

## Interaktionen zwischen der ART und HBV/HCV-Therapie

Die Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (HCV) besteht zurzeit aus dem Virustatikum Ribavirin und dem pegyliertem Interferon  $\alpha$  (Peginterferon  $\alpha$ -2a bzw.  $\alpha$ -2b). Pegylierte Interferone (Peg-INF) sind Derivate der gentechnologisch hergestellten humanen Interferone  $\alpha$ -2a bzw.  $\alpha$ -2b mit dem Vorteil eines langsamer freigesetzten Wirkstoffes mit verlängerter Halbwertszeit. Die Injektion von Peg-INF erfolgt 1x wöchentlich, während Ribavirin täglich eingenommen wird. Ribavirin ist als Monotherapie gegen HCV unwirksam. Die reguläre Behandlungsdauer der HCV-Therapie beträgt 24 bis 48 Wochen (abhängig u. a. vom HCV-Genotyp und dem initialen therapeutischen Ansprechen).<sup>[1,2]</sup>

INF  $\alpha$ -2a, INF  $\alpha$ -2b und Peg-INF  $\alpha$ -2a sind auch für die Therapie der chronischen Hepatitis B (HBV) zugelassen. Weiter werden hier Nucleosid-Analoga (NRTI) (Entecavir Lamivudin, Telbivudin) und Nucleotid-Analoga (NtRTI) (Adefovir, Tenofovir) eingesetzt. Die Kombination aus Interferon und NRTI/NtRTI wird evaluiert. Kombinationen von zwei NRTIs/NtRTIs zeigen keinen klaren virologischen Vorteil gegenüber einer Monotherapie und werden nur bei speziellen Patientengruppen (z. B. Zirrhosepatienten zur Vermeidung von hepatischen Flares, bei Resistenzstehung oder bei HBV/HIV-Co-Infektion) eingesetzt.<sup>[3]</sup>

(Peg)Interferone weisen unterschiedliche Nebenwirkungen auf. Leichte bis mittlere Nebenwirkungen sind grippeähnliche Symptome (mit Paracetamol behandelbar), Müdigkeit, Gewichtsverlust, Haarausfall, Juckreiz und Hautausschläge. Schwerwiegender Nebenwirkungen sind Leuko- und Thrombopenie, Depressionen und Angstzustände.<sup>[1,4,5]</sup> Die häufigste, dosislimitierende Nebenwirkung von Ribavirin (RBV) ist die hämolytische Anämie. RBV ist teratogen und damit wie Interferon in der Schwangerschaft kontraindiziert.<sup>[1,6]</sup>

Die Erfolgsrate der konventionellen HCV-Therapie (sustained viral response (SVR) was bei HCV einer Heilung entspricht) liegt je nach HCV-Genotyp zwischen 50–80%. Deshalb wird derzeit an neuen Substanzen geforscht, die das HC-Virus direkt in seiner Replikation

hemmen. In Phase III Studien befinden sich die Proteasehemmer Telaprevir und Boceprevir, in Phase II sind weitere Proteasehemmer wie z. B. TMC435, R7227, MK-7009 und der Polymerasehemmer R7128. Die Zulassung für Telaprevir und Boceprevir wird für Ende 2011 (USA) bzw. 2012 (Europa) erwartet.

Das Interaktionspotential der bereits zugelassenen Hepatitismedikamente mit der ART ist eher gering. Zukünftige Proteasehemmer (PI) der Hepatitis-C-Therapie werden aber vermehrt mit anderen PIs, NNRTIs und Maraviroc (MVC) interagieren, da sie über das Isoenzym CYP-3A4 abgebaut werden und wahrscheinlich zusätzlich dieses Enzym hemmen.

### Interaktionen: Ribavirin + ART

Bei der Behandlung einer HIV/HCV-Co-Infektion ist Vorsicht geboten, da die Kombination bestimmter Substanzen der HCV-Therapie mit einer HAART das Risiko schwerer Nebenwirkungen erhöht, z. B. mitochondriale Toxizität (Laktacidose, periphere Neuropathie), Pankreatitis, Anämie und Leberdekomensation bei Patienten mit Zirrhose. Generell wird vermutet, dass sich die lebertoxischen Effekte von RBV mit denen der NNRTIs (v. a. NVP) und PIs kumulieren und zu Leberschäden führen können. Deshalb wird eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen von Lebertoxizität empfohlen. In der dt. Fachinformation findet sich dieser Hinweis allerdings nicht.<sup>[1,3]</sup>

RBV wird nicht hepatisch abgebaut, sondern renal eliminiert. Interaktionen mit PIs, NNRTIs, MVC und RAL sind daher unwahrscheinlich. Klinisch relevante Interaktionen treten mit einigen NRTIs auf.

