

der Interaktions-Hotline

Newsletter zur 10th European AIDS Conference in Dublin, 2005

Themen	Studienlage und Kommentare
Doppel-PI-Regime: ATV mit PIs	<p>Kaletra® 400/100 BID + Reyataz® 300: In der Studie von Colombo et al. [1] wurde entweder LPV zu einem stabilen ATV-Regime (n=6) oder ATV zu einem stabilen LPV-Regime (n=7) gegeben. LPV/r beeinflusste die ATV-Spiegel nicht, allerdings sanken die LPV-Spiegel unter ATV. Der Abfall der AUC, Cmax und Cthrough war klinisch nicht signifikant. Unklar ist der große Unterschied zwischen dem Abfall von Cthrough um 16% und der Cmin um 35%. Die LPV-Spiegel lagen jedoch im therapeutischen Bereich. Hentig et al. [2] beobachteten dagegen einen leichten Abfall der ATV-Spiegel unter LPV. Die klinische Relevanz bleibt unklar, zumal die minimale effektive Konzentration von ATV nicht unterschritten wurde. Aufgrund der erniedrigten ATV-Spiegel wurde ein TDM für diese Kombination empfohlen.</p> <p>Telzir®/Norvir® 700/100 BID + Reyataz® 300 QD: In einer randomisierten cross-over Studie an Gesunden mit Kontrollgruppe des jeweiligen geboosterten Proteasehemmers veränderten sich die APV-Spiegel nicht. Es wurde jedoch ein moderater Abfall der ATV-Konzentration festgestellt [3]. Da von Hentig et al. [2] einen signifikanten Abfall der ATV-Spiegel beobachteten, sollte diese Kombination weiterhin untersucht werden.</p> <p>Invirase® 1000 BID + Reyataz® 300 QD + Norvir® 100 QD: Unter SQV stiegen die ATV-Spiegel leicht an (1,16-fach). Da ATV in dieser Kombination als zweiter Booster fungiert, ist eine einmal tägliche RTV-Dosis möglich.[2]</p>
Metabolismus	<p>Kaletra® – Inhibitor von CYP 2D6? Unter LPV/r können laut Wyen et al erhöhte Spiegel der CYP2D6-Substrate (z.B. Antidepressiva, Neuroleptika) auftreten. 30 therapienaiven Patienten wurde ein Cocktail von CYP2D6-Substraten vor und 14 Tage nach dem Beginn einer LPV/r-basierten HAART gegeben. Die Konzentration der CYP2D6-Substrate wurde 12 h nach der Gabe gemessen, LPV und RTV-Spiegel im steady-state [4]. Die klinische Relevanz dieses inhibitorischen Effektes wird von Bertz et al. bezweifelt [5]. In der Fachinformation wird dieser Effekt nicht beschrieben.</p>
NUK-freie Regime	<p>Kaletra® Tabletten (neue Formulierung) in Kombination mit Sustiva®: 23 gesunde Probanden erhielten für 14 Tage LPV/r 400/100 Kapseln (alte Formulierung) BID und anschließend für 11 Tage die neue Formulierung LPV/r 600/150 Tabletten BID, zusammen mit EFV. Die LPV- und die RTV-Spiegel als Tabletten stiegen unter EFV um 36%, Cmax um 78%. 17% der Probanden klagten über Durchfälle im Vergleich zu 36-69% derer, die Kapseln einnahmen. Generell wurde das Regime gut toleriert. Die leicht erhöhten LPV-Spiegel könnten evtl. durch den induktiven Effekt von EFV, der sich in 1-2 Wochen nach Therapiebeginn einstellt, kompensiert werden [6]. Laut US-Empfehlungen ist bei therapienaiven Patienten in der Kombination mit EFV keine Erhöhung der LPV/r-Dosis notwendig.</p> <p>Fallbericht eines Patienten mit Niereninsuffizienz: Die Wirksamkeit einer NRTI-freien Kombination aus NVP und LPV konnte bei einem Patienten mit Niereninsuffizienz unter Hämodialyse gezeigt werden. Es wurden weder NVP noch LPV-Konzentrationen im Dialysat gefunden. Mittels TDMs konnte die Dosis angepaßt werden [7].</p>
Tuberkulose	<p>Sustiva® 600 QD oder Sustiva® 800 QD + Rifampicin: Für Thailänder mit einem Körpergewicht um die 50 kg schien in dieser Studie EFV 600 QD ausreichend zu sein. Die Daten sind nicht auf andere Populationen mit höherem Körpergewicht übertragbar [8].</p>

