

der Interaktions-Hotline

8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, November 2006

Themen	Interaktionsstudien und Kommentare
PI + NRTI	Viread[®] 300 mg QD + Telzir[®]/r 700/100 mg BID [1] Die TDF-Spiegel (AUC 15 % ↓, C _{min} 12 % ↓) sinken leicht, die APV-Spiegel (AUC 16 % ↓, C _{max} 4 % ↓) steigen leicht an. Diese Schwankungen scheinen klinisch nicht relevant zu sein.
PI + NNRTI	Reyataz[®] 300/100 mg (7 Patienten) oder 400/100 mg (9 Patienten) + Viramune[®] 200 mg QD [2] Leicht erniedrigte ATV-Spiegel von 340 ng/ml und 520 ng/ml für ATV 300 mg und 400 mg wurden bei dieser Kombination gefunden. Die historische Vergleichsgruppe wies 610 ng/ml bei einer ATV-Dosis von 300/100 mg auf. NVP-Spiegel von 3900 ng/ml bzw. 4000 ng/ml in den beiden Gruppen waren vergleichbar mit dem in der Literatur empfohlenen Spiegel von 3700 ng/ml. Diese Werte sind Anhaltspunkte, haben aber nicht die Aussagekraft einer Studie.
ART + Begleitmedikation	Invirase[®]/r 1000/100 mg BID + Methadon (60-120 mg/Tag) [3] Die AUC von R-Methadon sank um 18 %. Diese Schwankungen scheinen klinisch nicht relevant zu sein.
	Reyataz[®] 300/100mg + Paracetamol 1 g BID [4] Paracetamol allein oder in Kombination mit ATV/r hatte keinen Einfluss auf den Metabolismus der Substanzen bzw. auf die Höhe der Transaminasen.
In den USA zugelassene Substanzen	Prezista[®] 600/100 mg + Methadon [5] 16 HIV-negative Opioid-abhängige Probanden mit stabiler Methadontherapie bekamen für 7 Tage DRV/r 600/100 BID. Sowohl die AUC des aktiven R-Methadons als auch die AUC des S-Isomers sanken um 16 % bzw. 24 %. Da nur bei 4 Patienten Entzugerscheinungen auftraten, ist eine generelle Dosisanpassung von Methadon unter DRV nicht notwendig. Auf klinisch relevante Symptome sollte geachtet werden. Prezista[®] 400/100 BID + Paroxetin 20 mg und Sertralin 50 mg [6] Die Paroxetin-Spiegel sanken um 40 % und die von Sertralin um 50 %. Obwohl keine Korrelation zwischen den Blutspiegeln und der antidepressiven Wirkung vorliegt, sollte auf die Wirkung der SSRIs geachtet und ggf. hochdosiert werden.
Pharmakogenetik	Genetischer Polymorphismus bei der Metabolisierung von Efavirenz über CYP-2D6 [7] Höhere Efavirenz-Spiegel durch einen verlangsamten Abbau über das Isoenzym CYP-2D6 korrelierten mit vermehrten ZNS-Nebenwirkungen. Deshalb ist ein TDM bei relevanten ZNS-Nebenwirkungen sinnvoll. Metabolismus der ART bei eingeschränkter Leberfunktion [8,9] Obwohl bei eingeschränkter Leberfunktion Leberzellen zugrunde gehen, scheint das CYP-3A4 ausreichend in der Leber vorhanden zu sein, so dass Arzneistoffe ohne relevante Einschränkungen abgebaut werden können. In der Fachinformation wird eine Dosisanpassung erst bei schwerer Leberinsuffizienz beschrieben, für TPV bei einer moderaten. In den meisten PIFachinformationen wird eine Reduktion der Ritonavir-Dosis empfohlen. Erhöhte Nelfinavir durch verlangsamten Abbau über CYP-2C19 bei poor Metabolisierern [10] CYP-2C19 unterliegt einem Polymorphismus. Da NLF über dieses Isoenzym abgebaut wird, sind Spiegelschwankungen zu erwarten. Bilirubinspiegel durch Atazanavir in Patienten unterschiedlich hoch [11,12] Bilirubin wird über die UGT-1A1 abgebaut; das verantwortliche Gen besitzt vier unterschiedliche Haplotypen, die eine unterschiedlich starke Glucuronidierung auslösen. Durch eine Haplotyp-Bestimmung können Patienten, die durch ihre genetische Disposition Bilirubin langsamer abbauen, herausgefunden werden. So wird die mit der Gilbert's Disease assoziierte Gelbsucht mit einem spezifischen Bilirubin UGT Gen in Zusammenhang gebracht. EFV induziert dagegen die UGT-1A1 und senkt die Bilirubinspiegel. Schwangerschaft: Kaletra[®] Spiegel sinken [13] Von 26 Schwangeren zeigten 4 subtherapeutische LPV-Spiegel (15,4 %).

