

# Sterk verlaagde blootstelling aan atovaquon en proguanil (Malarone) bij hiv-patiënten behandeld met lopinavir + ritonavir, atazanavir + ritonavir of efavirenz

Matthijs van Luin <sup>abc\*</sup>, Marchina E. van der Ende <sup>d</sup>, Clemens Richter <sup>e</sup>, Mirjam Visser <sup>a</sup>, Diari Faraj <sup>f</sup>, Andre van der Ven <sup>ag</sup>, Luc Gelinck <sup>h</sup>, Frank Kroon <sup>i</sup>, Ferdinand W. Wit <sup>j</sup>, Ron H.N. van Schaik <sup>k</sup>, Paul F.M. Kuks <sup>l</sup> en David M. Burger <sup>bc</sup>

<sup>a</sup> Apotheek, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem.

<sup>b</sup> Apotheek/Klinische Farmacie, UMC St Radboud Nijmegen.

<sup>c</sup> Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity (N4i), Nijmegen.

<sup>d</sup> Afdeling Interne Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.

<sup>e</sup> Afdeling Interne Geneeskunde, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem.

<sup>f</sup> Faculteit Farmacie, Universiteit Utrecht.

<sup>g</sup> Afdeling Interne Geneeskunde, UMC St Radboud Nijmegen.

<sup>h</sup> Afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam.

<sup>i</sup> Afdeling Interne Geneeskunde, LUMC, Leiden.

<sup>j</sup> Center for Poverty-related Communicable Diseases, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

<sup>k</sup> Afdeling Klinische Chemie, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>l</sup> Apotheek, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

\* Correspondentie: m.vanLuin@akf.umcn.nl.

## KERNPUNTEN

- Regelmatig gebruiken hiv-patiënten atovaquon + proguanil (Malarone) als malariaprofylaxe.
- In deze studie bleken na een eenmalige dosis atovaquon + proguanil de plasmaspiegels van atovaquon en proguanil bij hiv-patiënten die werden behandeld met lopinavir + ritonavir, atazanavir + ritonavir of efavirenz, aanzienlijk lager dan bij gezonde vrijwilligers.
- Extra alertheid op therapietrouw en effectiviteit van de malaria-profylaxe is geboden bij hiv-patiënten die worden behandeld met deze regimes. Een dosisverhoging van atovaquon + proguanil dient te worden overwogen, met name bij patiënten die worden behandeld met lopinavir + ritonavir of efavirenz.

## Inleiding

Atovaquon + proguanil (Malarone) is een effectief malaria-profylacticum dat in het algemeen goed wordt verdragen. Het wordt dan ook frequent voorgeschreven aan reizigers die gebieden met endemische malaria bezoeken. Dit geldt ook voor hiv-geïnficeerde reizigers. Toch is er tot op heden nauwelijks onderzoek gedaan naar interacties tussen atovaquon + proguanil en antiretrovirale geneesmiddelen, ondanks de waarschuwing in de registratieteksten van de proteaseremmers lopinavir en ritonavir voor verlaagde atovaquonspiegels bij gecombineerd gebruik [1, 2]. Dit effect op de atovaquonspiegel wordt waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van de glucuronidering van atovaquon [3].

## ABSTRACT

*Lower atovaquone and proguanil concentrations in patients taking efavirenz, lopinavir + ritonavir or atazanavir + ritonavir*

### OBJECTIVE

To compare atovaquone and proguanil pharmacokinetics in healthy volunteers to those in HIV-infected patients treated with antiretroviral regimens including efavirenz, lopinavir + ritonavir or atazanavir + ritonavir. Atovaquone + proguanil is frequently used for malaria prophylaxis by HIV-infected travellers.

### DESIGN

Prospective, open label, multicentre, single dose trial.

### METHODS

On day 1, a single dose of atovaquone + proguanil 250 + 100 mg was administered during a fat-standardized breakfast and blood was collected throughout a 168 hour period.

