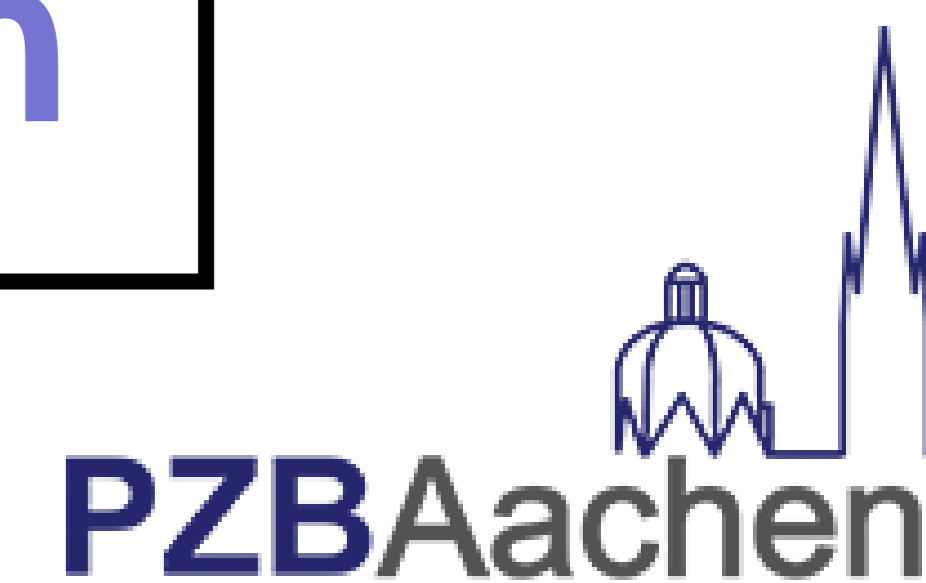


Niedrige Medikamentenspiegel nach Injektionen von langwirksamem Rilpivirin

Beer D¹, Panstruga P¹, Braun P¹, Naeth G¹, Ehret R², Krüdwagen B², Knechten H.¹

¹PZB Aachen, Blondelstr. 9, Aachen, Deutschland; ²Medizinisches Infektiologiezentrum Berlin, Oudenarder Str. 16, Berlin, Deutschland, Leitung M. Obermeier



Hintergrund

Die Kombination aus langwirksamem Carbotegravir/Rilpivirin (CAB/RPV-LA) stellt eine Therapieoption für HIV-Patient*innen dar, u.a. auch um Adhärenzprobleme bei der täglichen oralen ART-Einnahme zu vermeiden. In aktuellen Veröffentlichungen wurden niedrige Medikamentenspiegel von RPV beschrieben, welche unter Umständen mit einem höheren Risiko für ein Therapieversagen assoziiert sein können ^{1,2}.

Methoden

Wir stellen zwei Fälle aus unserem Zentrum vor, bei denen niedrige RPV-Konzentrationen in einem Labor in Berlin (MIB) mittels Tandem-Massenspektrometrie (LC/MS/MS) gemessen wurden. Die Bestimmung des Immunstatus, der Viruslast und die Resistenzanalyse erfolgte im Labor Dr. Knechten, Aachen.

Die Bestimmung der Medikamentenspiegel erfolgte in einem Fall als Kontrolle zusätzlich in einem weiteren Labor (MVZ Medizinische Laboratorien Düsseldorf).

Die Injektionen der Medikamente wurden jeweils durch erfahrenes und zusätzlich geschultes Personal durchgeführt, die Kühlkette der Medikation wurde entsprechend der Fachinformationen eingehalten.

Fallbeschreibung

Erster Fall: 44-jähriger Mann, HIV-Erstdiagnose August 2020 (CDC A2, CD4⁺-Lymphozyten 439/µl (19,3%), Viruslast 1.706 Kopien/ml, Subtyp B, keine Resistenz-assoziierten Mutationen in der initialen Resistenzanalyse vor Therapiestart). Keine Begleitmedikation; BMI 29,0kg/m². Beginn der ART im August 2020 mit Doravirin/Lamivudin/TenofovirDF 100/300/245 mg. Im Oktober 2020 wurde die ART auf Dolutegravir/Lamivudin 50/300mg umgestellt. Im März 2022 erfolgte auf Wunsch des Patienten bei (Selbst-) Stigmatisierung eine Umstellung der Therapie auf CAB/RPV-LA ohne oralen Lead-in. Die Messung der Medikamentenspiegel erfolgte in den Wochen 4, 6 und 16 nach der ersten Injektion.