**Didanosin (ddl):** Unter RBV ist die Verfügbarkeit von ddl und des aktiven Metaboliten (ddATP) in vitro stark erhöht und damit das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen: Von tödlichem Leberversagen, peripheren Neuropathien, symptomatischer Hyperlaktämie/Laktacidose und Pankreatitis wurde berichtet. Es besteht ein erhöhtes Risiko kumulierender mitochondrialer Toxizität; ddl sollte mit RBV unbedingt vermieden werden.<sup>[6,10,11]</sup>



**Abacavir (ABC):** Da RBV und ABC um den gleichen Aktivierungsweg der intrazellulären Phosphorylierung konkurrieren, kann es zu einem verminderten Ansprechen der HCV-Therapie kommen. Die klinische Relevanz dieser Aussage ist unklar, evtl. hilft eine Dosissteigerung des RBV.<sup>[7,10]</sup>

**Zidovudin (AZT) / Stavudin (d4T):** RBV hemmt die intrazelluläre Phosphorylierung von AZT/ d4T zu ihren aktiven Metaboliten. Es besteht die Gefahr eines virologischen Therapieversagens der ART. Zusätzlich besteht ein erhöhtes Risiko mitochondrialer Toxizität, einer Anämie unter AZT und einer Laktacidose unter d4T. Diese Substanzen sollten mit RBV ebenfalls vermieden werden.<sup>[6,8-10]</sup>

**Atazanavir (ATV):** In einer Studie an 36 HIV/HCV co-infizierten Patienten mit RBV 1.000–1.200 mg täglich und PegINF wöchentlich + ATV-Regime wurde ein Anstieg der Bilirubin-Spiegel um 90% gegenüber der Kontrollgruppe ohne HCV-Therapie beobachtet. Zu Beginn der HCV-Therapie stieg der Anteil der Grad 3–4 Hyperbilirubinämien von 9% auf 45% an. Der Anstieg des Bilirubins wurde direkt mit der RBV assoziierten Hämoglobin-Abnahme gesehen. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unklar. Eine klinische Überwachung ist aber sicherlich geboten.<sup>[12]</sup>

## Interaktionen: PegINF + ART

Im Gegensatz zu den nicht-pegylierten Interferonen werden die pegylierten Interferone unterschiedlich hepatisch abgebaut. Bei Peg-INF  $\alpha$ -2b ist Vorsicht geboten, wenn es mit CYP-2D6 Substraten wie z. B. Antidepressiva oder Neuroleptika verabreicht wird. PK-Interaktionen mit Pls, NNRTIs und MVC sind unwahrscheinlich.<sup>[4,5]</sup>

Bei den NRTIs werden Interaktionen mit AZT und d4T beschrieben. Unter Interferon kann das Risiko AZT-bedingter Nebenwirkungen erhöht sein. Hier sollten hämatologische Parameter sorgfältig überwacht werden. Evtl. ist eine Dosisreduzierung einer oder beider Substanzen notwendig.<sup>[8]</sup>

Die Gabe von Interferon auch ohne RBV mit d4T sollte aufgrund eines erhöhten Pankreatitis und/oder Laktatazidose Risikos vermieden werden.<sup>[5]</sup> Peg-INF  $\alpha$ -2a zeigte mit Lamivudin (3TC) in der HBV-Therapie in Phase III Studien keine signifikante Interaktion.<sup>[5]</sup>