### RESULTS

The geometric mean (95% confidence interval) for atovaquone  $AUC_{0 \rightarrow t}$  was 103.6 (79-137) h·mg/L in healthy volunteers (n = 18), compared to 29.6 (23-39), 31.7 (24-42), and 64.3 (49-84) h·mg/L in patients using efavirenz (n = 20), lopinavir + ritonavir (n = 19), or atazanavir + ritonavir (n = 19), respectively (all P values < 0.05). In addition, the atovaquone  $C_{max}$  was significantly lower in these three patient categories. Proguanil plasma exposure was also reduced, although less pronounced.

### CONCLUSION

HIV-infected travellers should be instructed for perfect adherence to atovaquone + proguanil. In patients using efavirenz or lopinavir + ritonavir, an increase of the dose of atovaquone + proguanil should be considered.

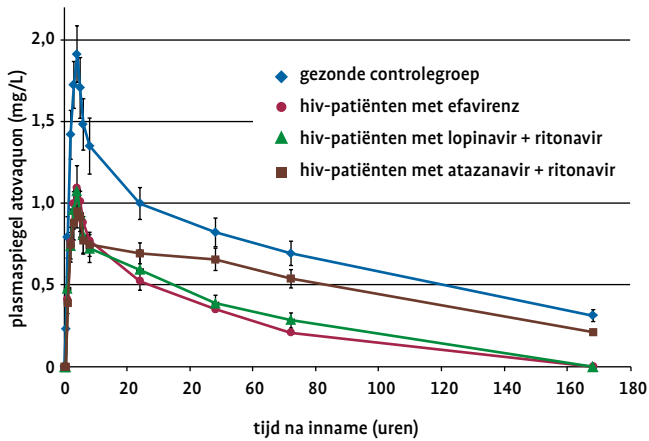
*van Luin M, van der Ende ME, Richter C, Visser M, Faraj D, van der Ven A, Gelinck L, Kroon F, Wit FW, van Schaik RHN, Kuks PFM, Burger DM. Sterk verlaagde blootstelling aan atovaquon en proguanil (Malarone) bij hiv-patiënten behandeld met lopinavir + ritonavir, atazanavir + ritonavir of efavirenz. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:a1146.*

*Dit artikel is een vertaling van: van Luin M, Van der Ende ME, Richter C, Visser M, Faraj D, Van der Ven A, Gelinck L, Kroon F, Wit FW, Van Schaik RH, Kuks PF, Burger DM. Lower atovaquone/proguanil concentrations in patients taking efavirenz, lopinavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir. AIDS. 2010;24(8):1223-6.*

Omdat ook non-nucleoside reversetranscriptaseremmers (NNRTI's) en andere ritonavir-gebooste proteaseremmers glucuroniderings-enzymen kunnen induceren dan lopinavir + ritonavir, kan in

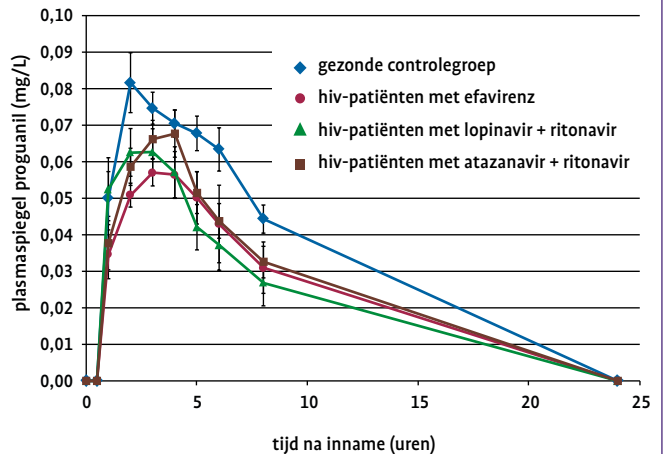
FIGUUR 1

Plasmaconcentratie–tijd-curves (gemiddelde en standaardfout) van atovaquon na een eenmalige dosis atovaquon + proguanil (250 + 100 mg) (Malarone)



FIGUUR 2

Plasmaconcentratie–tijd-curves (gemiddelde en standaardfout) van proguanil na een eenmalige dosis atovaquon + proguanil (250 + 100 mg) (Malarone)



theorie iedere ritonavir-gebooste proteaseremmer of NNRTI aanleiding geven tot verlaagde atovaquonspiegels. Daar komt nog bij dat proteaseremmers en NNRTI's ook de blootstelling aan proguanil zouden kunnen verlagen door inductie van CYP2C19, het iso-enzym dat proguanil metaboliseert [4, 5]. Het doel van deze studie was derhalve om het effect te onderzoeken van de meest voorgeschreven proteaseremmers en NNRTI's – namelijk lopinavir + ritonavir, atazanavir + ritonavir en efavirenz – op de farmacokinetiek van atovaquon en proguanil.