Die Medikamentenspiegel von RPV waren zu allen drei Zeitpunkten nicht messbar (<25ng/ml). Der CAB-Spiegel war zu Woche 4 niedriger (800ng/ml) und zu Woche 6 und 16 jeweils höher als C_{min} (1790ng/ml, 2680ng/ml; C_{min}: 1600ng/ml, vgl. Abb.1). Aufgrund eines Anstiegs der Viruslast auf 65 Kopien/ml in Woche 16 nach der ersten Injektion wurde zusätzlich eine orale Therapie mit TDF/FTC 245/200mg + DRV/r 600/100mg (bid) verabreicht, eine Resistenzanalyse erbrachte aufgrund der geringen Virusreplikation kein Ergebnis. Die HI-Viruslast lag nach Therapieumstellung/-intensivierung wieder unter der Nachweisgrenze (not detected), die CD4⁺-Lymphozyten blieben im Messzeitraum stabil.

Es erfolgte eine humangenetische Analyse in Bezug auf möglicherweise vorliegende Polymorphismen metabolisierender Enzyme (PGx-Panel (MALDI), IIG - Labor Thiele, Kaiserslautern), hier ergab sich kein Hinweis für eine beschleunigte Rilpivirin-Clearance.

Zweiter Fall: 54-jähriger Mann, HIV-Erstdiagnose März 2022 (CDC A1, CD4⁺-Lymphozyten 572/µl (18,3%), Viruslast 339.270 Kopien/ml, Subtyp B, keine Resistenzmutationen in der initialen Resistenzanalyse vor Therapiestart). Keine Begleitmedikation; BMI 23,2kg/m², Beginn der ART im April 2022 mit Bictegravir/Emtricitabin/TenofovirAF 50/200/25mg. Hierunter lag die Viruslast in 07/2022 unter Nachweisgrenze. Umstellung auf CAB/RPV-LA ohne oralen Lead-in im August 2022 auf Wunsch des Patienten.

Die CD4⁺-Zellzahl war hierunter stabil, die Viruslast weiterhin supprimiert. Messungen der Medikamentenspiegel erfolgten in den Wochen 4½ und 10 nach der ersten Injektion. Der Wirkstoffspiegel von LA-RPV war zu beiden Zeitpunkten nicht messbar (<25ng/ml). Der Gehalt an LA-CAB war zu Woche 4½ nach der ersten Injektion höher als C_{min} (2520ng/ml) und wurde zu Woche 10 nicht bestimmt. Aus Sorge vor einer insuffizienten (CAB-Mono-)Therapie erfolgte in 11/2022 eine Rückumstellung auf B/F/TAF 50/200/25mg. Die Viruslast lag konsequent weiterhin unter der Nachweisgrenze.

Bei diesem Patienten ist eine humangenetische Analyse in Bezug auf möglicherweise vorliegende Polymorphismen metabolisierender Enzyme noch ausstehend.

