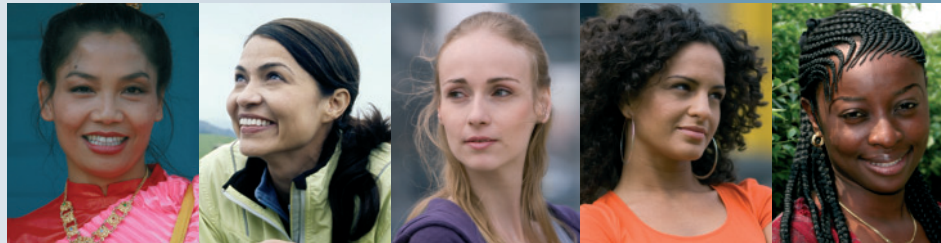


Pharmakokinetik bei Frauen in der HIV-Therapie



ARZNEIMITTEL-SPIEGEL BEI FRAUEN

Die klinische Relevanz der unterschiedlichen Plasmaspiegel bei Frauen und Männern wird immer wieder hinterfragt. Tendenziell entwickeln Frauen höhere Plasmaspiegel. Ungeklärt ist aber, ob diese mit vermehrten Nebenwirkungen einhergehen. Weiter ist fraglich, ob der Gender-Faktor allein eine ausreichende Erklärung für Spiegelschwankungen darstellt, oder ob nicht noch weitere Faktoren wie Gewicht, Alter und ethnische Abstammung eine Rolle spielen. Im Folgenden wird die Studienlage zu diesem Thema zusammengefasst. Die daraus resultierenden Hypothesen sind zu diskutieren.

Tenofovir (TDF): erhöhtes Nebenwirkungs-Risiko bei älteren Frauen?

Peyriere et al. fanden bei 30 Frauen und 76 Männern keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der TDF-Spiegel. Pruvost et al. entdeckten besonders bei dem Frauenanteil der 27 Patienten eine um ca. 50 % erhöhte intrazelluläre Konzentration des aktiven Metaboliten TDF-DP. Dr. Flechter berichtet von einer verminderten Clearance im Alter, insbesondere bei Frauen. Kiser et al. nennen den Polymorphismus am Allel ABCC4 3463G als möglichen Faktor für erhöhte TDF-Spiegel.

Efavirenz (EFV): erhöhtes Nebenwirkungs-Risiko bei Afrikanerinnen?

Hitti et al. und Ribaldo et al. fanden keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der EFV-Spiegel. Der Anteil an Frauen war aber in beiden Studien gering. Bei Burger et al. lag der Anteil ein wenig höher (Frauen n=66 vs Männern n=189). Burger fand bei Frauen um 43% höhere EFV-Spiegel. Sie lagen im Mittel bei 4000 ng/ml vs 2800 ng/ml bei den Männern. Neben dem Geschlecht wurde die ethnische Abstammung als signifikanter Prädiktor für höhere EFV-Spiegel genannt. In einer südafrikanischen Studie korrelierte das 2B6 G516T-Allel mit EFV-Spiegel von mehr als 4.000 ng/l. Es wurde vermehrt über schwere Schlafstörungen berichtet. Dieses Allel tritt wahrscheinlich bei 20 % der Afrikaner und bei 3 % der Kaukasier auf.

Nevirapin (NVP): Faktor „CD4-Zellzahl“ entscheidend für Nebenwirkungen

Die NVP-Spiegel liegen bei Frauen tendenziell höher als bei Männern. Doch dieser Unterschied erklärt sich teilweise durch das geringere Gewicht. Mallolas et al zeigte, dass das Risiko für schwere Lebertoxizität bei Frauen um 1.100 % erhöht ist, wenn die CD4-Zellzahl > 250/µl übersteigt. Das größte Risiko für das Auftreten von unerwünschten Wirkungen auf Leber und Haut besteht in den ersten sechs Wochen der Therapie. Das Risiko für unerwünschte hepatische Ereignisse besteht auch über diesen Zeitraum hinaus. Bei Frauen und bei erhöhten CD4+-Zellzahlen zu Behandlungsbeginn besteht ein erhöhtes Risiko für unerwünschte hepatische Ereignisse. Sofern nicht der Nutzen das Risiko überwiegt, sollte Nevirapin nicht bei Frauen mit einer CD4+-Zellzahl größer als 250 Zellen/mm³ oder Männern mit einer CD4+-Zellzahl größer als 400 Zellen/mm³ begonnen werden.

Protease Inhibitoren: keine geschlechtsspezifischen Unterschiede

Bei den Proteasehemmern (PIs) Lopinavir (LPV/r), Atazanavir (ATV/r) und Fosamprenavir (FPV/r) wurden bezüglich der Plasmaspiegel keine geschlechtsspezifischen Unterschiede gefunden. Saquinavir (SQV/r) besitzt bei Frauen eine höhere Bioverfügbarkeit als bei Männern und führt zu einem besseren virologischen Ansprechen. Für LPV/r und ATV/r fanden Parson et al. und van Hentig et al. Hinweise auf höhere Plasmaspiegel im Alter.