**Methoden**

Dit *open label*, multicentrisch, *single dose*-onderzoek vond plaats van mei 2007 t/m december 2008 in vijf Nederlandse hiv-behandelcentra. Het onderzoek werd goedgekeurd door de Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen. Inclusie was mogelijk voor 60 hiv-patiënten die voor ten minste een maand waren ingesteld op efavirenz (n = 20), lopinavir + ritonavir (n = 20) of atazanavir + ritonavir (n = 20). De controlegroep bestond uit gezonde vrijwilligers (n = 20). Het aantal deelnemers leverde voldoende statistische bewijskracht om een verschil van 20% in de *area under the curve* (AUC) van atovaquon te kunnen aantonen. De deelnemers namen één tablet Malarone (atovaquon + proguanil 250 + 100 mg) in tijdens een strikt gestandaardiseerd ontbijt, waarna gedurende één week (op t = 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 24, 48, 72 en 168 uur na inname) bloed werd afgenomen voor de bepaling van atovaquon en proguanil. Plasmaconcentraties van beide stoffen werden bepaald met een gevalideerde HPLC-UV-methode [6]. Daarnaast werd van alle deelnemers een CYP2C19-genotypering uitgevoerd en werd van alle hiv-patiënten op studiedag 1 en studiedag 8 een spiegelbepaling uitgevoerd van lopinavir, atazanavir of efavirenz.

Farmacokinetische parameters (AUC<sub>0→t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>) van atovaquon en proguanil werden berekend met behulp van niet-comparti-

mentele analyses in WinNonLin (versie 5.2). De verkregen gegevens werden logaritmisches getransformeerd, waarna de verschillen tussen de gemiddelde waarden van de diverse behandelgroepen werden vergeleken met behulp van ANOVA en Bonferroni-post-hoc-toetsen. Correctie voor mogelijke *confounders* (te weten: geslacht, leeftijd, ras, rookgedrag, lichaamsgewicht, lichaamslengte) werd toegepast met behulp van multi-pele lineaire regressie. Statistische berekeningen werden uitgevoerd in SPSS, versie 16.0.1.

**Resultaten**

In totaal waren de gegevens van 76 personen beschikbaar voor statistische verwerking. Deze waren afkomstig van 18 gezonde vrijwilligers en 58 hiv-patiënten die werden behandeld met efavirenz (n = 20), lopinavir + ritonavir (n = 19) of atazanavir + ritonavir (n = 19).

De geïnccludeerde hiv-patiënten waren qua raciale achtergrond, gewicht en lengte vergelijkbaar met de gezonde vrijwilligers. Er waren onder de hiv-patiënten echter meer mannen (88% tegen 56% van de gezonde vrijwilligers) en rokers (45% tegen 11% van de gezonde vrijwilligers). De gezonde vrijwilligers waren in het algemeen jonger (mediaan 23 jaar) dan de hiv-patiënten (mediaan 48 jaar).

Plasmaconcentraties van zowel atovaquon als proguanil waren bij hiv-patiënten die efavirenz, lopinavir + ritonavir of atazanavir + ritonavir gebruikten, significant lager dan in de gezonde controlegroep (figuren 1 en 2). In tabel 1 zijn de ratio's weergegeven van de geometrische gemiddelden van de AUC<sub>0→t</sub>, de C<sub>max</sub> en de t<sub>1/2</sub> van atovaquon en proguanil ten opzichte van de gezonde vrijwilligers, na correctie voor mogelijke *confounders*.