Literatur

- [1] Lubner A, et al. Steady-state pharmacokinetics of TDF and FPV after once daily TDF with unboosted or ritonavir boosted BIB FPV in healthy volunteers. 8th Inter Congress on Drug Ther in HIV Inf, Glasgow, 2006.
- [2] Kurowski M, et al. Plasma concentration of atazanavir in HIV Patients treated with regimens including nevirapine. 8th Inter Congress on Drug Ther in HIV Inf, Glasgow, 2006.
- [3] Jamois C, et al. Effect of boosted SQV on the pharmacokinetics and pharmacodynamic of racemic. Methadone in opiate-dependent patients on stable methadone maintenance therapy. 8th Inter Congress on Drug Ther in HIV Inf, Glasgow, 2006.
- [4] Eley T, et al. Acetaminophen pharmacokinetics and hepatic transaminases are unaffected on atazanavir/ritonavir co-administration. 8th Inter Congress on Drug Ther in HIV Inf, Glasgow, 2006.
- [5] Sekar V, et al. Pharmacokinetic interaction between darunavir, a new protease inhibitor, and methadone. 8th Inter Congress on Drug Ther in HIV Inf, Glasgow, 2006.
- [6] Sekar V, et al. Pharmacokinetic interaction between darunavir, a new protease inhibitor, and the SSRIs paroxetine and sertraline. 8th Inter Congress on Drug Ther in HIV Inf, Glasgow, 2006.
- [7] Rodriguez-Novoa S, et al. Pharmacogenetic factors associated to virological failure and/or CNS toxicity in patients treated with EFV. 8th Inter Congress on Drug Ther in HIV Inf, Glasgow, 2006.
- [8] Gatti F, et al. Dosing fosamprenavir in cirrhotic patients: possible role of TDM. 8th Inter Congress on Drug Ther in HIV Inf, Glasgow, 2006.
- [9] Katsounas A, et al. EFV in HIV-patients with underlying liver disease: importance of continuous TDM. 8th Inter Congress on Drug Ther in HIV Inf, Glasgow, 2006.
- [10] Haas D. Antiretroviral therapy and pharmacogenomics. 8th Inter Congress on Drug Ther in HIV Inf, Glasgow,
- [11] Möbius U, et al. Involvement of Uridine diphosphate Glucosyltransferase polymorphism in atazanavir toxicity. 8th Inter Congress on Drug Ther in HIV Inf, Glasgow, 2006.
- [12] Mossdorf E, et al. Kummer O, Kraehenbuehl S et al. EFV induction of the UGT-1A1 reduces atazanavir-induced hyperbilirubinemia. 8th Inter Congress on Drug Ther in HIV Inf, Glasgow, 2006.
- [13] Manavi K, et al. Plasma lopinavir level in a group of pregnant women on lopinavir, ritonavir, zidovudine, and lamivudine. 8th Inter Congress on Drug Ther in HIV Inf, Glasgow, 2006.

Die Hotline wird unterstützt von