## Interaktionen: HCV-Substanzen (STAT) + ART

**Telaprevir und Boceprevir** befinden sich aktuell in Phase III Studien. Interaktionsstudien mit der ART liegen noch nicht vor. Beide wurden in einer Studie an Ratten mit RTV getestet. Unter RTV erhöhte sich die Telaprevir-AUC 8-fach und  $C_{8h}$  50-fach, Boceprevir AUC 20-fach und  $C_{8h}$  > 100-fach. Da Telaprevir und Boceprevir über das Isoenzym CYP-3A4 abgebaut werden und Substrate des Transportermoleküls P-gp sind, kann RTV den Abbau der Pls hemmen und evtl. als Booster dienen. Es fehlen noch in-vivo-Daten.<sup>[14,15]</sup>

In einer PK-Studie an 18 gesunden Probanden mit Telaprevir 750 mg TID und TDF 300 mg QD kam es zu keiner veränderten Telaprevir-PK, jedoch zu einer um 30 % erhöhten TDF-Exposition. Die klinische Relevanz ist unklar. Der TDF-Anstieg wurde bereits mit anderen geboosteten Pls beobachtet.<sup>[16]</sup>

Im Triple-Regime (PegINF + RBV + Telaprevir) tauchten im Vergleich zum Kontrollarm (PegINF + RBV) vermehrt gastrointestinale Nebenwirkungen, Hautausschlag und Anämie auf. Da diese Nebenwirkungen denen von RBV ähneln, könnte die Ursache evtl. ein gehemmter RBV-Abbau durch Telaprevir sein.<sup>[17]</sup>

Auch mit Boceprevir (Peg-INF + RBV + Boceprevir) traten im Vergleich zum Kontrollarm (PegINF + RBV) verstärkte Nebenwirkungen wie Anämie, Abgeschlagenheit, Übelkeit und Kopfschmerzen auf.<sup>[18]</sup>

Weitere Protease- und Polymerasehemmer befinden sich in Phase II Studien. Interaktionsstudien wurden noch nicht publiziert:

**ITMN-191 (R7227)** ist ein PI, der über mehrere Isoenzyme des CYP450-Systems abgebaut wird. Die CYP-3A4-Enzymaktivität wird um ca. ein Drittel gehemmt. Dieses weist auf ein Interaktionspotential mit der ART hin.<sup>[19-21]</sup>

**R7128 (Pro-Drug von PSI-6130)** ist ein nukleosidaler Polymerasehemmer, der nicht über das CYP-450-Enzymsystem abgebaut wird. Interaktionen mit Pls sind unwahrscheinlich. Allerdings ist R7128 ein Cytidin/Uridin-Analogon und kann evtl. mit anderen Cytidin-Analoga (3TC oder FTC) um die Aktivierung konkurrieren und dadurch Spiegelschwankungen hervorrufen und die Wirkung beeinflussen.<sup>[20,21]</sup>

## Interaktionen: HBV-Substanzen + ART

Medikamente für die chronische HBV-Therapie sind Peg-INF  $\alpha$ -2a und die NRTIs bzw. NtRTIs Entecavir (ETV), Lamivudin (3TC), Telbivudin (TBV), Adefovir (ADF) und Tenofovir (TDF). Die NRTIs werden renal ausgeschieden und nicht über das Cytochrom-System abgebaut, so dass keine PK-Interaktionen mit Pls, NNRTIs und MVC erwartet werden.

TDF hat sich in der HIV-Therapie und stärker ADF in der für HBV zugelassenen Dosis als nephrotoxisch erwiesen. Weitere nephrotoxische Medikamente sollten daher vermieden werden, die Nierenfunktion mit Filtrationsrate und Phosphatspiegeln überwacht und ein verlängertes Dosisintervall von ADF bzw. TDF bei reduzierter Nierenfunktion vorgenommen werden.<sup>[22]</sup>

ETV und TBV haben sich nicht als nephrotoxisch erwiesen. Vorsicht ist aber mit Substanzen geboten, die die Nierenfunktion beeinflussen, da sie die ETV- bzw. TBV-Spiegel und/oder der anderen Substanzen verändert können.<sup>[23,24]</sup>

*Herrn Martin Heers wird für die Mitarbeit, Herrn Dr. med Albrecht Stoehr und Herrn Prof. Jörg Petersen für die fachliche Unterstützung gedankt.*

## L I T E R A T U R

[1] Ritzmann P. Pegylierte Alpha-Interferone. pharma-kritik Jahrgang 23, Nr.18.