Er waren geen patiënten met ondetecteerbare spiegels van efavirenz, atazanavir of lopinavir. Het geometrisch gemiddelde van de efavirenzconcentraties was 2,1 mg/L op zowel dag 1 als

**TABEL 1**  
**Farmacokinetische parameters van atovaquon en proguanil**

Parameter	Patiënten met efavirenz		Patiënten met lopinavir + ritonavir		Patiënten met atazanavir + ritonavir	
	atovaquon	proguanil	atovaquon	proguanil	atovaquon	proguanil
AUC <sub>0→t</sub> (h·mg/L)	0,25 (0,16-0,38) □	0,57 (0,35-0,93) ▽	0,26 (0,17-0,41) □	0,62 (0,39-0,99) ▽	0,54 (0,35-0,83) □	0,59 (0,38-0,93) ▽
C <sub>max</sub> (mg/L)	0,56 (0,39-0,80) ◇	0,89 (0,70-1,14) ♣	0,56 (0,39-0,82) ◇	0,88 (0,70-1,10) ♣	0,51 (0,36-0,73) ◇	0,83 (0,66-1,05) ♣
t <sub>1/2</sub> (h)	0,58 (0,41-0,83) △	0,90 (0,55-1,48) ♠	0,53 (0,36-0,78) △	1,12 (0,67-1,88) ♠	1,05 (0,75-1,48) △	0,60 (0,36-0,99) ♠

Weergegeven zijn de gecorrigeerde ratio's van de geometrische gemiddelden ten opzichte van de gezonde vrijwilligers (met 95%-betrouwbaarheidsinterval).

- Gecorrigeerd voor leeftijd.
- ◇ Gecorrigeerd voor leeftijd en lichaamsgewicht.
- △ Gecorrigeerd voor leeftijd, lichaamsgewicht en geslacht.
- ▽ Gecorrigeerd voor CYP2C19-genotype, lichaamslengte en rookgedrag.
- ♣ Gecorrigeerd voor CYP2C19-genotype, lichaamslengte, lichaamsgewicht en geslacht.
- ♠ Gecorrigeerd voor leeftijd, CYP2C19-genotype, geslacht en ras.

dag 8 (P = 0,52). De geometrische gemiddelden van de plasmaconcentraties van lopinavir en atazanavir waren respectievelijk 4,1 mg/L en 1,1 mg/L op dag 1, en respectievelijk 4,3 mg/L (P = 0,88) en 1,2 mg/L (P = 0,46) op dag 8. De eenmalige dosis atovaquon + proguanil werd goed verdragen. 6 personen meldden in totaal 8 niet-ernstige *adverse events*; er was slechts 1 *adverse event* dat mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd was aan de studiemedicatie: voorbijgaande hoofdpijn op studiedag 1, welke geen aanvullende behandeling behoeft.

**Beschouwing**

In deze studie bleken plasmaspiegels van atovaquon en proguanil na een eenmalige dosis atovaquon + proguanil aanzienlijk lager (75%) bij hiv-patiënten die werden behandeld met lopinavir + ritonavir of efavirenz dan bij gezonde vrijwilligers. Bij patiënten die werden behandeld met atazanavir + ritonavir was het verschil met de gezonde controles minder groot, maar nog steeds aanzienlijk (46%). Ook de AUC van proguanil was duidelijk verlaagd in alle drie groepen hiv-patiënten (38-49%). Om een inschatting te kunnen maken van de relevantie van deze resultaten is enige kennis van het werkingsmechanisme van atovaquon + proguanil noodzakelijk. Atovaquon verstoort de mitochondriale membraanpotential van de malariaparasiet door remming van het mitochondriale elektrontransport. En hoewel proguanil wordt gemetaboliseerd tot een actieve metaboliet, cycloguanil, is duidelijk aangetoond dat het proguanil is, en niet cycloguanil, dat het versturende vermogen van atovaquon op de mitochondriale membraanpotential versterkt [7]. Gezien dit mechanisme is het ongunstig dat ook proguanilspiegels verlaagd waren, omdat bij lagere proguanilblootstelling hogere atovaquonspiegels nodig zullen zijn voor eenzelfde effect [7]. De interpretatie van onze resultaten wordt echter gecompliceerd door het ontbreken van streefwaarden voor concentraties atovaquon en proguanil in het kader van malariaprofylaxe. En hoewel de

