

5th IAS Conference in the HIV Pathogenesis Treatment and Prevention Kapstadt, Südafrika, 19.–22. 8. 2009

INTEGRASE-HEMMER: RALTEGRAVIR

Auch auf diesem Kongress wurden wieder verschiedene Studien zur Kombinationstherapie mit Raltegravir (RAL) vorgestellt. Bisher sind folgende nukleosidfreie Therapieregime untersucht worden: Darunavir (DRV/r) + RAL, Atazanavir (ATV) + RAL, Lopinavir (LPV/r) + RAL und Tipranavir (TPV/r) + RAL.

Erniedrigte Darunavir-Spiegel unter Raltegravir

Nachdem bei gesunden Probanden in der Kombination von Darunavir (DRV/r) + Raltegravir (RAL) Hautausschläge festgestellt wurden, untersuchten Garvey et al. diese Kombination bei 14 HIV-pos. Patienten unter einer stabilen ART mit einer Viruslast < 50 c/ml. In Phase I bekamen die Patienten Tenofovir/Emtricitabin (TDF/ETC) und DRV/r 800/100 mg QD. In Phase II wurde RAL 400 mg BID hinzugefügt und in der Phase III TDF/ETC abgesetzt. Die PK-Messungen fanden im steady-state statt.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Phase I und Phase II beobachtet. In der Phase III ohne den Nukleosid-Backbone reduzierten sich die C_{trough} -Werte von DRV um 37%. Bei 4 Patienten lag die C_{trough} von DRV unter 550 ng/ml. Bei RTV und RAL wurden keine Spiegeländerungen beobachtet. Der Spiegelabfall von DRV ist von klinischer Signifikanz.^[1]

Raltegravir-Dosis in Kombination mit ungeboostertem Atazanavir

Es gibt verschiedene Interaktionsstudien zu RAL und ungeboostertem Atazanavir (ATV). Bislang wurde festgestellt, dass die RAL-Spiegel bei der üblichen 2 x täglichen Einnahme unter ATV stark erhöht sind. Deshalb wurde in dieser Studie eine 1 x tägliche Einnahme getestet. 19 HIV-negative Probanden erhielten RAL 400 mg BID (Arm A). Nach einer 48-stündigen Wash-Out Phase wurde die RAL-Dosis auf 400 mg QD reduziert und ATV 400 mg QD hinzugefügt (Arm B).

Im Arm A (ohne ATV) lag RAL- C_{max} bei 1.016 ng/ml, C_{12h} bei 40 ng/ml und AUC_{12h} bei 3.934 ng/ml*h. Der durch ATV gehemmte Metabolismus von RAL erhöhte die RAL-Spiegel bei einer 1 x täglichen Einnahme nicht signifikant (RAL- C_{max} : 1.402 ng/ml, C_{24h} : 13 ng/ml und AUC_{24h} : 5541 ng/ml*h). Das PK-Profil von RAL 400 mg BID variierte sehr stark. Zwei Patienten entwickelten einen Ausschlag Grad 1–2.

Die wichtige Fragestellung nach ausreichenden ATV-Spiegeln in einem ungeboosterten NUC-freiem ATV-Regime wurde nicht beantwortet.^[2]

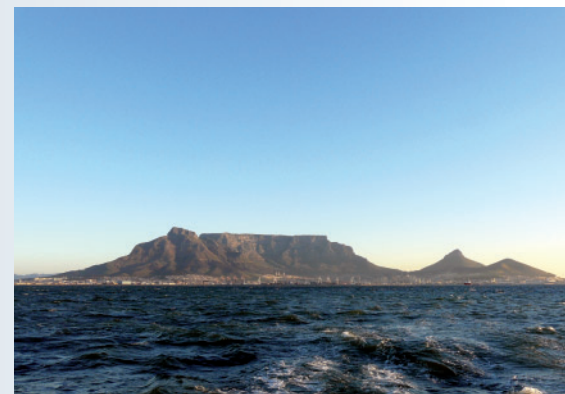
INTERAKTIONEN MIT MARAVIROC

Einzeldosis von Vardenafil unter Maraviroc möglich

Maraviroc (MVC)-Dosen von mehr als 600 mg werden mit einem erhöhten Risiko einer posturalen Hypotension assoziiert. Vourvahis M et al. untersuchten den möglichen hämodynamisch additiven Effekt von Vardenafil. In einer Cross-Over Studie nahmen 18 gesunde Probanden mindestens 3 Tage MVC 300 mg BID ein, bevor sie eine zusätzliche Einzeldosis Vardenafil 20 mg oder Placebo verabreicht bekamen.