Atazanavir (ATV/r): Nebenwirkungs-Risiko insgesamt bei Afrikanern und älteren Thailändern erhöht?

Für ATV wurde in der Castle-Studie eine klare Korrelation zwischen C_{trough}-Spiegeln und der Bilirubin-Konzentration gefunden. Hier stellt sich die Frage, ob allein der UGT1A1-Polymorphismus über die Schnelligkeit des ATV-Abbaus und die Höhe der Bilirubin-Spiegel entscheidet oder Alter und Gewicht eine weitere Rolle spielen.

Lesure et al. fanden unter 128 HIV-positiven Patienten signifikant niedrigere ATV-C_{min} bei

Kaukasier als bei Nichtkaukasier (418 ng/ml vs. 562 ng/ml). Leider gibt es keine Aufteilung bezüglich der Nichtkaukasier. Afrikaner besitzen im Gegensatz zu Asiaten und Kaukasier einen verlangsamten UGT 1A1-Polymorphismus.

Avihingsanon et al. fanden bei älteren HIV-positiven Thailändern signifikant erhöhte ATV-Spiegel. Eine verlangsamte Clearance wurde bei 11 über 42 Jahre alten Patienten im Vergleich zu 11 Jüngeren festgestellt (AUC: 71.230 vs. 53.100 ng/L*h, CI: 4,2 vs. 5,65 L/h). Bei 91 % der Älteren lag die C_{trough} > 850 ng/L, im Vergleich zu 36 % bei den Jüngeren.

Gorowara et al. reduzierten bei 22 Thailändern die Dosis von ATV/r 300/100 mg QD auf ATV/r 200/100 mg QD. Die PK-Werte sanken signifikant, ohne dass subtherapeutische ATV-Spiegel (< 0,15 mg/l) auftraten. Die Plasmaspiegel ähnelten denen der Kaukasier mit ATV/r-Standarddosis in historischen Studien. Mit der Dosisreduktion verbesserte sich signifikant die Hyperbilirubinämie.

WECHSELWIRKUNG ESTROGENE/GESTAGENE MIT DER ART

Estrogene und Gestagene werden in der hormonellen Kontrazeption und der Hormonersatztherapie eingesetzt. Aufgrund der verschiedenen Indikationsgebiete ergeben sich unterschiedliche Handhabungen mit der ART.

Hormonelle Kontrazeptiva

Als Östrogenkomponente werden die synthetischen Estrogene Ethinylestradiol oder das entsprechende Prodrug Mestranol eingesetzt. Sie werden in der Leber über das Isoenzym CYP-3A4 und die Glucunoryltransferase abgebaut. Die synthetischen Gestagene werden als Monopräparat („Mini-Pille“, Depotspritze) oder als Gestagenkomponente mit einem Estrogenderivat wie Ethinylestradiol in der hormonellen Kontrazeption kombiniert. Die Abbauewege sind unklar.

CYP-3A4-Induktoren beschleunigen den Abbau von Ethinylestradiol bzw. Gestagenen und gefährden so die Sicherheit der oralen Kontrazeption. Dabei sinkt die Östrogen-

komponente stärker als die des Gestagens (10–50% vs 14–19%). Zu den CYP-3A4-Induktoren gehören Efavirenz, Nevirapin, Carbamazepin, Phenytoin, Barbiturate, Rifampicin und Johanniskraut. Diese sollten zusammen mit oralen Kontrazeptiva vermieden werden.

Ritonavir (RTV) induziert in PI/r-Regimen die Glucunoryltransferase und beschleunigt damit ebenfalls den Abbau von Ethinylestradiol und den der Gestagene. Dagegen steigen die Ethinylestradiol- und Norethindron-Spiegel z. B. unter dem ungeboosterten Atazanavir um 48% bzw. 110% an.

Vorsicht: *Orale Kontrazeptiva mit NNRTIs und geboosterten Proteasehemmern sind aufgrund erniedrigter Hormonspiegel zu vermeiden. Da eine sichere Kontrazeption nicht gegeben ist, ist eine zusätzliche nicht-hormonelle Kontrazeption erforderlich. Auch bei einer PEP sind diese Interaktionen zu beachten.*

Alternativ stehen die Depot-Gestagene in Form einer 3-Monatsspritze zur Verfügung. In Studien mit Depot-Medroxyacetatprogesteron und EFV bzw. NVP wurden keine Interaktionen festgestellt. Interaktionsdaten für die Mini-Pille fehlen bisher.

Antiretrovirale Substanzen ohne Interaktionspotential mit oralen Kontrazeptiva sind die NRTIs, Raltegravir, Etravirin und wahrscheinlich Maraviroc.

Hormon Ersatz Therapie (HRT)

In der HRT werden natürliche und konjugierte Estrogene eingesetzt. Die synthetischen Estrogene werden aufgrund ihres kardiovaskulären Risikos nicht zur Therapie von klimakterischen Beschwerden eingesetzt. Zu den natürlichen Estrogenen zählen Estradiol, Estron und Estridol. Eine chemische Variante ist Estradiolvaleat, das rasch im Körper zu Estradiol umgewandelt wird.

