>min</sub> signifikant zu beeinflussen. Interessant wäre die Aufteilung der Nichtkaukasier gewesen. Prozentual besitzen Afrikaner im Gegensatz zu Asiaten und Kaukasier einen verlangsamten UGT 1A1-Polymorphismus. Dieser entscheidet über die Schnelligkeit des ATV Abbaus und die Höhe der Bilirubin-Spiegel<sup>[3]</sup>.

#### Keine Spiegelveränderungen von RTV im Alter

Es gibt wenige Informationen zur Pharmakokinetik (PK) der ART bei Älteren. Deshalb untersuchten Chiu, et al in bereits durchgeführten klinischen Studien von Abbott den Zusammenhang zwischen RTV-Spiegeln und steigendem Alter. 15 Patienten > 60 Jahre mit RTV, Dosen von 200–600 mg, als Einzeldosis, BID oder TID, oft mit weiterem PI wurden mit Patienten < 60 Jahre und denselben Dosis Regimen in der speziellen Studie verglichen. Die PK-Parameter von RTV bei Älteren waren vergleichbar mit denen der Jüngeren. Die Regressionsanalyse zeigte keine Beziehung zwischen dosisangepasster AUC, C<sub>max</sub> und Alter<sup>[4]</sup>.



Madrid, Metropolis-Haus auf der Gran Via

### INTERAKTIONEN ZWISCHEN ART UND BEGLEITMEDIKAMENTEN

#### Keine Interaktion: Zidovudin/Lamivudin (AZT/3TC) + Uridin (Nucleomaxx® Nahrungsergänzungsmittel)

Für Uridin gibt es in vitro und in vivo Hinweise, dass es die mitochondriale Toxizität verhindert oder wieder rückgängig machen kann. Um Einflüsse bei der gastrointestinalen Absorption und Plasma Elimination zu verhindern, wurde eine Einzeldosis Combivir® 300/150 mg mit und ohne Einzeldosis Nucleomaxx® 36g in 200 ml Orangensaft an 8 gesunden Probanden getestet.

Nucleomaxx® veränderte die PK von Zidovudin nicht. C<sub>max</sub> und T<sub>max</sub> von Lamivudin waren signifikant erhöht. Für AUC und Halbwertszeit (T<sub>1/2</sub>) wurden aber keine Unterschiede ermittelt. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Gabe von Nucleomaxx® führte zu keiner Beeinträchtigung der AZT/3TC PKs<sup>[5]</sup>.

### Ungeboosterte PIs für Immunsuppressiva-Spiegel (IS) nach Lebertransplantation (post-LTx) günstiger

An 12 HIV-positiven post-LTx Patienten mit PI- oder PI/r-Regimen wurden C<sub>trough</sub>-Spiegel von Ciclosporin, Tacrolimus und Rapamycin bestimmt. Ziel war es, den erforderlichen dosisreduzierenden Faktor zur Erhaltung therapeutischer IS-Spiegel nach Beginn einer PI bzw. PI/r-Therapie im post-LTx Stadium zu ermitteln. Der mittlere dosisreduzierende Faktor für die IS-Dosierung betrug nach Beginn eines geboosterten PIs 8,75. Für ungeboosterte PIs wurde ein mittlerer dosisreduzierender Faktor von 3 ermittelt.

Ungeboosterte PIs (FPV, NFV, ATV) zeigten ein geringeres Interaktionspotential mit IS und waren gegenüber PI/rs bei post-LTx Patienten leichter einsetzbar<sup>[6]</sup>.

### Keine Dosisanpassung: Etravirin (TMC125) + Paroxetin

Während verringerte Paroxetin-Spiegel mit FPV/r und DRV/r gemessen wurden, fanden Schöller-Gyüre, et al. nur geringfügig veränderte Spiegel für Paroxetin unter TMC125 800 mg BID. Bei 16 HIV-negativen Probanden erhöhte sich die Paroxetin-AUC<sub>24h</sub> um 3 %, C<sub>max</sub> um 6 % und verminderte sich die C<sub>min</sub> um 13 % vs. Paroxetin 20 mg QD alleine. TMC125 wies keine signifikanten Veränderungen der PK-Parameter auf. Diese Kombination wurde gut vertragen und erfordert keine Dosisanpassung<sup>[7]</sup>.

### Niedrige Bupropion-Spiegel unter Tipranavir/r (TPV/r)

Bupropion wird über das Isoenzym CYP 3A4 abgebaut und theoretisch durch PI/rs gehemmt, sodass evtl. das Risiko von Krämpfen ansteigen kann.

Bei 16 HIV-negativen Probanden unter TPV/r 500/200 mg BID und Bupropion 150 mg BID im steady-state sanken aber die AUC<sub>12h</sub>, C<sub>max</sub> und C<sub>min</sub> von Bupropion um ca. 50 % und die des aktiven Metaboliten um ca. 25 % vs. Bupropion alleine.

