

Interaktionen: ART und Lipidsenker

ABBAUWEGE DER LIPIDSENKER

Die Statine Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin ausgenommen Pravastatin und Fluvastatin werden über das Isoenzym CYP3A4 der Leber abgebaut. Damit sind sie Spiegelschwankungen unter CYP3A4-Inhibitoren wie Proteasehemmern (PI/r) und CYP3A4-Induktoren wie nicht nukleosidale Reverse Transkriptasehemmer (NNRTI) ausgesetzt.^[1] Die Fibrate (z. B. Gemfibrozil, Bezafibrat und Fenofibrat) werden über die Glucunoryltransferase (GT) abgebaut. Spiegelschwankungen der Fibrate treten theoretisch unter GT-Induktoren wie Ritonavir (RTV) oder GT-Inhibitoren wie Atazanavir (ATV) auf. Ezetimib wird renal ausgeschieden und ist damit interaktionsarm.^[1]

NRTI – KEIN INTERAKTIONSPOTENTIAL

Es sind keine Interaktionen zwischen NRTIs und Statinen, Fibraten bzw. Ezetimib bekannt.^[1]

NNRTI – MÄSSIGES INTERAKTIONSPOTENTIAL

Die NNRTI interagieren nicht mit Fibraten und Ezetimib.^[1] Aber Efavirenz (EFV) und Nevirapin (NVP) können als CYP 3A4-Induktoren die Statin-Spiegel von Lovastatin, Simvastatin und Atorvastatin theoretisch senken. Die Atorvastatin-AUC sank unter EFV in einer PK-Studie um 43%.^[9] Aber auch die AUC von Pravastatin, das nicht primär über das Isoenzym CYP3A4 abgebaut wird, fiel um 40%.^[4] Aufgrund der Spiegelschwankungen in Kombination mit NNRTI ist es sinnvoll, die Wirksamkeit der Statine zu kontrollieren und ggf. die Startdosis zu erhöhen.

PI/R – ERHÖHTES INTERAKTIONSPOTENTIAL

Klinisch relevante Interaktionen treten zwischen PI/r und Statinen auf. Der Abbau v. a. von Lovastatin, Simvastatin und teilweise Atorvastatin wird von PI/r über das Isoenzym CYP 3A4 gehemmt. Die AUC von Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin stieg in PK-Studien mit CYP3A4-Inhibitoren stark an. Da Statine eine Rhabdomyolyse auslösen können, besitzt diese Interaktion klinische Relevanz. In der

Monotherapie liegt die Inzidenz bei ca. bei 0,1%. Sie wird aber erhöht, wenn Statin-Spiegel unter CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B. geboosterten Proteasehemmern, Makroliden, Azolen und Cyclosporin) ansteigen.

Simvastatin und Lovastatin

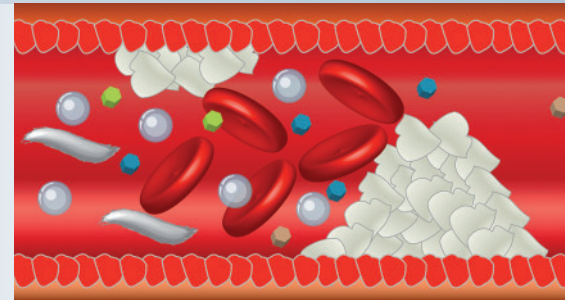
Die AUC von Simvastatin stieg in einer PK-Studie 31,6-fach^[5] und die AUC von Lovastatin 20-fach an.^[6] Es werden 39 Fälle einer Rhabdomyolyse unter Simvastatin oder Lovastatin beschrieben, die mit diversen CYP 3A4-Inhibitoren kombiniert wurden. Aufgrund der Ergebnisse sind diese beiden Statine mit PI/r kontraindiziert.

