

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/21288>

Please be advised that this information was generated on 2019-03-25 and may be subject to change.

# Atovaquon (Wellvone®)

- David M. Burger
- Eveline W. Wuis  
*Afdeling Klinische farmacie, Academisch Ziekenhuis Nijmegen*
- Peter P. Koopmans  
*Afdeling Algemene interne geneeskunde, Academisch Ziekenhuis Nijmegen*

## Inleiding

*Pneumocystis carinii*-pneumonie (PCP) was één van de als eerste waargenomen manifestaties van het 'acquired immunodeficiency syndrome' (AIDS). PCP is nog steeds een belangrijke oorzaak van mortaliteit en morbiditeit bij personen die met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) geïnfecteerd zijn, ondanks profylaxe met co-trimoxazol of met pentamidine-aërosol bij personen bij wie het aantal CD4-positieve cellen is gedaald tot onder de 200 per  $\mu\text{l}$  (primaire profylaxe) of bij personen die al eerder een PCP hebben doorgemaakt (secundaire profylaxe). Dit kan verklaard worden door:

- het feit dat veel HIV-positieve personen onbekend zijn met hun HIV-status en dus geen profylaxe ontvangen;
- een falende profylaxe, met name bij pentamidine-aërosol;
- het incidenteel optreden van PCP bij personen die niet voldoen aan de criteria voor profylaxe, bijvoorbeeld personen met een CD4-aantal hoger dan 200 per  $\mu\text{l}$ .

Voor meer informatie over epidemiologie, pathologie en diagnostiek wordt verwezen naar een recent overzichtsartikel in dit tijdschrift [1].

Co-trimoxazol en pentamidine intraveneus worden beschouwd als middelen van eerste respectievelijk tweede keuze voor de behandeling van PCP. Aan beide geneesmiddelen zijn echter nadelen verbonden. De behandeling met co-trimoxazol moet vaak gestaakt worden vanwege koorts of huidreacties (in sommige onderzoeken bij 40-60% van het aantal patiënten). Pentamidinegebruik kan leiden tot hypoglykemie en nierinsufficiëntie. Voor de bijwerkingen op co-trimoxazol zijn andere oplossingen mogelijk zoals een kortere behandelingsduur, het tijdelijk staken van therapie en vervolgens continueren met een lagere dosis, dosisaanpassing op basis van een bloedspiegelbepaling van trimethoprim, of de keuze voor een ander sulfa-preparaat dan sulfamethoxazol. Toch is er plaats voor effectieve, zo mogelijk minder toxische middelen. Atovaquon (voorheen 566C80) zou zo'n middel kunnen zijn.

De eerste aanwijzingen voor effectiviteit kwamen uit een open-labelonderzoek bij 34 personen met AIDS en een matig-ernstige PCP [2]. Van de behandelde patiënten reageerde 79% op atovaquon, 15% moest de behandeling stoppen vanwege gebrek aan klinische respons, terwijl 12% het gebruik moest staken als gevolg van bijwerkingen [van deze laatste groep waren 2 personen (6%) wel succesvol behandeld]. Deze gunstige resultaten leidden tot het uitvoeren van vergelijkend onderzoek tussen co-trimoxazol en pentamidine.

In een dubbelblinde, 'multicentre' studie onder

322 patiënten met AIDS en een milde tot matig-ernstige PCP [gedefinieerd als een verschil in de alveolaire en de arteriële zuurstofspanning  $\leq 6\text{kPa}$  (45 mmHg)] werden patiënten behandeld gedurende 21 dagen met driemaal daags 750 mg atovaquon of driemaal daags 1.920 mg co-trimoxazol (= 1.600 mg sulfamethoxazol en 320 mg trimethoprim), beide oraal ingenomen [3]. Co-trimoxazol bleek effectiever te zijn: 7% van de personen uit de co-trimoxazolgroep werd beoordeeld als 'non-responder', tegenover 20% van de personen uit de atovaquongroep, een statistisch significant verschil. Het percentage personen uit de gerandomiseerde groepen dat de behandeling moest staken vanwege bijwerkingen, vertoonde het omgekeerde beeld: 20% van de patiënten uit de co-trimoxazolgroep stopte de behandeling tegenover 7% uit de atovaquongroep. De mortaliteit 4 weken na beëindiging van therapie was hoger in de atovaquongroep: 7% versus 1% in de co-trimoxazolgroep. Dit leidde tot de conclusie dat atovaquon minder effectief is dan co-trimoxazol bij de behandeling van milde tot matig-ernstige PCP, maar dat het minder bijwerkingen veroorzaakt. Het percentage patiënten dat succesvol wordt behandeld zonder ernstige bijwerkingen is vrijwel gelijk voor beide middelen: 62-64.

