

Marion Möck
Dr. med.

Pharmakokinetik der Protease-Inhibitoren Lopinavir und Ritonavir

Geboren am 7.4.1982 in Karlsruhe
Staatsexamen am 4.6.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Dipl. Phys. G. Mikus

Kaletra[®], welches als fixe Kombination von Lopinavir und Ritonavir (Weichkapseln: 133 mg / 33.3 mg) im Rahmen einer HAART bei HIV-Infizierten eingesetzt wird, ist durch seinen Booster-Effekt ausgezeichnet: Die Verabreichung von Ritonavir erhöht die Lopinavir-Konzentrationen durch die Hemmung des CYP3A4 vermittelten Metabolismus.

Trotz therapeutischen Drug Monitorings kommt es innerhalb der ersten zwei Behandlungsjahre häufig zum Therapieversagen. Pharmakokinetische Studien zeigen einen Abfall der beiden PI-Wirkstoffkonzentrationen im Plasma innerhalb 14-tägiger Einnahme. Es wird postuliert, dass dies aufgrund einer CYP3A4-Induktion durch Ritonavir geschieht.

In der vorliegenden Studie nahmen 11 gesunde Protease-Inhibitor-naive Probanden teil. Sie nahmen während 14 Tagen unter standardisierten Bedingungen Kaletra[®]-Weichkapseln in therapeutischer Dosis oral ein (400 mg LPV / 100 mg RTV zweimal täglich in einem Intervall von 12 Stunden). Nach der ersten, sowie nach drei- und 14-tägiger Einnahme wurden über 12 Stunden die pharmakokinetischen Profile von Lopinavir und Ritonavir im Plasma (totale und freie Konzentrationen) bestimmt. Um Rückschlüsse auf die Aktivität des abbauenden CYP3A4s zu ziehen, wurden im 12-Stunden-Sammelurin die Hauptmetabolite von Lopinavir und Ritonavir bestimmt sowie ihr Verhältnis zur Muttersubstanz als metabolische Ratios errechnet.

Es konnte ein signifikanter Abfall der Lopinavir- und Ritonavir- Plasmakonzentrationen (AUCs) von Studientag 3 auf 14 gemessen werden. Dieser Abfall lässt sich aufgrund der Studienergebnisse nicht mit einer Induktion des CYP3A4s in den Hepatozyten erklären, da die metabolischen Ratios der beiden Protease-Inhibitoren konstant blieben bzw. anstiegen. Ebenso konnte ein Absinken der Plasmaproteinbindung als Grund für die abfallende AUC ausgeschlossen werden, da die gemessenen freien Fraktionen von Lopinavir und Ritonavir von Tag 3 auf Tag 14 konstant blieben.

Erklären lässt sich der Abfall der AUCs mit einer Induktion des P-Glykoproteins und des CYP3A4s im Darm, was eine verringerte Bioverfügbarkeit von Lopinavir und Ritonavir nach 14 Tagen durch vermehrten Efflux in das Darmlumen und eine vermehrte Metabolisierung bewirkt.

Die gemessenen durchschnittlichen Halbwertszeiten von Lopinavir übertrafen die in der Literatur angegeben 5-6 Stunden. Bei dem Metabolismus von Ritonavir und Lopinavir wird ein zirkadianer Rhythmus vermutet. Innerhalb der 14 Studientage kam es zu keinem Steady-state der beiden Protease-Inhibitoren. Ein Proband fiel durch eine von den übrigen Probanden stark abweichende Pharmakokinetik beider Protease-Inhibitoren auf, die letztendlich nicht erklärbar ist.

Schlussfolgerung:

In vorliegender Studie wurden abfallende Plasmakonzentrationen von Lopinavir und Ritonavir nach 14-tägiger Verabreichung beobachtet. Die postulierte Autoinduktion des

Ritonavir-Metabolismus und Veränderungen in der Plasmaproteinbindung beider Protease-Inhibitoren können mit den erhobenen Daten ausgeschlossen werden. Die Studienergebnisse führten zu der Hypothese, dass eine Induktion von P-Glykoprotein und/oder CYP3A4 der Enterozyten der gemessenen Pharmakokinetik zugrunde liegt.