Säureblocker und ART	<p>Säureblocker-Einnahme (Protonenpumpenhemmer (PPIs), H2-Antagonisten, Antacida) in Europa:</p> <p>Viele HIV-Patienten nehmen neben der ART Säureblocker ein: in Madrid jeder 3. HIV-Patient [9] und in Norddeutschland sogar 43% zum Umfragezeitpunkt. Die Hälfte davon erhielten einen PPI. Bei 77% wurde der Säureblocker vom Arzt rezeptiert. 44% nahmen Säureblocker bereits länger als 1 Jahr ein [10]. Aus London wurde berichtet, dass Patienten schlecht über mögliche Interaktionen zwischen ART und Säureblockern informiert seien. Die Ärzte würden nicht ausreichend über die Beschwerden ihrer Patienten sowie über die Einnahme von freiverkäuflichen Arzneimitteln informiert sein. Der Gebrauch sei unabhängig von der Art der ART [11]. Die Einnahme von Säureblockern lag in einem New Yorker Krankenhaus höher (51%) als im ambulanten Bereich (34%) [12].</p> <p>Diskutiert wird weiterhin die klinische Relevanz der Interaktion zwischen PPIs und ATV. Guessant et al. zeigten, dass 10 von 26 Patienten das ATV-Regime weiterhin einnehmen konnten [13]. Unklar bleibt, welche Patienten mit welchem PPI behandelt werden können ohne einen Spiegelabfall von ATV zu erwarten haben.</p> <p>Interaktionen wurden auch zwischen SQV und Omeprazol festgestellt. Die SQV-AUC stieg um 82%. Es wurden aber keine vermehrten Toxizitäten festgestellt. Der Mechanismus ist noch nicht geklärt [14].</p>
TDM	<p>Wann sollte Blut abgenommen werden, um die Kaletra® - AUC zu messen?</p> <p>Da in der klinischen Praxis nur limitierte Blutabnahmen möglich sind, wurde das pharmakokinetische Profil von LPV, das anhand von 7 Werten gemessen wurde, analysiert. Daraus berechnete man als beste Blutabnahme-Strategie drei Konzentrationen aus dem Blut nach 0h, 3h und 6h der letzten Dosis. [15]</p> <p>Welche Patienten benötigen TDM?</p> <p>Ziel dieser Studie war es, Parameter zu finden, die für eine routinemäßige TDM-Bestimmung sprechen. LPV, NVP und EFV-Spiegel wurden bei 144 Patienten gemessen, die mit einem dieser Arzneimittel eine neue Therapie starteten. Alter, Geschlecht, Körpergewicht, ethnische Abstammung, Leberinsuffizienz und max. virologischer Erfolg wurden dokumentiert. Ausgehend von einem therapeutischen Fenster für jeden Arzneistoff wurden in der LPV-Gruppe erhöhte Spiegel bei untergewichtigen Patienten, sowie bei Afrikanern und Patienten mit Leberinsuffizienzen gemessen. Bei EFV wurden Unterschiede bei Patienten mit Leberinsuffizienzen beobachtet, und bei Frauen und Afrikanern signifikant unterschiedliche NVP-Spiegel gemessen [16].</p>

Literatur:

- [1] Colombo S, Buclin T, Franc C et al. In vivo pharmacokinetic interaction study between boosted atazanavir and lopinavir for cellular, total and unbound plasma exposure in HIV infected patients. 10th EACS 2005 Dublin, abstract PE 4.3/12.
- [2] von Hentig N, Carlebach A, Rottmann C et al. Effect of the co-administration of either Saquinavir, Fosamprenavir and Lopinavir on the pharmacokinetic of atazanavir in boosted double protease Inhibitor Therapy Regimes. 10th EACS Dublin 2005 abstract PS 6/6
- [3] Wire MB, Shelton MJ, Lou Y et al. The pharmacokinetic interaction between Fosamprenavir/Ritonavir and Atazanavir in healthy adults subjects (APV 10018). 10th EACS 2005 Dublin, abstract PE 4.3/9
- [4] Wyen C, Jetter A, Fank D et al. CYP2D6 is inhibited by Lopinavir/Ritonavir in HIV-infected patients. 10th EACS 2005 Dublin, abstract PE 4.1/6
- [5] Bertz, R., Foit, C., Chiu, Y.-L. et al. Multiple-Dose Kaletra® (Lopinavir/Ritonavir) does not affect the pharmacokinetics of the CYP2D6 Probe, Desipramine. 9th CROI 2002 Seattle Poster #433-W.
- [6] Klein C, Zhu T, Chiu YL et al. Pharmacokinetic effect of efavirenz on a new tablet formulation of lopinavir/ritonavir. 10th EACS 2005 Dublin, abstract PE 4.3/2.
- [7] Winzer R, Langmann P, Emmert A et al. NUKE free ART in patients during haemodialysis. 10th EACS 2005 Dublin, abstract PE 4.2/4
- [8] Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkestian A et al. Efavirenz 600 mg/day versus Efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with Tuberculosis an receiving Rifampicin: 48 week results. 10th EACS 2005 Dublin, abstract PE 4.3/6.
- [9] Burgos A, Garrido J. Use of acid reducing agents among HIV infected patients receiving antiretrovirals in Spain. 10th EACS 2005 Dublin, abstract PE 4.3/5.
- [10] van Lunzen J, Arasteh K, Schuermann D et al. High proportion of patients taking concomitant protease-inhibitors (PI) containing HAART and gastric pH-modifying agents – the northern German HAART-pH-Blocker-survey. 10th EACS 2005 Dublin, abstract PE 4.3/14.
- [11] Adams C, Balkin A. Proton pump inhibitors (PPIs), antacida and histamine antagonists: What the patients do? 10th EACS 2005 Dublin, abstract PE 4.3/5.
- [12] Fung H, Doan T, Bandres JC. Correlation between the use of acid reducing agents and antiretrovirals in HIV+ individuals in the outpatients and inpatient setting. 10th EACS 2005 Dublin, abstract PE 4.3/11.
- [13] Guessant S, Labiri B, Goldberg F et al. What happen to patients after reporting an interaction between atazanavir and proton pump Inhibitors? 10th EACS Dublin 2005 abstract PE 4.3
- [14] Winston A, Back D, Fletcher C et al. Effect of omeprazol on the pharmacokinetic of saquinavir 500 formulation in healthy male and female volunteers. 10th EACS Dublin 2005 abstract LBPE 4.3/16
- [15] Lopez RM, Pou L, Azuaje C et al. Limited Sampling strategy to estimate the systemic exposure of lopinavir in HIV infected patients. 10th EACS 2005, Dublin, abstract PE 4.1/3
- [16] Le Moal G, Dupuis A, Godet A et al. Which patients categories must benefit from therapeutic drug monitoring? 10th EACS 2005 Dublin, abstract PE 4.2