

49th ICAAC, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 12.–15. September, San Francisco, USA

Kombination Etravirin und Lopinavir/r ohne Dosisanpassung möglich

In einer früheren Interaktionsstudie an gesunden Probanden wurden mit Lopinavir/r (LPV/r) Soft-Gel Kapseln erhöhte Etravirin (ETR) Plasmaspiegel gefunden. Schöller-Gyüre et al. wiederholten diese Studie mit der LPV/r-Meltrex® Tablette.

16 HIV-negativen Patienten wurde ETR 200 mg BID für 8 Tage gegeben. Nach einer 14-tägigen Wash-out Phase nahmen die Patienten 16 Tage lang LPV/r 400/100 mg BID ein. An Tag 9–16 wurde ETR 200 mg BID hinzugegeben. Die PK-Werte für ETR, LPV und RTV wurden über 12h gemessen und die Plasmaspiegel in der Kombination mit denen der Einzelgaben verglichen.

Anstelle eines Anstiegs der ETR-Spiegel wie in der ersten Studie mit den Soft-Gel Kapseln fielen die ETR-Spiegel unter der Meltrex Formulierung um 30–45 % ab. Dieser Spiegelabfall ist vergleichbar mit dem von ETR unter DRV/r in den Duett-Studien. In diesen Studien erwies sich die Kombination ETR + DRV/r als effektiv und verträglich. Der Abfall der LPV-Spiegel um 13–20 % war vergleichbar mit den Ergebnissen der ersten Studie und ist klinisch nicht relevant. Die Kombination ETR + LPV/r wurde gut vertragen.^[1]

Raltegravir + Fosamprenavir/r: Plasmaspiegel beider Medikamente sinken

Diese Studie wurde durchgeführt, um das PK-Interaktionspotential zwischen Raltegravir (RAL) und Fosamprenavir (FPV) zu untersuchen. Luber et al. kombinierten RAL 400 mg BID mit 1.: FPV 1400 mg BID, 2.: FPV/r 700/100 mg BID oder mit 3.: FPV/r 1400/100 mg QD – entweder mit einer leichten Mahlzeit oder im nüchternen Zustand.

Für das Prodrug FPV wurden die Amprenavir-Spiegel (APV) gemessen. Generell führten diese Kombinationen (mit oder ohne RTV) zu einer Abnahme der RAL- und APV-Spiegel. Die APV-Spiegel fielen moderat. Die APV- C_{trough} für FPV/r 700/100 mg BID und FPV/r 1400/100 mg QD lag aber immer noch um das 2,1–7,8-fache oberhalb des APV- EC_{90} -

Wertes für das HI-Wildtyp-Virus (228 ng/ml). Die Ursache für den APV-Spiegelabfall ist unklar. Es wird u. a. die Beteiligung des P-Glykoproteins (P-gp) diskutiert. APV und RAL werden über das P-gp aus der Zelle transportiert. RAL induziert theoretisch P-gp und damit den Abtransport der Substanzen aus den Zellen.

FPV reduzierte die RAL-Spiegel in Abhängigkeit der RTV-Dosis. Steigende RTV-Dosen führten zu erniedrigten RAL-Spiegeln. Evtl. beschleunigt RTV die RAL-Glukuronidierung und damit den Abbau von RAL. Die C_{trough} von RAL blieb aber 3–9,4-fach oberhalb des IC_{95} -Wertes für das Wildtyp-Virus (14,6 ng/mL).

Es gibt weitere Hypothesen für den RAL-Spiegelabfall: Zum einen hat RAL eine breite individuelle Variabilität bezüglich AUC und C_{min} . Weiter wird der RAL-Spiegel durch Mahlzeiten bzw. durch den gastrischen pH-Wert beeinflusst. Der Füllungsgrad des Magens scheint aber das Ausmaß der Interaktion unwesentlich zu beeinflussen. Weiter ist die Relevanz der Spiegelschwankungen von RAL unklar, da es bisher noch keine Wirkungs-/Plasmaspiegel Beziehung für RAL gibt.

Die Kombination wurde generell gut vertragen. Hinsichtlich der veränderten PK-Werte von APV und RAL erscheint das Regime FPV/r 1400/100 mg QD in der Kombination FPV + RAL das Günstigste zu sein.^[2]

Kombination Etravirin mit Fluconazol und Voriconazol möglich

Während die Kombination von Fluconazol (FLU) mit der ART unproblematisch ist, ist das Interaktionspotential von Voriconazol (VOR) unter ART stark erhöht.

Schöller-Gyüre et al. untersuchten an 18 gesunden Probanden die Kombination ETR 200 mg BID mit FLU 200 mg QD bzw. VOR 200 mg BID. Die Patienten starteten mit den Einzelsubstanzen. An Tag 8 wurde mit ETR kombiniert.

4 Probanden wurden nicht ausgewertet (3 zogen die Zustimmung zurück, einer brach die Studie ab). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (11 Probanden) und



Golden Gate Bridge, San Francisco

verschommenes Sehen (8 Probanden), hauptsächlich unter der alleinigen Gabe von VOR.