[2] Zeuzem S. Standardtherapie der akuten und chronischen Hepatitis C. Z Gastroenterol 2004; 42, 7124-719.

[3] Göbel T, et al. Leitlinien zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis B Virus-Infektion – Hepatitis&more 1/2007, 10-13.

[4] Fachinformation PegIntron A<sup>®</sup>, EssexPharma, 11/09.

[5] Fachinformation Pegasys<sup>®</sup>, Roche, 08/09.

[6] Fachinformation Copegus<sup>®</sup>, Roche, 07/09.

[7] Barreiro P et al. Abacavir-containing HAART reduces the chances for sustained virological response to pegylated-interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. 3th International Workshop on HIV and Hepatitis Coinfection. Abstract 46, Paris, 2007.

[8] Fachinformation Retrovir<sup>®</sup>, GSK, 01/09.

[9] Sim SM, et al. Effect of ribavirin on zidovudine efficacy and toxicity in vitro: a concentration-dependent interaction. AIDS Res Hum Retr 1998; 14: 1661-7.

[10] Barreiro P. Interactions between ARV's and anti-hepatitis drugs. 4<sup>th</sup> International HIV and Hepatitis Co-infection Workshop, 19-21 June 2008, Boston, USA.

[11] Fachinformation Videx<sup>®</sup>, BMS, 03/09

[12] Rodriguez-Novoa S, et al. Increase in serum bilirubin in HIV/hepatitis-C virus co-infected patients on atazanavir therapy following initiation of pegylated-interferon and ribavirin. AIDS 2008, 22(18): 2535-2548.

[13] Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. AIDS 2007 May 31; 21(9): 1073-89.

[14] Kempf DJ, et al. Pharmacokinetic enhancement of the hepatitis C virus protease inhibitors VX-950 and SCH 503034 by co-dosing with ritonavir. Antivir Chem Chemother. 2007; 18(3): 163-7.

[15] Beno D et al. Pharmacokinetic Boosting of Novel Acylsulfonamide HCV Protease Inhibitors in Plasma And Liver By Ritonavir. 4<sup>th</sup> Int. HCV Clinical Pharmacology Workshop. June 27, 2009, Boston.

[16] Van Heeswijk, et al. The Pharmacokinetic (PK) Interaction Between Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and the Investigational HCV Protease Inhibitor Telaprevir (TVR). 48<sup>th</sup> ICAAC 2008. Washington, DC. October 25-28, 2008. Abstract A-966.

[17] Gentile I, et al. Telaprevir: a promising protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection. Curr Med Chem. 2009; 16(9):1115-21.

[18] Kwo P, et al. HCV SPRINT-1 Final Results: SVR 24 from a Phase 2 study of Boceprevir Plus PegIntron (Peginterferon alfa-2b)/Ribavirin in Treatment-Naive Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C. 44<sup>th</sup> European Association for the Study of the Liver (EASL) 2009 Annual Meeting; April 22-26, Copenhagen, Denmark; oral presentation, Abstract No. 4.

[19] Seiwert S, et al. Preclinical characteristics of ITMN 191, an orally active inhibitor of the HCV NS3/4A protease nominated for preclinical development. Abstract T1793. DDW 2006. May 20-25, 2006. Los Angeles.

[20] Gane EJ, et al. Combination therapy with a nucleoside polymerase (R7128) and protease (R7227/ITMN-191) inhibitor in HCV: safety, pharmacokinetics, and virologic results from INFORM-1. 4<sup>th</sup> Int. HCV Clinical Pharmacology Workshop. June 27, 2009, Boston.

[21] Rodriguez M. Präsentation (Roche): HIV:HCV Co-infection Landscape. Congreso GESIDA 21-24. 1009, Madrid.

[22] Fachinformation Hepsera<sup>®</sup>, Gilead, 06/09.

[23] Fachinformation Baraclude<sup>®</sup>, BMS, 08/09.

[24] Fachinformation Sebivo<sup>®</sup>, Novartis Pharma, 10/08.



Kontakt: Leonie Meemken, Pharmazeutin am ifi-Institut, E-Mail: meemken@ifi-infektiologie.de, Tel.: 0160 / 902 44 100

[www.ifi-interaktions-hotline.de](http://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