Atorvastatin

Für Atorvastatin in Kombination mit der ART sind zwei Fälle einer Rhabdomyolyse bekannt. Bei dem ersten Patienten handelt es sich um einen 34-jährigen lebererkrankten Mann, der neben Atorvastatin zwei starke CYP 3A4-Inhibitoren (Lopinavir/r und Clarithromycin) einnahm.^[7] Der zweite Patient stand unter einer Delavirdin-Therapie.^[8] In einer Studie mit Saquinavir/Ritonavir 400/400 mg BID stieg die AUC von Atorvastatin 40 mg 4,5-fach an^[9] und unter LPV/r mit Atorvastatin 20 mg 6-fach.^[13] In einer Atorvastatin Dosis von 10 mg wurde unter FPV/r ein Atorvastatin Anstieg um 253%,^[10] unter TPV/r ein 9-facher Anstieg^[11] und für DRV/r eine 15% niedriger AUC als für Atorvastatin alleine gemessen.^[12] Da der Anstieg der Atorvastatin-Spiegel nicht so stark ausgeprägt zu sein scheint wie bei Simvastatin und Lovastatin scheint eine Kombination mit einer niedrigen Startdosis von Atorvastatin 10 mg mit PI/r möglich.

Fluvastatin

Fluvastatin wird über die Enzyme CYP 2C9 (75%), CYP 2C8 (5%) und CYP 3A4 (20%) abgebaut. Damit besitzt Fluvastatin theoretisch ein geringes Interaktionspotential. EFV hemmt das Isoenzym CYP 2C9. Deshalb ist diese Kombination mit Vorsicht einzusetzen. Leider gibt es mit Fluvastatin keine Interaktionsstudien an Menschen.^[1]



Therapie von Fettstoffwechselstörungen

Pravastatin

Pravastatin wird vor allem renal ausgeschieden. Interaktionen sind eher unwahrscheinlich. Da es umfangreiche PK-Daten am Menschen gibt, wird es als Statin der Wahl in der HIV-Therapie eingesetzt. Es ist Vorsicht mit DRV/r geboten. In einer PK-Studie mit DRV/r + Pravastatin 40 mg QD zeigten 6/14 Probanden einen 200%-igen Spiegelanstieg von Pravastatin gegenüber den Kontrollen. Die Spiegel der anderen Patienten lagen im Normbereich. Der Effekt wird vermutlich auf eine genetische Variation des Transporters OATP1B1 in den Hepatozyten zurückgeführt. Der Hersteller empfiehlt, Pravastatin in einer geringeren Dosis mit DRV/r einzusetzen.^[4,5,13,14] Weiter gibt es ein Fallbeispiel eines Patienten mit einer schweren Rhabdomyolyse unter ATV/r und Pravastatin 80 mg (Dosis off label). Sie entwickelte sich nach Umstellung von Pravastatin 40 mg auf 80 mg.^[15]

Rosuvastatin

Laut Fachinformation wird die Kombination von PI/r und Rosuvastatin nicht empfohlen. PI/r können die Rosuvastatinspiegel erheblich erhöhen, obwohl Rosuvastatin nicht über CYP-3A4 abgebaut wird. Der Mechanismus der Interaktion ist unbekannt.^[16] Unter LPV/r 400/100 mg QD + Rosuvastatin an gesunden Probanden stiegen Rosuvastatin-Spiegel 2-fach an.^[17] Bei ATV/r mit einer Einzeldosis Rosuvastatin stieg die AUC von Rosuvastatin um 213% und die C_{max} um 600%. FPV/r beeinflusste die Pharmakokinetik von Rosuvastatin nicht.^[18]

Unter DRV/r (600/100 mg BID) + Rosuvastatin stieg die Rosuvastatin AUC um 48% ↑^[19] und mit TPV/r um 37% an.^[20]

Die Autoren der PK-Studien schlussfolgern, dass eine Dosis von Rosuvastatin 5–10 mg mit Pl/r wahrscheinlich möglich ist. Da es bisher keine größeren Studien gibt, die die Sicherheit dieser Kombination belegen, sollten die Patienten engmaschig monitort werden.

Die Pl/r interagieren nicht mit Ezetimib.