In den Kombinationen ETR + FLU bzw. ETR + VOR war die ETR-Konzentration im steady-state erhöht (ETR-AUC unter FLU: +86 %, VOR: +36 %; ETR- C_{min} unter FLU: +109 %, VOR: +52 %). Die PK-Parameter von FLU blieben unverändert, die von VOR waren leicht erhöht. Die Kombinationen werden als sicher und gut verträglich eingestuft. Etravirin ist eine antiretrovirale Substanz, die mit beiden Antimykotika kombiniert werden kann.^[3]

Keine veränderten LPV-, RTV-Spiegel unter Echinacin an Gesunden; Effekt auf das Immunsystem bei HIV-Infizierten bleibt unklar

Malati et al. stellten aufgrund einer früheren Interaktionsstudie zur Kombination von Echinacin und Midazolam die Hypothese auf, dass bei längerer Echinacea purpurea Gabe LPV-Spiegelschwankungen zu erwarten sind.

13 gesunden Probanden wurde für 30 Tage LPV/r 400 mg BID verabreicht. An Tag 16 erhielten sie zusätzlich Echinacin 500 mg 3 x tgl. für 2 Wochen. Nach zweiwöchiger Kombination wurde die PK von LPV und RTV bestimmt.

Weder für LPV noch für RTV konnten Spiegelveränderungen festgestellt werden. Das Interaktionspotential der Kombination scheint

somit sehr gering zu sein. Allerdings war die Kombinationsphase mit 2 Wochen relativ kurz. Ein induktiver Effekt wird erst nach 10–14 Tagen erwartet.

Vorsicht ist generell bei der Gabe von Echinacin an HIV-infizierten Patienten gegeben, da Echinacin immunmodulatorisch wirkt. Das Risiko der Aktivierung ruhender infizierter Zellen wird erhöht. Dieses Problem wurde in der Prae-HAART Ära gesehen und bisher nicht widerlegt.^[4]

ART BEI SUBSTANZABHÄNGIGKEIT

Keine Dosisanpassung für die Kombination Darunavir mit Buprenorphin/Naloxon

Buprenorphin (BUP) ist ein partieller Opioid-Rezeptor-Agonist, Naloxon (NLX) ein Opioid-Antagonist. Die Kombination wird als sublinguale Tablette in der Suchttherapie bei Opioid-Abhängigen eingesetzt. Stark erhöhte BUP-Spiegel unter einer ART wurden bislang nur mit Atazanavir berichtet.

Sekar et al. stellten 17 gesunde Probanden für mindestens 2 Wochen mit sublingualen Tabletten auf eine stabile individualisierte BUP/NLX-Therapie ein. Bei Studienbeginn wurde DRV/r 600/100 mg BID für 7 Tage hinzugefügt. Plasmaspiegel wurden von BUP, NorBUP (aktiver BUP-Metabolit), NLX, DRV und RTV bestimmt. Die Ergebnisse zeigen erhöhte Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten NorBUP in Anwesenheit von DRV/r (C_{max} : +36 %, AUC: +46 %). Inwieweit dieser Spiegelanstieg klinisch relevant ist, ist unklar. Die Spiegel von BUP/NLX lagen unter DRV/r ähnlich hoch wie ohne DRV/r. Auch die DRV- und RTV-Spiegel änderten sich in der Kombination nicht signifikant im Vergleich zu anderen Studien.

BUP/NLX zusammen mit DRV/r wurde gut vertragen. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Aufgrund der erhöhten NorBUP-Spiegel sollte aber bei gleichzeitiger Einnahme auf mögliche Nebenwirkungen geachtet werden. Beim Absetzen von DRV/r sind Entzugserscheinungen nicht auszuschließen.^[5]

Erniedrigte Efavirenz-Spiegel unter Tabak- und Alkohol-Konsum in der Gruppe der CYP-2B6 Schnellmetabolisierer

Venuto C et al. untersuchten die Plasmaspiegel von Efavirenz (EFV) bei substanzabhängigen HIV-Patienten. Diese Patienten waren abhängig von Alkohol, Kokain, Marihuana, Methadon und Tabak. Sie berücksichtigten dabei den genetischen 516G>T-Polymorphismus am Isoenzym CYP-2B6, der nachweislich die EFV-Pharmakokinetik beeinflusst. 18 Patienten mit sowie 19 Patienten ohne Substanzabhängigkeit, alle mit einem EFV-enthaltenden Regime, wurden in die Studie eingeschlossen.

Nach Bestimmung des Genotyps (CYP-2B6 516G>T) wurden die Patienten in extensive (GG, n=19), intermediäre (GT, n=13) und langsame (TT, n=5) Metabolisierer eingeteilt.