verlaging van beide spiegels aanzienlijk bleek, zijn tot op heden geen *case reports* gepubliceerd die falen van malariaprofylaxe beschrijven bij hiv-patiënten die waren behandeld met de door ons onderzochte regimes. Dat de plasmaconcentraties van atovaquon en proguanil wel van belang zijn, blijkt overigens uit enkele *case series* die falen van malariabehandeling toeschrijven aan verlaagde spiegels van atovaquon en proguanil bij patiënten met een hoog lichaamsgewicht [8, 9]. Atovaquon wordt ook gebruikt voor de behandeling van milde tot matig ernstige infecties met *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis-pneumonie*, PCP). Voor deze indicatie is wél een duidelijke concentratie-effect-relatie beschreven. In een grote fase-III-studie bleek een *steady state* plasmaconcentratie atovaquon boven 15 mg/L een belangrijke voorspeller van een succesvolle PCP-behandeling [10]. Met de aanbevolen dosering van tweemaal daags 750 mg atovaquonsuspensie (Wellvone) is de gemiddelde *steady state* plasmaconcentratie 21,1 mg/L [11]. Gegeven de daling van atovaquonplasmaconcentraties van 50-75% in onze studie met lopinavir + ritonavir, atazanavir + ritonavir en efavirenz en de verzadigbare absorptie van atovaquon, lijkt het verstandig de doseringsfrequentie van atovaquon te verhogen bij patiënten die worden behandeld met deze antiretrovirale middelen (bijvoorbeeld naar driemaal per dag 750 mg met voedsel). Een beperking van deze studie is dat de controlegroep bestond uit gezonde vrijwilligers en niet uit hiv-patiënten die geen medicatie gebruikten. Deze keus werd gemaakt op instigatie van onze hiv-behandelaren, die inschatten dat het erg moeilijk zou zijn om deze groep patiënten te motiveren om aan de studie mee te doen. De belangrijkste redenen voor deze inschatting waren dat therapie-naïeve patiënten niet direct zouden profiteren van de resultaten van de studie en dat deze patiënten vaak door een moeilijke periode in hun leven gaan vanwege de recent vastgestelde hiv-infectie. We hebben overigens geen harde aanwijzingen dat hiv-infectie de

farmacokinetiek van atovaquon beïnvloedt. Inname met vetrijk voedsel lijkt van veel groter belang [12, 13] en de inname met voedsel was in deze studie strikt gestandaardiseerd. De conclusie van dit onderzoek luidt dat, in vergelijking met gezonde vrijwilligers, zowel atovaquon- als proguanilspiegels duidelijk verlaagd waren bij hiv-patiënten die werden behandeld met lopinavir + ritonavir en efavirenz, terwijl patiënten die atazanavir + ritonavir gebruikten, matig verlaagde spiegels atovaquon en proguanil hadden. Gezien deze resultaten is het essentieel het belang van therapietrouw (dagelijkse inname gedurende de hoofdmaaltijd) van atovaquon + proguanil te benadrukken bij patiënten die behandeld worden met lopinavir + ritonavir, atazanavir + ritonavir of efavirenz. Daarnaast dient een verhoging van de dosering atovaquon + proguanil te worden overwogen bij patiënten die worden behandeld met efavirenz of lopinavir + ritonavir, in het bijzonder bij patiënten met een hoog lichaamsgewicht. Ten slotte is extra alertheid geboden op het falen van malariaprofylaxe bij hiv-patiënten die atovaquon + proguanil gebruiken.