Ob eine Dosiserhöhung für Fibrat unter Pl/r notwendig ist, ist unklar. In einer PK-Studie an gesunden Probanden sanken in Gegenwart von LPV/r die Gemfibrozil-Spiegel um 41 %.^[2]

CCR5-INHIBITOR – KEIN INTERAKTIONSPOTENTIAL

Es werden keine Interaktionen zwischen Maraviroc und Cholesterinsenkeuren beschrieben.

INTEGRASE-HEMMER – MÄSSIGES INTERAKTIONSPOTENTIAL

Raltegravir (RAL) wird mit erhöhten CK-Werten assoziiert. Myopathien und Rhabdomyolyse werden als mögliche Nebenwirkungen von RAL beschrieben. Da das Risiko dieser Nebenwirkung sich addieren kann, ist Vorsicht in der Kombination von RAL mit Statinen und Fibraten geboten.

KOMBINIERTE LIPIDSENKENDE THERAPIE

Ezetimib + Statine

Die Kombination von Fibraten und Statinen zur Senkung der Triglyceridspiegel (TC) erhöht ebenfalls das Risiko einer Rhabdomyolyse.

Alternativ steht Ezetimib (EZB) zur Verfügung, das nicht mit der ART interagiert. Eine PK-Studie vom 4. IAS in Sydney zeigte, dass EZB eine sinnvolle Ergänzung zu einem Statin in einem Pl/r-Regime bei unzureichender Lipid-

senkung sein kann. Pravastatin konnte mit EZB unter LPV/r neben LDL- auch die TC-Konzentrationen senken. Der klinische Stellenwert von EZB ist unklar. Die ART wurde nicht beeinflusst.

Es kam zu keinen Spiegelschwankungen. Die Aussage der Studie ist durch die geringe Patientenzahl von 20 limitiert. Vorsicht ist mit Inegy® geboten. Es ist mit Pl/r kontraindiziert, da es als Kombipräparat Simvastatin enthält.^[9]

Nikotinsäure + Statine

Nikotinsäure wird auch bei kombinierter Dyslipidämie mit Statinen eingesetzt. In dieser Kombination wurden in Einzelfällen über das Auftreten einer Rhabdomyolyse berichtet. Weiter können sich unter Nikotinsäure die Leberwerte erhöhen. Interaktionen mit der ART werden nicht beschrieben.

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

Fettsenker	Studien	Kommentar
Simvastatin	SQV/r: Simvastatin 31,6-fach ↑ ^[5]	Kontraindikation mit Pl/r
Lovastatin	Lovastatin + Cyclosporin: Lovastatin 20-fach ↑ ^[6]	Kontraindikation mit Pl/r
Atorvastatin	LPV/r: Atorvastatin AUC 5,9-fach ↑ ^[2,4] FPV/r: Atorvastatin AUC 253 % ↑ ^[10] TPV/r: Atorvastatin 9-fach ↑ ^[11] DRV/r: Atorvastatin AUC 15 % ↑ ^[12] EFV: Atorvastatin AUC 43 % ↓ ^[3]	PI: Wahrscheinlich möglich. Atorvastatin Startdosis 10 mg NNRTI: Auf Statin-Wirksamkeit achten, evtl. höhere Dosis
Pravastatin	SQV/r: Pravastatin AUC 35 % ↓ ^[5] LPV/r: Pravastatin AUC 30 % ↑ ^[13] DRV/r: 6/14 Probanden: Pravastatin AUC 200 % ↑, bei übrigen Probanden kein Spiegelanstieg ^[14] EFV: Pravastatin 40 % ↓ ^[4]	PI: Statin der Wahl (Ausnahme DRV/r: niedrige Pravastatin Startdosis) ^[15] NNRTI: Auf Statin-Wirksamkeit achten, evtl. höhere Dosis
Fluvastatin	Fluvastatin nur minimal über CYP 3A4	Interaktion unwahrscheinlich
Rosuvastatin	LPV/r: Rosuvastatin AUC 2,1-fach ↑ ^[17] ATV/r: Rosuvastatin AUC 213 % ↑ FPV/r: keine Spiegelveränderung ^[18] DRV/r: Rosuvastatin AUC 48 % ↑ ^[19] TPV/r: Rosuvastatin AUC 37 % ↑, C _{max} 123 % ↑ ^[20]	PI: Fachinfo: Vermeiden. Autoren: Rosuvastatin 10 mg mit ATV/r, FPV/r, DRV/r ^[18] , Rosuvastatin 5 mg mit TPV/r möglich ^[20]
Gemfibrozil	LPV/r: Gemfibrozil AUC 41 % ↓ ^[2]	PI: Auf Fibrat-Wirksamkeit achten, evtl. höhere Dosis