Resultate

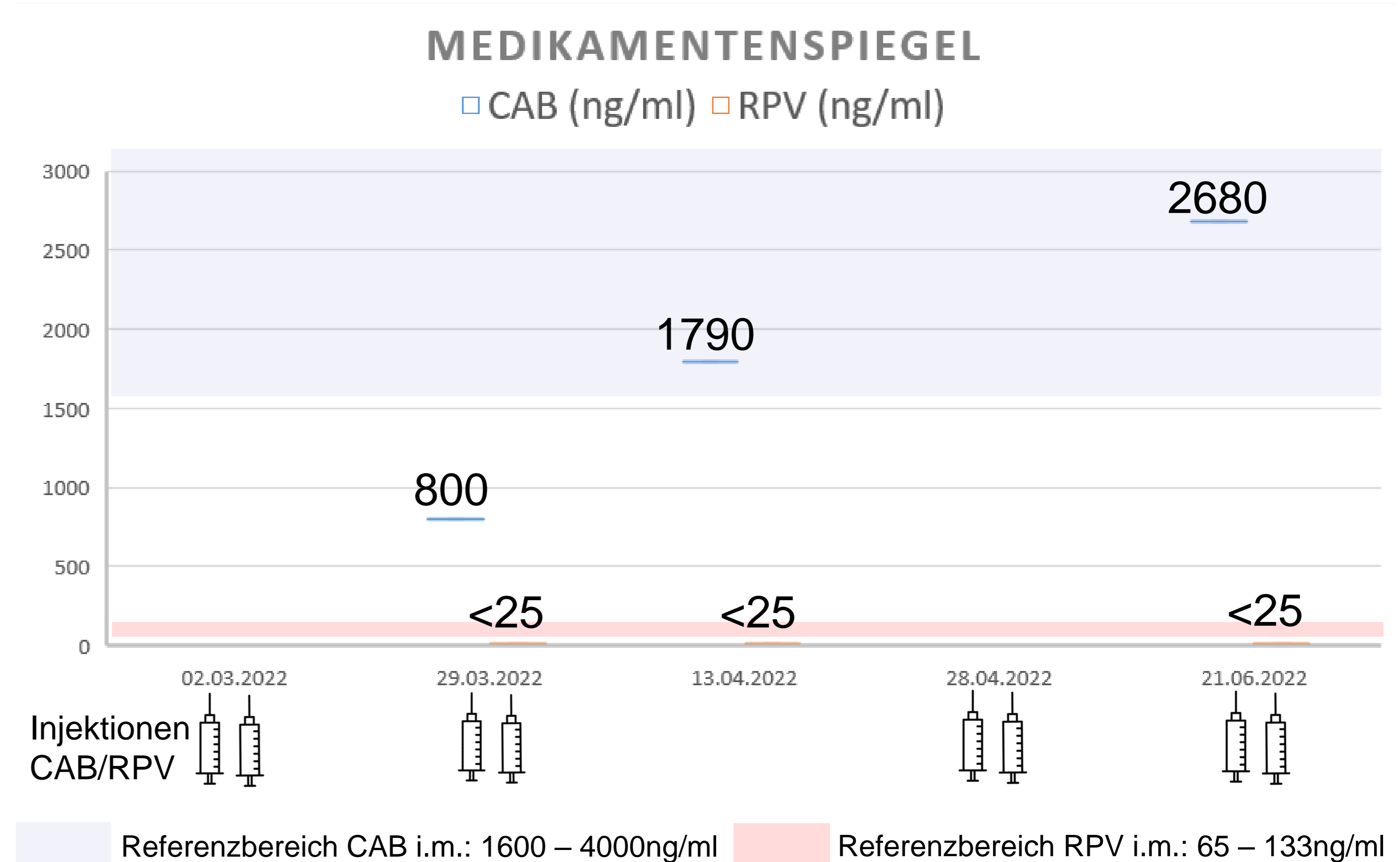


Abb. 1: Konzentrationen von Carbotegravir CAB und Rilpivirin RPV – Patient 1

Diskussion

In diesen beiden Fällen konnten bei wiederholten Messungen trotz regelhafter Injektionen und ohne relevante Begleitmedikation oder andere Risikofaktoren keine Rilpivirin-Spiegel nachgewiesen werden. Bei vergleichbaren Patienten unter identischer ART konnten hingegen Rilpivirin-Werte im Referenzbereich gemessen werden. Das ART-Regime wurde infolge der Kenntnis über die niedrigen Spiegel umgestellt, in einem der beiden Fälle zusätzlich getriggert durch einen diskreten Anstieg der Viruslast.

Durch die Bestimmung von Medikamentenspiegeln vor der dritten Injektion konnten insuffiziente RPV-Spiegel detektiert und eine potentielle Monotherapie mit CAB vermieden werden.

Corresponding address:
Praxis Dr. Knechten
Blondelstr. 9
52062 Aachen
Germany

Phone: +49-241-470970
Fax: +49-241-408652
E-mail: bee@pzb.de