

NEUE SUBSTANZKLASSEN

EAP für Maraviroc und Raltegravir

Die ersten Vertreter von zwei neuen Substanzklassen stehen in Deutschland im Expanded Access Program (EAP) zur Verfügung. Am EAP von Maraviroc können alle Praxen teilnehmen, die auch an den Phase-3-Studien beteiligt waren. Für Raltegravir gibt es keine solche Einschränkung. Alle interessierten Zentren können sich unter www.benchmark.com anmelden. Einschlusskriterien für beide EAPs sind dokumentierte Resistenzen in den drei Hauptklassen der antiretroviralen Therapie und eine nicht adäquate Suppression der viralen Replikation. Bei Maraviroc muss zudem ein CCR5-tropes Virus vorliegen.

MARAVIROC (in Zukunft Celsentri®)

Der CCR5-Antagonist wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten angewandt. Dabei muss gegebenenfalls die Dosis angepasst werden. Bei Patienten mit Störungen der Nieren- oder Leberfunktion, orthostatischer Hypotonie, blutdrucksenkender Komedikation sollte Maraviroc vorsichtig eingesetzt werden. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

DOSIERUNG

Die Standarddosierung von Maraviroc beträgt 2 x 300 mg/d. Da die Substanz über CYP 450 3A4 verstoffwechselt wird, ist eine Dosisanpassung je nach Kombinationspartner erforderlich:

KOMBINATION MIT 3A4-INHIBITOR:

Halbe Standarddosis – 2 x 150 mg z.B. Proteasehemmer (Ausnahme Tipranavir), Ketokonazol, (Johanniskraut. Noch keine Daten), Clarithromycin (Telithromycin, Erythromycin).

KOMBINATION MIT EINEM 3A4-INDUKTOR:

Doppelte Standarddosis – 2 x 600 mg z.B. NNRTI Efavirenz (Nevirapin), Rifampicin (Rifabutin)

KOMBINATION MIT PI + NNRTI:

PI-Inhibition wirkt stärker – 2 x 150 mg Ausnahme Tipranavir/r: hier dominiert der Induktor (NNRTI) – 2 x 600 mg



Maraviroc-Tabletten 150 mg und 300 mg

KEIN EINFLUSS:

Kortison, Kontrazeptiva, Midazolam

NEBENWIRKUNGEN

In den Studien lag die Nebenwirkungsrate im Placebobereich. In seltenen Fällen kann Husten auftreten. Bei Dosierungen über 900 mg/d kann es zur orthostatischen Dysregulation mit Blutdruckabfall kommen. Gen- oder Embryotoxizitäten wurden nicht beschrieben. Im Tierversuch gab es keinen Anhalt auf Kanzerogenität.

PHARMAKOKINETIK

Die Pharmakokinetik ist unabhängig von Geschlecht, Ethnie und HIV-Stadium.

T_{max} /Plasmaspitzenpiegel: nach 0,5 bis 1 (4) Stunden

HWZ: 13 h

Bioverfügbarkeit: 33%

Proteinbindung: 76%

Elimination: hepatobiliär (76%), renal (20%), (+p-Glykoprotein (DD))

Nierenfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung notwendig

Leberfunktionsstörung: wenige Daten. In Studien wurden bei schwerer Leberfunktionsstörung Anstiege der Plasmakonzentration beobachtet.

RALTEGRAVIR (EHM. MK-518)

Raltegravir ist ein Inhibitor der HIV-Integrase und wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten angewandt. Die Verträglichkeit wird derzeit in klinischen Studien überprüft. Eine Dosisanpassung wird momentan nicht empfohlen.

DOSIERUNG

Die Standarddosierung von Raltegravir beträgt 2 x 400 mg/d.

METABOLISMUS

Die Substanz wird nicht über das Stoffwechselsystem P 450 metabolisiert, deshalb sind keine Interaktionen mit anderen antiretroviralen Medikamenten zu erwarten. Auch ein Boostern mit Ritonavir ist nicht erforderlich. Raltegravir wird über das System UGT1A1 metabolisiert.

NEBENWIRKUNGEN

In den Studien lag die Nebenwirkungsrate im Placebobereich. In seltenen Fällen kann Husten auftreten. Gen- oder Embryotoxizitäten wurden nicht beschrieben. Im Tierversuch gab es keinen Anhalt auf Kanzerogenität.

PHARMAKOKINETIK

Die Pharmakokinetik ist unabhängig von Geschlecht, Ethnie und HIV-Stadium. *RV*

Compassionate Use

Maraviroc und Raltegravir dürfen im EAP nicht mit weiteren nicht zugelassenen Substanzen kombiniert werden. Für Patienten, bei denen kein weiterer wirksamer Kombinationspartner zur Verfügung steht, gibt es theoretisch die Möglichkeit, einen „Compassionate Use“ zu beantragen. Voraussetzungen sind hier eine CD4-Zahl <50/μl, höchstens eine aktive antiretrovirale Substanz, und bei Maraviroc ein R5-tropes Virus. Ansprechpartner sind hier die beiden Hersteller Pfizer und MSD Deutschland und schließlich auch noch das Bundesministerium für Arzneimittelsicherheit, was wohl die größte Hürde darstellt.