Konjugierte Estrogene sind eine Mischung von Estrogensulfaten. Da nur freie Estrogene wirksam sind, stellen sie Pro-Drugs dar.

Zu den natürlichen Gestagenen gehören Pregandiol, Pregnelolon, Progesteron, zu den synthetischen u. a. Desogestrel, Drospirenon, Levonorgestrel, Norethisteron, Norgestimat.

Natürliche bzw. konjugierte Estrogene und wahrscheinlich auch Gestagene werden über das Isoenzym CYP-3A4 und die Glucunoryltransferase abgebaut. Das bedeutet, dass sowohl die oben genannten CYP-3A4-Induktoren als auch Ritonavir in PI/r-Regimen die

Wirkung der Estrogene und Gestagene reduzieren. Anders als in der oralen Kontrazeption können in der HRT reduzierte Hormonspiegel und die verminderte Wirksamkeit durch eine Dosiserhöhung des Hormonpräparates ausgeglichen werden. Dosisfindungsstudien für die Kombination von Estrogenen mit der ART gibt es jedoch noch nicht.

Zu den Phytohormonen zählt Cimicifuga, das gerne auch mit Johanniskraut in Remifemin plus® eingenommen wird. Da Johanniskraut die NNRTI- und PI-Spiegel senkt, sollte das Monopräparat Remifemin®, das ausschließlich Cimicifuga enthält, bevorzugt werden.

Schwangerschaft

Vorsicht: Efavirenz ist laut Fachinformation teratogen und damit kontraindiziert in der Schwangerschaft. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte dies berücksichtigt werden.

Die Literatur kann bei der Autorin bezogen werden.

Herrn Dr. med. Stoehr wird für die fachliche Unterstützung gedankt.

Übersicht über die Interaktion zwischen der ART und oralen Kontrazeptiva

| ART | Hormon | Interaktion | Klinische Konsequenz |
|--------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Proteasehemmer (PIs bzw.PI/r) | | | |
| Atazanavir (ATV) | Ethinylestradiol (EE)/Norethindron (NED) | Hormonspiegel steigen EE ↑ 48 %, NED ↑ 110 % | Evtl. hormonelle Nebenwirkungen, ggf. bei HRT: Hormon-Dosis reduzieren. |
| ATV mit Ritonavir (RTV) | | Hormonspiegel fallen EE ↓ 20 % | Zusätzliche (nicht-hormonelle) Kontrazeption. |
| Darunavir (DRV/r) | | Hormonspiegel fallen EE ↓ 44 %, NED ↓ 14 % | |
| Fosamprenavir (FPV/r) | | Hormonspiegel fallen EE ↓ 37 %, NED ↓ 34 %, RTV ↑ 45 %, mögl. Transaminasen ↑ | |
| Lopinavir (LPV/r) | | Hormonspiegel fallen EE ↓ 42 %, NED ↓ 17 % | |
| Nelfinavir (NLF) | | Hormonspiegel fallen EE ↓ 47 %, NED ↓ 18 % | |
| Saquinavir (SQV/r) | | Keine Daten, evtl. erniedrigte EE-Spiegel | |
| Tipranavir (TPV/r) | | Hormonspiegel fallen EE ↓ 50 % NED: keine Änderung | |
| NNRTIs | | | |
| Efavirenz 600 mg 1 x tgl. | Ethinylestradiol (EE)/Norgestimat (NGM) | EE ↓ 10 %, zwei aktive NGM-Metabolite: Norelgestromin ↓ 64 %, Levonorgestrel ↓ 83 % | Datenlage unklar. Zusätzliche (nicht-hormonelle Kontrazeption). |
| | Depot-Medroxyacetat progesteron (DMPA) | Keine Interaktion | Kombination möglich. |
| Nevirapin (NVP) | Ethinylestradiol (EE)/Norethindron (NED) | Hormonspiegel fallen EE ↓ 29 %, NED ↓ 18 % EE ↓ 20 %, NED ↓ 19 % | Zusätzliche (nicht-hormonelle Kontrazeption). |
| | DMPA | Keine Interaktion | Kombination möglich. |
| Etravirin (ETR) | Ethinylestradiol (EE)/Norethindron (NED) | EE ↑ 22 %, NED unv. (C _{min} ↓ 22 %) | Kombination möglich. |
| NRTIs | | | |
| Tenofovir (TDF) | Ethinylestradiol/Norgestimat | Keine Interaktion | Kombination möglich. |
| CCR5-Inhibitoren | | | |
| Maraviroc (MVC) 100 mg 2 x tgl. | Ethinylestradiol/Levonorgestrel | Keine Interaktion | Kombination möglich. Daten mit MVC 300 mg BID erforderlich. |
| Integrasehemmer | | | |
| Raltegravir (RAL) | Ethinylestradiol (EE)/Norgestimat (NGM) | EE unverändert, aktiver NGM-Metabolit ↑ 14 % (klinisch nicht signifikant) | Kombination möglich. |



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

