

## 15<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 03.–06. Februar 2008, Boston

### ARZNEISTOFFAUFNAHME

#### Gute Verträglichkeit und Sicherheit bei LPV/r QD Tablette

Gathe, et al. verglichen die Sicherheit und Verträglichkeit sowohl der Tabletten als auch der SGC-Formulierung von LPV/r 400/100 mg BID mit LPV/r 800/200 mg QD an ART-naiven HIV-1-positiven Patienten. Alle Patienten erhielten TDF/FTC 300/200 mg QD. Für die auf 96 Wochen ausgelegte Studie liegen Zwischenergebnisse bis Woche 48 vor.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Tabletten- und SGC-Formulierung bez. des Nebenwirkungsprofils und abnormaler Laborparameter festgestellt werden. In den Gruppen, die von der SGC- auf die Tablettenformulierung wechselten, bevorzugten im BID-Regime 80 % und im QD-Regime 75 % die Tablettenform. Ein Vergleich der LPV/r-Tablettenregimes QD und BID ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Sicherheit oder Verträglichkeit. Die antivirale Aktivität der LPV/r-Tabletten in QD-Dosis blieb gegenüber der BID-Dosis bei den ART-naiven Patienten gleich (VL < 50 c/ml: 77 % QD, 76 % BID nach Woche 48).<sup>[1]</sup>

### ARZNEISTOFFVERTEILUNG

#### Unzureichende Penetration von TDF in das Zentralnervensystem (ZNS)

HIV-assoziierte neurologische Erkrankungen sind u. a. eine Folge der andauernden viralen Vermehrung im ZNS, die durch die schlechte Penetration der ART in das ZNS begünstigt wird. Best, et al. studierten an 117 Probanden die Penetration von TDF in das ZNS.

Die TDF-Konzentration im ZNS entsprach mit 5 ng/ml nur etwa 4 % der im Plasma gemessenen TDF-Konzentration (96 ng/ml). Keine der im ZNS gemessenen Konzentration überschritt die IC<sub>50</sub>-Konz. des Wildtyp-Virus für TDF (201 ng/ml).

Die Ergebnisse zeigen, dass die Penetration von TDF in das ZNS stark limitiert ist. Aufgrund der zu geringen Konzentration im ZNS kann TDF kaum eine antivirale Aktivität entwickeln.<sup>[2]</sup>

#### Vorhersage des virologischen Ansprechens durch den inhibitorischen Quotienten (IQ)?

Ein möglicher Faktor für die Vorhersage des virologischen Ansprechens auf eine DRV-basierende Salvage-Therapie ist der IQ, der als genotypischer IQ (gIQ) und als virtueller/phänotypischer IQ (vIQ) folgenderweise berechnet werden kann:

$$gIQ = C_{\text{trough}} / \text{Anzahl resistenter Mutationen}$$
$$vIQ = C_{\text{trough}} / (IC_{50\text{-Wildtyp}}\text{-Konz.} \times FC),$$
$$FC = \text{Fold change} = \text{Resistenzfaktor},$$
$$DRV\text{-}IC_{50} = 550 \text{ ng/ml}$$

Es wurden 32 Patienten mit DRV/r 600/100 mg BID eingeschleust. Nach Woche 24 wurden nur gIQ und vIQ als unabhängige Vorhersageparameter für das virologische Ansprechen auf DRV ermittelt. DRV-C<sub>trough</sub> und die Anzahl DRV-resistenter Mutationen waren als alleinige Vorhersagefaktoren für die Effizienz der DRV-Therapie ungeeignet und wiesen keine Beziehung zur VL auf. Der DRV-vIQ-Wert  $\geq 1,5$  („cut off Wert“) in Woche 24 korrelierte dagegen mit einer 8-fach größeren Aussicht, eine VL < 50 c/ml zu erzielen, als bei Patienten mit DRV-vIQ < 1,5.<sup>[3]</sup>

#### Maraviroc in der HIV-Prophylaxe?

Dumond, et al. untersuchten die PK von Maraviroc im Blutplasma, in der cervicovaginalen Flüssigkeit (CVF) und im Vaginalgewebe bei 12 gesunden Frauen, die MVC 300 mg BID über 7 Tage erhielten.

MVC konnte in der CVF und im Vaginalgewebe mit Konzentrationen nachgewiesen werden, die gleich oder höher lagen als die im Blutplasma. In weiteren Studien soll der Einsatz von Maraviroc zur HIV-Prophylaxe untersucht werden.<sup>[4]</sup>



Boston, Public Garden

#### Erhöhte LPV/r Dosis im 3. Trimester der Schwangerschaft diskutiert

Bisherige Studien mit LPV/r 400/100 mg BID als Kapsel bei schwangeren Frauen zeigten, dass die LPV-Spiegel im 3. Trimester der Schwangerschaft signifikant erniedrigt sind. Best, et al. untersuchten die PK der LPV/r-Tablette bei 21 schwangeren Frauen mit folgenden Dosen:

2. Trimester + Postpartum: LPV/r 400/100 mg BID

3. Trimester: LPV/r 600/150 mg BID

Die LPV-AUC war während des 3. Trimesters mit 92  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  ungeachtet der höheren Dosis signifikant geringer als postpartum mit der LPV/r-Standarddosis (131  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ). Die LPV-Spiegel während des 2. Trimesters mit der Standarddosis lagen fast 50 % niedriger als postpartum (LPV-AUC = 72  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ).