Da mit TPV/r signifikant reduzierte Bupropion-Spiegel zu erwarten sind, ist auf Wirkverluste von Bupropion zu achten. Alternativ wird Vareniclin diskutiert. Es interagiert nicht mit der ART, wird aber mit Nebenwirkungen wie Depression, Aggressivität, Angst und Suizidalität assoziiert und sollte mit Vorsicht eingesetzt werden<sup>[8,9]</sup>.

### Reduzierte Posaconazol-Spiegel unter Efavirenz (EFV)

10 von 17 gesunden Probanden beendeten die Studie EFV 400 mg QD + Posaconazol 400 mg BID. Die EFV-PK blieb von Posaconazol unbeeinflusst, jedoch senkte EFV die AUC<sub>24h</sub> von Posaconazol um 50 % sowie C<sub>max</sub> um 45 % im Vergleich zu Posaconazol allein. Hier stellt sich die Frage, ob Posaconazol in diesen Konzentrationen wirksam ist<sup>[10]</sup>.

### Efavirenz (EFV) vs. Nevirapin (NVP) + Rifampicin

In dieser retrospektiven Kohortenstudie an HIV-positiven Patienten mit Tuberkulose (TB) wurden die Sicherheit und Effektivität eines EFV- bzw. NVP-Regimes verglichen. 77 Patienten erhielten EFV 600 mg QD + Rifampicin und 111 Patienten NVP 400 mg QD + Rifampicin. In Woche 48 erreichten unter EFV 78 % der Patienten eine Viruslast <50 c/ml und unter NVP 68 %. Die Median-CD4-Zellzahl lag für EFV bei 253 Zellen/ $\mu$ L, für NVP bei 218 Zellen/ $\mu$ L. Kein Patient der EFV-Gruppe und 7 % der NVP-Patienten brachen die ART aufgrund von Nebenwirkungen ab. Für HIV/TB-co-infizierte Patienten unter Rifampicin kann eine ähnliche Effektivität beider NNRTI-Regime festgestellt werden. Eine höhere Abbruchtendenz der ART aufgrund von Nebenwirkungen liegt im NVP-basierenden Therapiearm. Diese Aussagen müssen jedoch noch durch eine langfristige prospektive Studie bestätigt werden<sup>[11]</sup>.

## L I T E R A T U R

[1] Davis, Jr C, Gilliam B, Amoroso A, et al. Lack of Pharmacokinetic (PK) Interaction of Tenofovir (TDF) and Emtricitabine (FTC) on Nevirapine (NVP). Abstract P4.1/03.

[2] Davis J, Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, et al. An Open, Randomized, Two Period, Crossover Study in 2 Cohorts to Investigate the Effect of Steady State TMC125 and the Combination of TMC125/Darunavir/Ritonavir on the Steady State Pharmacokinetics of Oral Maraviroc in Healthy Subjects. Abstract P4.3/02.

[3] Lescure FX, Poirier JM, Meynard JL, et al. Impact of Demographic Factors and Tenofovir Coadministration on Atazanavir trough Plasma Concentration in HIV Infected Patients Treated with Boosted Atazanavir. Abstract P4.3/06.

[4] Chiu-YL et al. Ritonavir Pharmacokinetic in Subjects 60 Years and Older. Abstract P4.1/07.

[5] Venhoff N, Venhoff AC, Jayewardene A, et al. Pharmacokinetics of Zidovudine and Lamivudine under Oral Uridine Supplementation with NucleomaxX. Abstract P4.1/12.

[6] Guaraldi G, Cocchi S, Ciaffi S, et al. Different Dose Adjustments of Immunosuppressants (Is) are Necessary after Initiating Boosted or Unboosted First Protease Inhibitors (PIs) Regimen Post-liver Transplantation (LTx). Abstract P4.2/04.

[7] Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Bollen S, et al. No Pharmacokinetic Interaction between TMC125 and Paroxetine in HIV-negative Volunteers. Abstract P4.3/01.

[8] Lavrut T, Garraffo R, Ferrando S, et al. Effect of Tipranavir/ritonavir (TPV/r) Treatment on the Steady-state Pharmacokinetics of Bupropion in Healthy Volunteers. Abstract P4.3/03.

[9] blitz-a-t 21 November 2007. Suizidalität unter Vareniclin (CHAMPIX) Newsletter des Arzneimittel-Telegramms

[10] Moton A, Ma L, Krishna G, et al. Pharmacokinetics (PK) of the Antifungal Triazole Posaconazole (POS) and the NRTI Efavirenz when Coadministered in Healthy Adult Volunteers. Abstract P4.3/05.

[11] Manosuthi W, Tansuphaswadikul S, Mankatitham W, et al. Efavirenz-based versus Nevirapine-based Antiretroviral Therapy among HIV-infected Patients with Tuberculosis and Receiving Rifampicin. Abstract P7.3/29.



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

