

17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) in Boston 27.2.–3.3.2011

NEUE ARZNEISTOFFE

Interaktionspotential Telaprevir mit HIV-Proteasehemmer bzw. Efavirenz

Telaprevir (TVR) wird wie die HIV-Proteasehemmer (PIs) über das Isoenzym CYP 3A4 abgebaut und kann dieses Enzym hemmen. Doch es unterscheidet sich in seinem Interaktionsprofil von den HIV-PIs. An 20 gesunden Probanden wurde das TVR-Interaktionspotential mit der ART untersucht. Dafür wurde TVR 750 mg alle 8 h (TID) über 10 Tage alleine gegeben und nach einer „washout Phase“ mit Atazanavir (ATV/r) 300/100 mg QD, Darunavir (DRV/r) 600/100 mg BID, Fosamprenavir (FPV/r) 700/100 mg BID oder Lopinavir (LPV/r) 400/100 mg BID über 20 Tage kombiniert.

Eine zweite Studie testete verschiedene TVR-Dosen mit Efavirenz (EFV)/ Tenofovir (TDF). Zunächst wurde TVR 750 mg TID allein mit der Kombination EFV/TDF 600/300 mg QD und TVR 750 mg TID verglichen. Anschließend erhielten Probanden TVR 1125 mg TID oder TVR 1500 mg alle 12 h (bid) in Kombination mit EFV/TDF QD. TVR wurde mit der Nahrung, EFV/TDF morgens auf nüchternen Magen eingenommen.

Anders als erwartet sank die Telaprevir (TVR)-AUC um 35 % unter DRV/r, 32 % unter FPV/r und die AUC der PIs: FPV (-47 %) und DRV (-40 %). Anders verhielten sich LPV/r und ATV. Zwar sanken die TVR-Spiegel auch unter LPV/r auf 54 % ab, die LPV-Spiegel blieben aber unverändert. Somit könnte die Kombination nach Dosisanpassung von TVR möglich und für LPV/r sicher sein. Dosisfindungsstudien für TVR unter LPV/r fehlen. Geringere Spiegelschwankungen wurden unter ATV/r (AUC TVR -20 %, AUC ATV + 17 %) festgestellt. Hier muss die TVR-Dosis nicht angepasst werden. Interaktionen zwischen TVR und EFV können durch eine erhöhte TVR Dosis von 1125 mg TID ausgeglichen werden.^[1]

Ritonavir als Booster für Telaprevir nicht geeignet

Da Telaprevir (TVR) wie die HIV-PIs ein Substrat und ein Inhibitor des Isoenzym CYP 3A4 ist, liegt es nahe, das Dosisintervall von TRV durch eine Mini Dosis Ritonavir (RTV) auf ein zweimal tägliches Regime zu reduzieren. Die PK-Parameter von TVR 750 mg TID wurden mit TVR/r 250/100 mg BID und mit 750/100 mg BID verglichen. Die TVR-Spiegel lagen unter RTV 59–74 % bzw. 15–32 % niedriger als für TVR alleine. Wie es sich bereits in der PK-Studie mit den HIV-PIs abzeichnete, ist damit das Boostern von TVR mit RTV nicht sinnvoll.^[2]

Metabolismus und Interaktionen: Boceprevir

Um den Metabolismus bzw. die Elimination von Boceprevir (BOC) zu verfolgen, wurden in Phase 1 Medikamente, die Hepatitis C-Patienten häufig parallel einnehmen, mit BOC an gesunden Probanden getestet. Boceprevir ist ein Substrat und ein selektiver Inhibitor des Isoenzym CYP3A4/5 sowie des P-Glycoproteins und ein Substrat der Aldo-Ketoreduktase. Anscheinend spielen auch hier noch andere Mechanismen eine Rolle.

Die Boceprevir-Spiegel wurden weder von CYP 3A4-Inhibitoren wie Ritonavir (-19 %) und Clarithromycin (+21 %), noch von Peginterferon (PEG) alpha-2b und Tenofovir beeinflusst. Eine orale Kontrazeption scheint möglich, da die Ethinylestradiol AUC nur leicht um 24 % sank und die Drospirenon (DRSP)-Spiegel unverändert blieben. Auf Nebenwirkungen dieser „Pille“ sollte geachtet werden, weil die DSP AUC sowie C_{max} um 99 % bzw. 57 % ansteigen.

EFV erniedrigte die BOC C_{min} um 44 % und BOC erhöhte EFV AUC und C_{max} leicht um 20 % bzw. 11 %.

Ketoconazol erhöhte die BOC-AUC um 131 %. Die parallele Applikation von Diflunisal und Ibuprofen (Aldo-Keto-Reduktase-Inhibitoren) zeigte wenig Einfluss auf die steady-state Konzentration von BOC.