L I T E R A T U R

[1] Clinical Pharmacology Datenbank

[2] Busse K et al. Gemfibrozil concentrations are significantly decreased in the presence of LPV/r. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52: 235-9.

[3] Gerber JG et al. The effect of efavirenz on the pharmacokinetic of simvastatin, atorvastatin and pravastatin: results of AIDS Clinical Trials Group 5108 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:307-12.

[4] Gerber JG et al. Efavirenz is a significant inducer of simvastatin and atorvastatin metabolism: results of ACTG A5108 study. 11th CROI, San Francisco, 2004.

[5] Fichtenbaum et al. Pharmacokinetic interactions between PIs and statins in HIV-seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002; 16: 569-77.

[6] Olbricht C, et al. Accumulation of lovastatin, but not pravastatin, in the blood of cyclosporine-treated kidney graft patients after multiple doses. *Clin Pharmacol Ther.* 1997; 62: 311-21.

[7] Mah Ming JB, Gill MJ. Drug-induced rhabdomyolysis after concomitant use of clarithromycin, atorvastatin, and lopinavir/ritonavir in a patient with HIV. *AIDS Patient Care STDS.* 2003; 17: 207-10.

[8] Castro JG, Gutierrez L. Rhabdomyolysis with acute renal failure probably related to the interaction of atorvastatin and delavirdine. *Am J Med.* 2002; 112: 505.

[9] Fichtenbaum C, Gerber J, Rosenkranz S et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV-seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002; 16: 569-77.

[10] Wire MB et al. The pharmacokinetic interaction of GW 433908 with atorvastatin and 908/ritonavir with atorvastatin. Abstract A-1622, 43rd ICAAC, Chicago, 2003.

[11] Pharm PA et al. Differential effects of Tipranavir plus Ritonavir on Atorvastatin or Rosuvastatin pharmacokinetics in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4385-92.

[12] Dubé MP et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy. Recommendations of the Adult ACTG Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1216-24.

[13] Carr A et al. Concomitant administration of ABT-378/ritonavir results in a clinically important pharmacokinetic interaction with atorvastatin but not pravastatin. Abstract 1644, 40th ICAAC, Toronto 2000: 334.

[14] Sekar V et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction between Prezista and pravastatin. 8th International Workshop on Clinical Pharmacol of HIV Ther, 16-18.4.2007, Budapest.

[15] Mikhail N et al. Rhabdomyolysis in an HIV-infected patient on anti-retroviral therapy precipitated by high-dose pravastatin. *Curr Drug Saf.* 2009; 4: 121-2.

[16] Fachinformation Crestor®.

[17] Kiser JJ et al. Drug interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 15: 570-8.

[18] Busti AJ et al. Effects of atazanavir/ritonavir or fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008; 51: 605-10.

[19] Fichtenbaum C et al. Darunavir/Ritonavir increases Rosuvastatin concentrations but does not alter lipid-lowering effect in healthy volunteers. Abstract WEPE0101, XVIII International AIDS Conference, 18.-23.7.2010, Wien.

[20] Pham PA et al. Differential effects of tipranavir plus ritonavir on atorvastatin or rosuvastatin pharmacokinetics in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4385-92.



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