Beim Messen des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks im Liegen und Stehen wurden keine signifikanten Unterschiede gemessen. Kein Patient zeigte im gesamten Zeitraum Anzeichen einer posturalen Hypotension. Zwei Patienten beschrieben Schwindel. In der Kombination MVC + Vardenafil wurden mehr Nebenwirkungen beobachtet als unter MVC allein. Keine Nebenwirkung war unerwartet oder schwerwiegend.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass im steady-state von MVC eine Einzeldosis Vardenafil keine signifikant sich addierende Hypotension hervorruft.^[3]



Kapstadt, Südafrika, (Fotografarin: B. König)

LANGZEITNEBENWIRKUNGEN

Vitamin D Mangel unter Efavirenz

Einige Studien beschreiben einen Vitamin D Mangel bei HIV-Patienten. Andere Studien vermuten, dass spezielle antiretrovirale Medikamentengruppen das zirkulierende 25(OH) Vitamin D im Serum senken können. Der Vitamin D Status ist für den Knochenstoffwechsel wichtig. Welz T et al. untersuchten in einer britischen Kohorte den Zusammenhang zwischen demographischen Faktoren bzw. ART und einem Vitamin D Mangel. In der Studie wurden 1.041 Patienten auf einen Vitamin D Mangel hin untersucht. Der Mangel wurde definiert als ein 25(OH) Vitamin D Spiegel < 10 ug/l und einer Erhöhung der Alkalischen Phosphatase (AP).

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 40 Jahren, 59,4% der Patienten waren Männer, 35% Weiße, 58% Schwarze. Die mittlere CD4-Zellzahl lag bei 452 c/μl. Die mittleren 25(OH) Vitamin D Spiegel wurden mit 13,3 ug/l gemessen.

91,2% der Patienten hatten subnormale 25(OH) Vitamin D Spiegel < 30 ug/l, 72,9% zeigten einen Mangel von < 20 ug/l und 34,2% einen schweren Mangel von < 10 ug/l.

Bei 6,4 % der Patienten konnten keine Vitamin D-Spiegel nachgewiesen werden. Die Faktoren, die mit einem niedrigen 25(OH) Vitamin D-Spiegel assoziiert wurden, waren Afrikaner, die Jahreszeit Winter und eine Efavirenz (EFV)-Therapie. Patienten mit Tenofovir (TDF) wiesen signifikant höhere AP-Spiegel bei einer normalen gGT auf als Patienten mit anderen Therapieregimen.

Der Vitamin D Mangel war in der Kohorte allumfassend. EFV wurde mit erniedrigten 25(OH) Vitamin D Spiegel und TDF mit einem höheren AP assoziiert. Weitere Studien werden benötigt, um den potentiellen Mechanismus zu finden und die klinische Relevanz der Wechselwirkung zwischen der ART, Vitamin D und den Knochen herauszufinden.^[4]

GENETISCHE POLYMORPHISMEN

Dosisanpassung von Efavirenz zur Vermeidung von Nebenwirkungen

EFV wird über das Isoenzym CYP-2B6 abgebaut, das bei den Patienten genetisch variiert. Durch die dadurch bedingte unterschiedliche Enzymkonzentration kann es zu stark schwankenden Spiegel kommen.

Calmy A et al. diskutieren eine individuelle Dosisanpassung von EFV, um neuropsychiatrische Symptome zu reduzieren. In einer Schweizer Kohorte wurde bei Patienten, deren EFV-C_{trough}-Konzentration oberhalb des Perzentilwertes P75=4.000 µg/l lag, unter Anwendung des vereinfachten Bayes-Algorithmus eine EFV-Dosisreduktion vorgenommen. Ziel dieser Dosisanpassung ist das Erreichen des therapeutisch empfohlenen Konzentrationsbereiches von 1.000–4.000 µg/l.

Es wurden 15 Patienten eingeschleust, die den P75-Wert (4.000 µg/l) überschritten und eine Viruslast <40 c/ml aufwiesen. Die EFV-Konzentration lag im Median bei 8.409 µg/l (6.610–10.370 µg/l).