Skyline Boston

Eine klinisch relevante Interaktion wurde bei Midazolam (MDZ) und BOC gefunden. Im steady-state erhöhte sich die MDZ C_{max} um 177 % und die AUC um 430 %. Das Interaktionsprofil von BOC scheint sich damit wie auch bei TVR von dem eines HIV-PIs zu unterscheiden und muss detailliert untersucht werden.^[3]

INTERAKTIONEN: BEGLEITMEDIKATION

Induzierender Effekt der Antiepileptika

Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital sind starke CYP 3A4 Induktoren, die theoretisch die Plasmaspiegel der PIs und NNRTIs senken können. Es gibt zu diesen Kombinationen nur wenige PK-Studien. In einer US Military HIV Natural History Studie wurde die Häufigkeit des Auftretens eines virologischen Versagens bei 28 Patienten mit einer ART und enzyminduzierenden Antiepileptika mit 85 Patienten unter einer ART und den neuen Antiepileptika Lamotrigin, Levetiracetam, Pregabalin, Gabapentin verglichen. Die Patienten sollten mindestens sechs Monate lang eine ART bekommen, die sich mindestens 28 Tage lang mit einer Antiepileptika-Therapie überlappt. Ein virologisches Versagen wurde definiert als das Auftreten von zwei aufeinander folgenden Viruslastwerten über 400 c/ml. 59 % der Patienten mit enzyminduzierenden Antiepileptika zeigten ein virologisches Versagen im Vergleich zu 27 % der HIV-Patienten mit neueren Antiepileptika. Auch die durchschnittliche Viruslast lag in der Patientengruppe mit den enzyminduzierenden Antiepileptika höher. Aufgrund dieser Ergebnisse sollten die enzyminduzierenden Antiepileptika zusammen mit einer ART vermieden werden.^[4]

Raltegravir und Immunsuppressiva

In einer prospektiven Studie wurde das Interaktionspotential von Tacrolimus, Cyclosporin und Mycophenolsäure an 15 transplantierten Patienten mit Raltegravir (RAL) und ABC/3TC oder TDF/FTC getestet. Die Kombinationen waren effektiv und sicher und erlaubten eine Standardisierung der Cyclosporin- und Tacrolimus-Dosen. Mit Mycophenolsäure wurden keine Interaktionen mit RAL gemessen.^[9]

KOMBINATIONSMÖGLICHKEITEN MIT RALTEGRAVIR

RTV-frei:

Raltegravir/Atazanavir Once daily

In der QDMRK-Studie ist Raltegravir (RAL) einmal täglich dem zweimal täglichen Regime unterlegen gewesen. Im Vergleich zur zweimal täglichen Gabe kam es signifikant häufiger zum virologischen Versagen mit entsprechenden Resistenzmutationen.^[6] In dieser Studie wurde untersucht, ob ATV als Booster für RAL sinnvoll ist, denn ATV hemmt das Enzym UGT1A1, über das RAL abgebaut wird. RAL wird damit theoretisch langsamer metabolisiert und die RAL-Spiegel können ansteigen. Für die Studie wurden die PK-Daten der Kombination RAL 800 mg QD und dem ungeboosterten ATV 600 mg QD mit RAL 400 mg BID bei 17 HIV-positiven Patienten verglichen. Die RAL AUC 24 h aus dem QD-Regime lag um 82 % höher als die RAL AUC 12 h aus dem BID-Regime. Nach Halbierung der RAL AUC 24 h befand sich die AUC immer noch in dem Bereich von RAL 400 mg BID. Bei allen Patienten blieb die Viruslast unter der Nachweisgrenze. Das Regime wurde gut toleriert. Bei Patienten, die vorher mit ATV/r behandelt wurden, sank das Bilirubin von 49 µM auf 24 µM. Bei therapie-naiven Patienten stiegen die Bilirubin-Spiegel von 10 µM auf 13 µM. Ob die genetische Barriere dieses Therapie-regimes ausreichend ist und die Messmethode von RAL sinnvoll, muss diskutiert werden.^[7]

Raltegravir und Darunavir

Anderson et al. hatten auf dem ICAAC 2008 über Hautausschläge unter der Kombination von RAL und Darunavir (DRV/r) berichtet.^[8] Jackson et al haben die Pharmakokinetik im Plasma und die interzelluläre Pharmakokinetik von RAL (400 mg BID und 800 mg QD) und DRV (800/100 mg QD) an 24 HIV-positiven Patienten untersucht. Es konnten keine Hinweise auf eine Interaktion gefunden werden.^[9]

ALTER

Nicht HIV-assozierte Begleiterkrankungen

Um eine Positivliste für Begleitmedikamente für die HIV-Therapie zusammenzustellen und ggf. die Leitlinien der Begleiterkrankungen bezüglich Interaktionen mit der ART zu modifizieren, ist es sinnvoll, die häufigsten Begleiterkrankungen bei HIV-Patienten über 50 Jahre zu ermitteln. In der Schweizer Kohorte wurde die Häufigkeit von klinischen Events/1000 Personenjahren in dem Zeitraum vom 1.10.2008 bis 31.3.2010 analysiert. Von den 8.105 Patienten waren 26 % der Patienten bereits über 50 Jahre und 5 % über 65 Jahre. In dem Untersuchungszeitraum wurden 512 klinische Events gefunden, 69 % der Patienten über 50 Jahre nahmen Begleitmedikamente zu ihrer ART. Die dazugehörigen Erkrankungen waren Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Osteoporose und nicht AIDS-definierte Malignome.^[10]

PHARMAKOGENETIK

Ribavirin induzierte Anämie genetisch bedingt?

