

Clinical Pharmacology Workshop on HIV-Therapy 2006, Lissabon

Themen	Interaktionsstudien und Kommentare
Doppel-PI-Regime	<p>Atazanavir (ATV) + Lopinavir/r (LPV/r): Keine klinisch relevante Interaktion wurde bei HIV-Patienten mit LPV/r 400/100 BID und ATV 300 QD festgestellt. LPV-Spiegel waren im Vergleich zu LPV alleine nicht unterschiedlich. Die mittlere AUC von ATV lag 38% niedriger als in der historischen Kontrollgruppe aber 33% höher als die mittlere AUC von ATV bei Patienten, die ATV 400 QD einnahmen. Da es sich hier um eine historische Kontrollgruppe handelte, ist die Aussagekraft der Daten weniger stark verglichen mit Studien mit direkter Kontrollgruppe [1].</p> <p>Atazanavir (ATV) + Tipranavir/r (TPV): Wie bei den anderen PIs kommt es auch bei ATV in Gegenwart von TPV zu einem starken Spiegelabfall von ATV. Die Kombination ist nicht zu empfehlen. 14 von 21 Probanden beendeten die Studie mit ATV 300 QD und TPV/r 500/100 BID. Nach der ersten Dosis der Kombination fiel die ATV AUC um 39% und die Cmin um 69%, im steady-state sank die AUC von ATV um 68% und Cmin um 81%. TPV/r zeigte nur bei der Cmin Veränderungen. Ein Anstieg von 59% wurde nach der ersten Dosis, ein Anstieg von 75% im steady-state beobachtet [2].</p> <p>Fosamprenavir (FPV) + Lopinavir/r (LPV/r) Die Kombination dieser beiden PIs ist schwer vorhersehbar und sollte deshalb eher vermieden werden [3].</p>
Interaktionen zwischen ART und der Begleit – medikation	<p>Tipranavir/r (TPV/r) + Methadon Methadon Spiegel sanken signifikant um 53% bei einer Einzelgabe Methadon an 15 Probanden mit TDV/r im steady-state [4].</p> <p>Saquinavir/r (SQV/r) + Benzodiazepine Midazolam ist contraindiziert mit SQV/r, da die Midazolam Spiegel bei gesunden Probanden nach 14 Tagen SQV/r 1000/100 mg und einer einmaligen Midazolam Gabe stark anstiegen (AUC 12,4 fach, Cmax 4,27-fach, HWZ verlängerte sich von 4,43 auf 14,6). Obwohl die Kombination gut vertragen wurde, stellte sich eine verlängerte Sedation ein [5].</p> <p>Lopinavir/r (LPV/r) + Cholesterinsenker Ezetimib Keine Interaktionen findet zwischen LPV/r und Ezetimib statt. Vorsichtig sollte man aber mit dem Kombi – nationspräparat Inegy[®] sein, das zudem Simvastatin enthält und für PI-haltige Regime contraindiziert ist [6].</p> <p>Atazanavir (ATV) + Säureblocker Vergleicht man die Wirkung von ATV und FPV beide once daily gegeben bei HIV-Patienten, so stellt man fest, das im ATV-Arm die Plasmakonzentrationen stärker schwankten. Bei 5 von 19 Patienten sank die AUC und Cmin um 50% bei einer einmaligen Zugabe von Omeprazol. Eine Analyse über den intra-gastrischen pH-Werte vergleichen mit der Bioverfügbarkeit zeigte, dass ATV-Spiegel bei einem pH-Wert von <=4 adäquate waren, bei einem pH-Wert von >4 um das 3-fache sanken. PPIs scheinen somit nicht empfehlenswert zu sein. H2-Blocker sollten im Abstand von 10 Stunden gegeben werden [7,8].</p>
Fusions - hemmer	<p>Tipranavir/r (TPV/r) + Enfuvirtide (T-20) Eine verlängerte HWZ und erhöhte Cmin Werte wurden von TPV und RTV mit T-20 bei 55 Patienten von Gonzalez de Requena et al gemessen [9]. Curran et al fand diese Unterschiede bei 12 Patienten nicht [9a]. Wenn sich diese Interaktion manifestieren sollte, stellt sich die Frage, welcher Mechanismus dahinter steckt.</p>
In den USA zugelassen	<p>Darunavir/r (TMC-114/r) + Efavirenz oder Enfuvirtide (T-20) Keine Klinisch relevante Interaktion mit Efavirenz und Fuzeon[®] [10,11].</p>
Neue Substanzen	<ul style="list-style-type: none"> • TMC-125 verhält sich wie die übrigen NNRTIs und erniedrigt Sildenafil Plasmaspiegel [12]. • Breacanavir/RTV kann höchstwahrscheinlich als Doppel-PI mit LPV/r kombiniert werden [13]. • Bei der Kombination Breacanavir/RTV und ATV wurde ein deutlicher Spiegelanstieg der beteiligten PIs festgestellt [14].
TDM	<p>Intra- / inter- individuelle Variabilität Arzneimittelspiegel eines Patienten (intraindividuelle Variabilität) schwanken bei PIs im Median um 48%. Für den Einsatz von TDM in der klinischen Praxis sind Arzneistoffe mit einer geringen intraindividuellen Variabilität sinnvoll, weil ansonsten bei einem Patienten mit stark unterschiedlichen Spiegeln keine Aussage gemacht werden kann.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei SQV wurden Schwankungen von 59% innerhalb eines Patienten gemessen (22 HIV-Patienten über 5 Tage). Klinische Studien zeigten für SQV eine noch größere Spanne von 75-112% [15]. • Die Spiegelschwankungen der LPV/r Tablette im Vergleich zu der SGC-Formulierung innerhalb eines Patienten und eines Patientenkollektivs sanken (weniger Patienten mit extrem hohen und niedrigen Spiegeln) [16]. • EFV zeigte bei 31 Patienten eine niedrige intraindividuelle Variabilität (31%) in dem gemessenen Patientenkollektiv. Über 36 Monate wurden gleichbleibende Spiegel innerhalb der Patienten gemessen [17].