33 % der Patienten hatten eine EFV-Konzentration zwischen den Perzentilen P75 und P95 und wurden auf EFV 400 mg QD eingestellt. 67 % der Patienten wiesen eine EFV-Konzentration oberhalb des P95-Wertes auf und wurden auf EFV 200 mg QD reduziert.

Zu Monat 3 hatten 10 Patienten den Dosisreduktions-Zyklus beendet und erreichten die angestrebte EFV-Konzentration zwischen 1.000 und 4.000 µg/l (Median: 2.856 µg/l [2.192–3.157 µg/l]). Nach 24 Wochen hatten 6 Patienten eine stabile EFV-Konzentration mit Median: 2.890 µg/l (2.576–3.199 µg/l). Bei allen Patienten blieb die Viruslast in den Monaten 3 und 6 unterhalb der Nachweisgrenze bei einer Compliance von 98 %. Über die Reduktion möglicher Nebenwirkungen wird leider nichts berichtet.^[5]

AKTUELLES

zum Interaktionspotential der antiviralen Medikamente zur Behandlung von HIV und der Schweinegrippe (A/H1N1).

Es gibt keine Interaktionsstudien zur Kombination der HAART mit Oseltamivir bzw. Zanamivir. Daher kann nur auf theoretische Überlegungen bezüglich der Abbauege der Medikamente zurückgegriffen werden. Die

Wirkstoffe Oseltamivir und Zanamivir werden nicht über die Leber abgebaut. Deshalb sind Interaktionen aus dieser Sicht eher unwahrscheinlich.

Interaktionspotential Oseltamivir

Bei der Kombination von Oseltamivir mit Protease Hemmern sollte aber auf neurotoxische Reaktionen geachtet werden. Im Gehirn können die Proteasehemmer das Transportermolekül P-Glykoprotein, das die Grippemedikamente aus den Zellen wieder hinausschleust, hemmen. Oseltamivir kann somit theoretisch im Gehirn akkumulieren und dort neurotoxische Nebenwirkungen hervorrufen. Bei gleichzeitiger Einnahme von NRTIs wie z. B. Tenofovir, Lamivudin und Emtricitabin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können die Oseltamivir-Spiegel theoretisch ansteigen und vermehrt Nebenwirkungen auslösen.^[6,7,8]

Interaktionspotential Zanamivir

Zanamivir besitzt ein sehr niedriges Interaktionspotential. Daher sind keine relevanten Interaktionen mit der HAART zu erwarten.^[6,9]

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

Übersicht:

Interaktionen zwischen Zanamivir / Oseltamivir und der ART

ART	Zanamivir	Oseltamivir
Protease Hemmer		
ATV/r, DRV/r, FPV/r, IDV/r LPV/r, SQV/r, TPV/r	✓	Evtl. vermehrtes Risiko einer Neurotoxizität
NNRTIs		
EFV, NVP, ETR	✓	✓
NRTIs		
TDF, 3TC, FTC	✓	Vorsicht bei eingeschränkter Nierenfunktion
ABC, AZT, D-Drugs	✓	✓
Andere		
RAL, MVC	✓	✓

L I T E R A T U R

[1] Garvey L et al. The effects of an integrase inhibitor containing and nucleoside analogue sparing antiretroviral regimen on the pharmacokinetic profile of darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily, in HIV-1 infected subjects. Abstract LBPEB08.

[2] Neely M et al. Pharmacokinetics of once daily raltegravir and atazanavir in healthy volunteers. Abstract WEPEB254.

[3] Vourvahis M et al. Hemodynamic effects of single-dose vardenafil in subjects receiving maraviroc. Abstract WEPEB255.

[4] Welz T et al. Efavirenz use is associated with severe Vitamin D deficiency in a large, ethnically diverse urban UK HIV cohort. Abstract TUPEB186.

[5] Calmy A et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) enables efavirenz dose reduction in virologically-controlled patients. Abstract CDB076.

[6] www.hiv-druginteractions.org

[7] Ose A et al. P-glycoprotein restricts the penetration of oseltamivir across the blood-brain barrier. Drug Metab Dispos. 2008 Feb; 36:427-34.

[8] Morimoto K et al. Oseltamivir (Tamiflu) efflux transport at the blood-brain barrier via P-glycoprotein. Drug Metab Dispos. 2008 Jan; 36: 6-9.

[9] Daniel MJ et al. The low potential for drug interactions with zanamivir. Clin Pharmacokinet. 1999; 36: 41-50.



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