Die höhere LPV/r-Dosis im 3. Trimester führte zu einer besseren LPV-Exposition und wurde daher empfohlen. Nun stellt sich die Frage, zu welchem

Zeitpunkt der Schwangerschaft mit der erhöhten LPV/r-Dosis begonnen werden sollte. Laut dieser Studie kann LPV/r 600/150 mg BID auch im 2. Trimester gegeben werden. Allerdings lagen für diesen Zeitraum nur PK-Daten von 6 Frauen vor; weitere Studien sind notwendig.

In der frühen postpartum-Phase sollte wieder auf die LPV/r-Standarddosis reduziert werden.<sup>[5]</sup>

#### **ATV/r: PK während einer Schwangerschaft und postpartum**

Wie in der LPV-Studie wurde auch hier die PK von ATV in der Standarddosis ATV/r 300/100 mg QD bei HIV-positiven Frauen im 3. Trimester der Schwangerschaft sowie postpartum untersucht.

Die ATV-AUC (26,6 µg\*h/ml) und C<sub>min</sub> (514 ng/ml) lagen für das 3. Trimester ca. 40 % bzw. 21 % niedriger als historische Vergleichsdaten (44,2 µg\*h/ml / 654 ng/ml). Die PK-Werte postpartum lagen höher (57,2 µg\*h/ml / 1192 ng/ml) als in der historischen Kontrollgruppe – vermutlich eine Folge andauernder physiologischer Veränderungen in der frühen Nachgeburtsphase.

Die Gabe von ATV/r 300/100 mg QD während des 3. Trimesters einer Schwangerschaft erfüllte nicht den erwünschten, Protokoll-definierten AUC-Wert; eine Dosiserhöhung auf ATV/r 400/100 mg QD wird daher in einer nachfolgenden Kohorte durchgeführt und bewertet.<sup>[6]</sup>

#### **INTERAKTIONEN**

##### **Dosismodifikation von LPV/r plus EFV mit der neuen LPV/r-Tablette 100/25 mg**

Die neue LPV/r-Tablette 100/25 mg macht eine neue Dosierungsform von LPV/r 500/125 mg BID möglich. Ng, et al. verglichen in dieser Studie die PK von LPV/r 400/100 mg BID mit LPV/r 500/125 mg BID + EFV 600 mg QD an 19 HIV-negativen Probanden. Die Kombination erzielte ähnliche

PK-Werte wie LPV/r 400/100 mg BID allein (AUC: + 6 %, C<sub>min</sub>: -10 %), RTV-AUC und C<sub>min</sub> stiegen um 20 % bzw. 10 %. Die Kombination wurde gut vertragen und die neue LPV/r-Tablette erlaubt gezielte Dosismodifikationen für die Kombination LPV/r mit EFV.<sup>[7]</sup>

##### **Tipranavir/Ritonavir (TPV/r) + Rosuvastatin (ROS)**

Der Cholesterin-Senker Rosuvastatin ist u. a. in den USA, Österreich und Schweiz, nicht aber in Deutschland zugelassen. Er wird nicht über das Isoenzym CYP-3A4 abgebaut, so dass theoretisch keine Interaktionen mit Proteasehemmern (PIs) erwartet werden. Jedoch wurde auf der 14. CROI 2007 eine Studie vorgestellt, in der die ROS-Spiegel in Kombination mit LPV/r um das 2 bis 4-fache anstiegen. Pham, et al. untersuchten nun die PK der Kombination TPV/r 500/200 mg BID + ROS 10 mg an 29 gesunden Probanden. Die Einnahme von ROS zu TPV/r führte zu einem Anstieg der ROS-AUC und C<sub>max</sub> um 37 % bzw. um 123 %, während sich die PK von TPV und RTV nicht signifikant veränderte. Dieser Anstieg der ROS-PK wurde nicht erwartet; weitere Studien zur Klärung des Mechanismus sind notwendig. Mit TPV/r 500/200 mg BID wird daher empfohlen, mit der geringsten ROS-Dosis von 5 mg QD zu beginnen und bei Bedarf anzupassen.<sup>[8]</sup>