Literatur:

- [1] Vezina HE et al. Steady-state pharmacokinetic of Lopinavir/Ritonavir coadministered with Atazanavir in HIV infected subjects. Abstract 48.
- [2] Sabo JP et al. The pharmacokinetic interaction between Atazanavir/Ritonavir and steady-state Tipranavir/Ritonavir in healthy volunteers. Abstract 41
- [3] Cruz J et al. Double boosting of protease inhibitors: therapeutic drug monitoring in HIV-positive patients taking simultaneously (fos)amprenavir, lopinavir and ritonavir. Abstract 19.
- [4] Sabo JP et al. Stereoselective pharmacokinetic of Methadone after coadministration steady-state Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg bid in healthy volunteers. Abstract 42
- [5] Hofmann C et al. Effect of saquinavir/ritonavir on CYP-3A4 activity in healthy volunteers using midazolam as a probe. Abstract 47.
- [6] Molto J et al. The effect of ezetimibe on the pharmacokinetic of lopinavir. Abstract 50.
- [7] Lubner A et al. PK of QD FPV/r and ATV/r alone and in combination with 20mg Omeprazol (OMP) in healthy volunteers. Abstract 45
- [8] Eley T et al. Analysis of intra-gastric pH and atazanavir bioavailability in healthy subjects. Abstract 40
- [9] Gonzalez de Requena D et al. Unexpected drug-drug interaction between tipranavir/ritonavir (TPV/RTV) and enfuvirtide (T-20). Abstract 52.
- [9a] Curran A et al. Pharmacokinetic evaluation of the potential interaction between tipranavir and enfuvirtide. Abstract 53.
- [10] Sekar V et al. No clinically significant pharmacokinetic drug-drug interaction is observed between the HIV protease inhibitor TMC 114 and the NNRTI Efavirenz. Abstract 55.
- [11] Sekar V et al. Absence of interaction between the potent HIV protease inhibitor TMC 114 and the fusion inhibitor enfuvirtide in the Power 3 analysis. Abstract 54.
- [12] Schöller-Gyüre M et al. Effect of TMC-125 on Sildenafil pharmacokinetics. Abstract 45
- [13] Ford S et al. Minimal Drug Interaction between Brexnavir/Ritonavir and Lopinavir/Ritonavir. Abstract 51
- [14] Ford S et al. Brexnavir/ritonavir and Atazanavir/Ritonavir increased following repeat co-administration. Abstract 76.
- [15] Dickinson L et al. Intra-patient variability and comparison of saquinavir/ritonavir C_{trough} concentration between HIV-infected individuals and healthy volunteers administered saquinavir mesylate 500 mg film-coated tablets (1000/100 mg BID). Abstract 60.
- [16] Pereira S et al. Does intra-individual variability in efavirenz plasma concentrations for up to 3 years still support TDM? Abstract 12.
- [17] Chiu Y et al. Assessment of pharmacokinetic variability for Lopinavir/ritonavir (LPV/r) tablet and soft-gel capsule (SGE) formulations. Abstract 78_A.

Die Interaktions-Hotline wird unterstützt von