In der Gruppe der extensiven (schnellen) Metabolisierern (GG-Typ) wurden signifikant niedrigere EFV-Spiegel bei den Tabak- und Alkohol-Konsumenten gemessen. Die Patienten wiesen niedrige CD4-Zellen und eine höhere Viruslast auf. Der therapeutische Bereich für EFV liegt bei 1.000–4.000 ng/ml.

Tabakkonsumenten vs. Nicht-Konsumenten:

EFV $C_{through}$ median: 1.761 (1.307–2.134) vs. 2.295 (1.880–4.010) ng/ml
CD4-Zellzahl: 345 vs. 571 Zellen/mm³
VL: 2,68 vs. 1,96 log₁₀ Kopien/ml

Alkoholkonsumenten vs. Nicht-Konsumenten:

EFV C_{trough} median: 1.413 (0.659–1.876) vs. 2.247 (1.761–2.482) ng/ml
CD4-Zellzahl: 417 vs. 449 Zellen/mm³
VL: 3,08 vs. 2,13 log₁₀ Kopien/ml

Bei substanzabhängigen HIV-Patienten unter einer EFV-haltigen Therapie ist ein TDM sowie ein genetischer Test besonders dann sinnvoll, wenn die Therapie nicht adäquat anspricht. Bei den Schnellmetabolisierern ist über die Auswahl der ART nachzudenken.^[6]

Erniedrigte Atazanavir-Spiegel bei HIV-Patienten mit Tabak- und Marihuana-Konsum

Inwieweit bei HIV-pos. Patienten, die zusätzlich an einer Substanzabhängigkeit leiden, sich der Behandlungsverlauf verschlechtert, wurde von Fehintola et al. untersucht. Sie evaluierten die Beziehung zwischen der Substanzabhängigkeit und den ATV- C_{trough} Konzentrationen und der damit verbundenen Immunantwort bzw. Veränderung der Viruslast.

32 Patienten mit und 35 Patienten ohne Substanzabhängigkeit – alle mit einem ATV-enthaltenen ART-Regime – nahmen an der Studie teil. Zu den Substanzen gehörten Alkohol, Kokain, Heroin, Marihuana, Opiode und Tabak. Es wurde der Einfluss dieser Substanzen auf die ATV- C_{trough} , die CD4-Zellzahl und die VL hin untersucht.

28 % der Patienten tranken Alkohol, 10 % nahmen Kokain, 19 % Opiode, 18 % rauchten Marihuana und 49 % Tabak. 43 % der Patienten nahmen mehrere Substanzen ein.

Signifikant reduzierte ATV- C_{trough} Spiegel wurden bei Tabak- und Marihuana-Konsumenten gefunden. 36 % der Tabakraucher und 50 % der Marihuana-Konsumenten wiesen ATV-Spiegel unterhalb des therapeutischen Bereiches auf. Es konnte aber keine direkte Beziehung zur Viruslast und CD4-Zellzahl gefunden werden. Der Mechanismus dieser Interaktion ist unklar.

Wie bei der Studie von Venuto et al. sollte bei der Einstellung eines ATV-Regimes auf den Tabak- und Marihuanagebrauch geachtet werden.^[7]

Keine Interaktionen in der Kombination RAL 400 mg BID und Rifabutin 300 mg QD

Im Gegensatz zu Rifampicin muss bei der Kombination von RAL 400 mg BID und Rifabutin 300 mg QD keine Dosisanpassung von RAL vorgenommen werden. Brainhard et al. fanden in der Kombination eine erhöhte RAL AUC und C_{max} von 19 % bzw. 39 % und eine erniedrigte C_{min} von 20 %. Eine weitere interessante Fragestellung wäre die Dosierung von Rifabutin unter einem RAL-PI/r Regime.^[8]

L I T E R A T U R

[1] Möller-Gyüre M et al. Pharmacokinetic interaction between etravirin and lopinavir. A1-1298.

[2] Lubner et al. Steady-state pharmacokinetic of fosamprenavir and raltegravir alone and combined with unboosted or ritonavir-boosted FPV. Abstract A1-297.

[3] Möller-Gyüre M et al. Pharmacokinetic interaction between etravirin and fluconazole or voriconazole in healthy volunteers. Abstract A1-1299.

[4] Malati CY et al. Echinacea purpurea does not alter the steady state pharmacokinetics of lopinavir or ritonavir in healthy volunteers. Abstract A1-1307.

[5] Sekar V et al. Pharmacokinetic interaction between darunavir in combination with low-dose ritonavir and buprenorphine/naloxone. Abstract H-232.

[6] Venuto C et al. Effects of CYP2B6 single nucleotide polymorphisms (SNPs) and substance abuse on efavirenz (EFV) pharmacokinetics. Abstract H-228.

[7] Fehintola FA, et al. Tobacco and marihuana uses significantly decrease atazanavir (ATV) trough concentrations in HIV infected individuals. Abstract H-231.

[8] Brainhard DM et al. Lack of clinical important effect of rifabutin on the raltegravir pharmacokinetic. Abstract A1-1296.



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

 Abbott
Virology