Die Ribavirin (RBV) induzierte hämolytische Anämie, die sich typischerweise innerhalb der ersten zwölf Wochen der Behandlung manifestiert, kann zu einer Dosisreduktion oder sogar einer Therapieunterbrechung führen. Das ITPA-Gen kodiert ein Enzym, das den Stoffwechsel von Inosinribosephosphat in den Zellen katalysiert. Die Struktur des ITPA-Haplotyps weist 2 SNPs auf, rs1127354 und rs7270101, die über eine niedrige Enzymaktivität von ITPA entscheiden und mit einer verminderten RBV-Toxizität einhergehen.

In einer prospektiven Studie wurden die zwei SNPs in der HIV/HCV ko-infizierten Population untersucht und die Korrelation der ITPA-Allel-Prävalenz mit den Veränderungen des Hämoglobinspiegels innerhalb der ersten zwölf Wochen nach Therapiebeginn errechnet.

Die Verteilung der 2 SNP-Allele sah wie folgt aus:

1) rs7270101:
AA 72,8 %, AC 2,8 %, CC 2,4 %

2) rs1127354:
AA 0,3 %, CA 14,4 %, CC 84,9 %

Ein durchschnittlicher Abfall von Hämoglobin um 2,3 und 3,5 g/l wurde für die Träger von CA und CC des SNPs rs1127354 errechnet. Für die AA- und AC-Träger des SNPs rs7270101 betragen diese Werte 3,6 bzw. 2,7 g/l.

Von 50 Patienten benötigten 15 Erythropoetin (EPO), um die Hämoglobinspiegel zu erhöhen. Alle diese Patienten waren Träger von CC rs1127354. Mit anderen Worten bedeutet dies, dass 36 % der Träger von CC rs1127354 EPO benötigten, im Gegensatz zu 0 % der Träger von CA rs1127354.

Fazit: Die genetische Variation von ITPA beeinflusst das Niveau der RBV-Toxizität in HIV/HCV ko-infizierten Patienten. Nur 15 % der HIV/HCV ko-infizierten Patienten tragen protektive Allele. Der Abfall des Hämoglobinspiegels ist in Trägern von CA rs1127354 signifikant niedriger als bei Trägern von CC. EPO oder Transfusionen werden nur für die Träger von CC rs1127354 benötigt.^[11]

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

LITERATUR

[1] Van Heeswijk R et al. Pharmacokinetic interactions between ARV agents and the investigational HCV protease inhibitor TVR in healthy volunteers. [Abstract 119]

[2] Garg V et al. Low-dose RTV and the Pharmacokinetics of the Investigational HCV Protease Inhibitor TVR in Healthy Volunteers. [Abstract 629]

[3] Kasserra C et al. Clinical pharmacology of BOC: metabolism, excretion and drug-drug interactions. [Abstract 118]

[4] Okulicz J et al. Co-administered HAART and CYP450 EI-AED: Implication for HIV/Epilepsy Treatment in Resource-limited Settings. [Abstract 646]

[5] Miro J et al. Combination of RAL +3TC or FTC + ABV or TDF is Safe, Effective and Prevents Pharmacokinetic Interactions with Immunosuppressive Drugs in HIV-1-infected Solid Organ Transplant Recipients.

[6] Eron J et al. QDMRK, a phase III study of the safety and efficacy of once daily vs twice daily RAL in combination therapy for treatment-naive HIV-infected patients. CROI 2011 Boston. [Abstract 150LB]

[7] Jansen A et al. Pharmacokinetics of Once-daily RAL/ATV in HIV-1-infected Patients. [Abstract 634]

[8] Anderson et al. Pharmacokinetic Evaluation of Darinavir/Ritonavir and Raltegravir in Healthy Volunteers. 48 th ICAAC 2008, Washington. [Abstract 962]

[9] Jackson A. et al. Intracellular Pharmacokinetics and Drug Interaction between DRV/r once daily and RAL once and twice daily in HIV-infected individuals. [Abstract 638]

[10] Hasse B et al. Aging and Non-HIV-associated Co-morbidity in HIV+ Persons: The SHCS. [Abstract 792]

[11] Guardiola J et al. ITPA Polymorphism Gene Variants Protect against RBV-induced Anemia in HIV / HCV Patients Treated for Chronic Hepatitis C. [Abstract 480]



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