##### **LPV/r mit Artemether (AR) / Lumefantrin (LR) wahrscheinlich möglich**

Das auf Artemisinin-Basis erhältliche Kombinationspräparat Artesunat + Amodiaquin wurde als First-line-Therapie in 15 afrikanischen Ländern für Malaria zugelassen. Eine Interaktionsstudie mit EFV musste nach Einschleusung von zwei Patienten beendet werden, da EFV den Metabolismus so stark hemmte, dass erhöhte Amodiaquin-Spiegel eine Hepatotoxizität auslösten. Neben dieser und anderen gängigen Artesunat-Kombinationen (Artesunat + Mefloquin, Artesunat + Sulfadoxin/Pyrimethamin) gibt es auch das in Europa zugelassene,

ebenfalls auf Artemisinin basierende fixe Kombinationspräparat Artemether (AR) / Lumefantrin (LR). Die Einzelsubstanzen sind in Europa nicht zugelassen. Das Kombipräparat wurde von German, et al. auf Kombinierbarkeit mit LPV/r getestet. Unter LPV/r 400/100 mg BID + Artemether (AR) / Lumefantrin (LR) 80/480 mg BID stieg die LR-AUC bei 10 HIV-neg. Probanden um 193 % an. Die LPV-PK (AUC, C<sub>trough</sub>, C<sub>max</sub>) änderte sich nicht signifikant im Vergleich zu LPV/r allein. PK-Daten von AR waren nicht verfügbar.

LPV/r erhöht die LR-PK signifikant, vermutlich durch die CYP-3A4-Inhibition von RTV. Der Anstieg der LR-AUCs ist jedoch vorteilhaft, da ein hoher LR-Spiegel bei Malaria-Patienten mit einem besseren Ansprechen auf die Therapie korreliert. Eine Dosisanpassung ist bei dieser Kombination vermutlich nicht erforderlich. Es sollte aber das PK-Profil von AR abgewartet werden.<sup>[9]</sup>

##### **Erniedrigte Bupropion-Spiegel durch Induktion des Isoenzym CYP-2B6 durch Efavirenz (EFV)**

Es ist unklar, ob EFV einen induzierenden oder inhibierenden Effekt auf das polymorphe Isoenzym CYP-2B6 besitzt. Da Bupropion über das Isoenzym CYP-2B6 abgebaut wird, untersuchten Roberson, et al. die Kombination EFV 600 mg QD und Bupropion 150 mg ED an 13 gesunden Probanden.

Unter EFV sanken die Bupropion-AUC und C<sub>max</sub> um 55 % bzw. um 34 %. Die AUC des aktiven Metaboliten blieb unverändert. Die HWZ sank von 24 h auf 16 h.

EFV scheint einen induktiven Effekt auf CYP-2B6 zu haben. Die 55 %-ige Reduktion der Bupropion-AUCs kann klinische Konsequenzen für EFV-Patienten haben, die Bupropion als Raucherentwöhnungsmittel oder Antidepressivum einnehmen. Auch bei anderen CYP-2B6-Substraten ist bei Kombination mit EFV Vorsicht geboten.<sup>[10]</sup>

#### **L I T E R A T U R**

[1] Gathe J, da Silva B, Loufy M, et al. Study M05-730 Primary Efficacy Results at Week 48: Phase 3, Randomized, Open-label Study of Lopinavir/ritonavir Tablets Once Daily vs Twice Daily, Co-administered with Tenofovir DF + Emtricitabine in ARV-naïve HIV-1-infected Subjects. Abstract 775.

[2] Best B, Letendre S, Koopmans P, et al. Low Tenofovir Concentrations in Cerebrospinal Fluid. Abstract 131.

[3] Molto J, Santos J, Perez-Alvarez N, et al. Inhibitory Quotient as a Predictor of Virological Response to Darunavir-based Salvage Regimens. Abstract 768.

[4] Dumond J, Patterson K, Pecha A, et al. Maraviroc (MVC) Pharmacokinetics (PK) in Blood Plasma (BP), Genital Tract (GT) Fluid and Tissue in Healthy Female Volunteers. Abstract 135LB.

[5] Best B, Stek A, Hu C, et al. High-dose Lopinavir and Standard-dose Emtricitabine Pharmacokinetics during Pregnancy and Postpartum. Abstract 629.

[6] Eley T, Vandeloise E, Child M, et al. Steady State Pharmacokinetics and Safety of Atazanavir after Treatment with ATV 300 mg Once Daily/Ritonavir 100 mg Once Daily + ZDV/3TC during the Third Trimester in HIV+ Women. Abstract 624.

[7] Ng J, Klein C, Xiong J, et al. Lopinavir/Ritonavir 500/125 mg Twice-daily + Efavirenz Approximate the Pharmacokinetic Exposure of LPV/r 400/100 mg Twice-daily Administered Alone in Healthy Adult Subjects. Abstract 765.

[8] Pham PA, Lee L, Fuchs E, et al. Pharmacokinetic Interaction between Tipranavir/Ritonavir and Rosuvastatin. Abstract 767.

[9] German P, Parikh S, Lawrence J, et al. Drug Interaction between Antimalarial Drugs and Lopinavir/Ritonavir. Abstract 132.

[10] Robertson S, Maldarelli F, Natarajan V, et al. Efavirenz Induces CYP450 2B6 Activity as Measured by Bupropion Hydroxylation in Healthy Subjects. Abstract 761.



**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

 **Abbott**  
Virology