#### LITERATUUR

- 1 Kaletra. Prescribing information. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2009. [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/021251s026,021906s017lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021251s026,021906s017lbl.pdf). Geraadpleegd 2009 mei 1.
- 2 Norvir. Prescribing information. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2009. [www.fda.gov/cder/foi/label/2008/020945s022,020659s042lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/020945s022,020659s042lbl.pdf). Geraadpleegd 2009 mei 1.
- 3 Dooley KE, Flexner C, Andrade AS. Drug interactions involving combination antiretroviral therapy and other anti-infective agents: repercussions for resource-limited countries. *J Infect Dis.* 2008;198(7):948-61.
- 4 Yeh RF, Gaver VE, Patterson KB, et al. Lopinavir/ritonavir induces the hepatic activity of cytochrome P450 enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2 but inhibits the hepatic and intestinal activity of CYP3A as measured by a phenotyping drug cocktail in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42(1):52-60.
- 5 Damle B, LaBadie R, Crownover P, Glue P. Pharmacokinetic interactions of efavirenz and voriconazole in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(4):523-30.
- 6 Lindegårdh N, Blessborn D, Bergqvist Y. Simultaneous quantitation of the highly lipophilic atovaquone and hydrophilic strong basic proguanil and its metabolites using a new mixed-mode SPE approach and steep-gradient LC. *J Chromatogr Sci.* 2005;43(5):259-66.
- 7 Srivastava IK, Vaidya AB. A mechanism for the synergistic antimalarial action of atovaquone and proguanil. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(6):1334-9.
- 8 Musset L, Bouchaud O, Matheron S, et al. Clinical atovaquone-proguanil resistance of *Plasmodium falciparum* associated with cytochrome b codon 268 mutations. *Microbes Infect.* 2006;8(11):2599-604.
- 9 Durand R, Prendki V, Cailhol J, et al. *Plasmodium falciparum* malaria and atovaquone-proguanil treatment failure. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(2):320-2.
- 10 Hughes W, Leoung G, Kramer F, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med.* 1993;328(21):1521-7.
- 11 Falloon J, Sargent S, Piscitelli SC, et al. Atovaquone suspension in HIV-infected volunteers: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and TMP-SMX interaction study. *Pharmacotherapy.* 1999;19(9):1050-6.
- 12 Thapar MM, Ashton M, Lindegårdh N, et al. Time-dependent pharmacokinetics and drug metabolism of atovaquone plus proguanil (Malarone) when taken as chemoprophylaxis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58(1):19-27.
- 13 Hughes WT, Kennedy W, Shenep JL, et al. Safety and pharmacokinetics of 566C80, a hydroxynaphthoquinone with anti-*Pneumocystis carinii* activity: a phase I study in human immunodeficiency virus (HIV)-infected men. *J Infect Dis.* 1991;163(4):843-8.

#### NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

## Genetische risicofactoren voor diabetes voorspellen ook respons op sulfonylureumderivaten

Bart van den Bemt

Dankzij *genome-wide association studies* is de kennis van de genetische achtergrond van diabetes mellitus type 2 (DM2) verder toegenomen. Zo zijn 20 *single nucleotide polymorphisms* (SNP's) op 19 genen geassocieerd met een verhoogd risico op DM2. Veel van deze SNP's zijn betrokken bij de afgifte van insuline door de bèta-cellen van de pancreas. Gezien het feit dat sulfonylureumderivaten insulievrijgifte beïnvloeden, is het denkbaar dat deze genen ook het effect van sulfonylureumderivaten kunnen beïnvloeden. Op basis van deze redenering hebben Swen en collega's in een cohort van 207 DM2-patiënten gekeken of DM2-risicogenen ook invloed hebben op de respons op sulfonylureumderivaten in de eerste lijn. Voor alle patiënten die behandeld werden met sulfonylureumderivaten, werd een cumulatieve genetischerisicoscore berekend: Hierbij kon elke patiënt voor elke SNP 0, 1 of 2 punten krijgen, waardoor het maximale cumulatieve risico bij 20 SNP's 40 was. Op basis van deze score werden groepen met een laag, een matig

en een hoog risico onderscheiden. Bij patiënten met een hoog risico werd minder snel een stabiele dosis sulfonylureumderivaten bereikt (in 61,3 % van de gevallen) dan bij patiënten met een matig (74,1%) of laag risico (84,7%). De bereikte dosis verschilde niet tussen de verschillende groepen. Het onderzoek van Swen c.s. geeft met deze resultaten een duidelijke aanwijzing dat DM2-risicoallelen ook invloed kunnen hebben op het effect van geneesmiddelen bij DM2.

Swen JJ, Guchelaar HJ, Baak-Pablo RF, Assendelft WJ, Wessels JA. Genetic risk factors for type 2 diabetes mellitus and response to sulfonylurea treatment. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(8):461-8.

van den Bemt B. Genetische risicofactoren voor diabetes voorspellen ook respons op sulfonylureumderivaten. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2011;5:e1129.