Het vergelijkende onderzoek tussen atovaquon en pentamidine was een open-labelonderzoek, waarbij een intraveneuze toediening (pentamidine, eenmaal daags 3-4 mg/kg lichaamsgewicht) vergeleken werd met een orale behandeling (atovaquon, driemaal daags 750 mg tijdens de maaltijden) [4]. Een totaal van 144 patiënten met een milde tot matig-ernstige PCP (gedefinieerd als hiervoor beschreven), van wie 75% intolerant was voor co-trimoxazol, werd behandeld gedurende 21 dagen. De resultaten vertoonden overeenkomsten met de uitkomsten van het vergelijkende onderzoek tussen co-trimoxazol en atovaquon. Een groter aantal patiënten in de atovaquongroep reageerde niet op de behandeling (29%), tegenover 17% in de pentamidinegroep (het verschil was echter niet significant). Het percentage patiënten dat de therapie moest staken als gevolg van bijwerkingen was wel weer lager in de atovaquongroep: 4 versus 36 in de pentamidinegroep. Er was geen verschil in mortaliteit. De combinatie van een lagere effectiviteit met een betere tolerantie zorgde ervoor dat het percentage succesvol behandelde patiënten zonder ernstige bijwerkingen hoger was voor atovaquon (57) dan voor pentamidine (40), maar ook dit verschil was niet significant ( $p = 0,085$ ).

Atovaquon als behandeling en profylaxe van encephalitis veroorzaakt door *Toxoplasma gondii* bij patiënten met AIDS die niet reageerden op of

intolerant waren voor standaardtherapie is nog in onderzoek [5]. Hoewel het middel zeker effect heeft, zijn nog onvoldoende gegevens bekend om voor deze patiëntenpopulatie een plaatsbepaling te kunnen maken.

### Plaatsbepaling

Uit deze onderzoeken kan de conclusie worden getrokken dat co-trimoxazol de eerste keus blijft voor de behandeling van milde tot matig-ernstige PCP op basis van de hoogste effectiviteit. Indien intraveneuze toediening is geïndiceerd heeft een eigen bereiding van een co-trimoxazolinfuus of Lidatrim® de voorkeur boven het specialité Bactrimel®, omdat het laatstgenoemde produkt de toxische hulpstof propyleenglycol bevat [6-7]. Voor personen die co-trimoxazol niet verdragen zijn er nu twee geregistreerde alternatieven: pentamidine intraveneus of atovaquon oraal. Atovaquon heeft hierbij weliswaar de voordelen van orale toediening, betere tolerantie en lagere kosten (circa f 50,- versus f 66,50); de kans op falen is mogelijk groter. Een belangrijk nadeel van atovaquon is verder de lage en wisselende biologische beschikbaarheid.

Bloedspiegelbepaling is een optie om personen met een slechte absorptie van atovaquon te identificeren.

Enkele aanvullingen zijn op hun plaats: atovaquon is nog niet vergeleken met twee andere (niet-geregistreerde) orale behandelingsstrategieën voor milde tot matig-ernstige PCP: dapson+trimethoprim en clindamycine+primaquine. Verder bestaan nog geen gegevens over de plaats van atovaquon bij de profylaxe van PCP. Ten slotte zijn er nog geen onderzoeken uitgevoerd naar de effectiviteit van atovaquon bij andere risicogroepen met PCP, zoals patiënten die chemotherapie of orgaantransplantatie ondergaan.

### Farmacotherapeutische gegevens

#### Indicaties en werkingsmechanisme

Atovaquon is geregistreerd voor de acute behandeling van milde tot matig-ernstige PCP bij patiënten die intolerant zijn voor behandeling met co-trimoxazol. Milde tot matig-ernstige PCP is daarbij gedefinieerd als een verschil in de alveolaire en de arteriële zuurstofspanning  $\leq 6$  kPa (45 mmHg) terwijl de zuurstofspanning in arterieel bloed groter is dan 8 kPa (60 mmHg) wanneer omgevingslucht wordt ingeademd. Atovaquon is in onderzoek voor de behandeling en profylaxe van *Toxoplasma gondii*-infecties (encephalitis, ophthalmitis) [5].

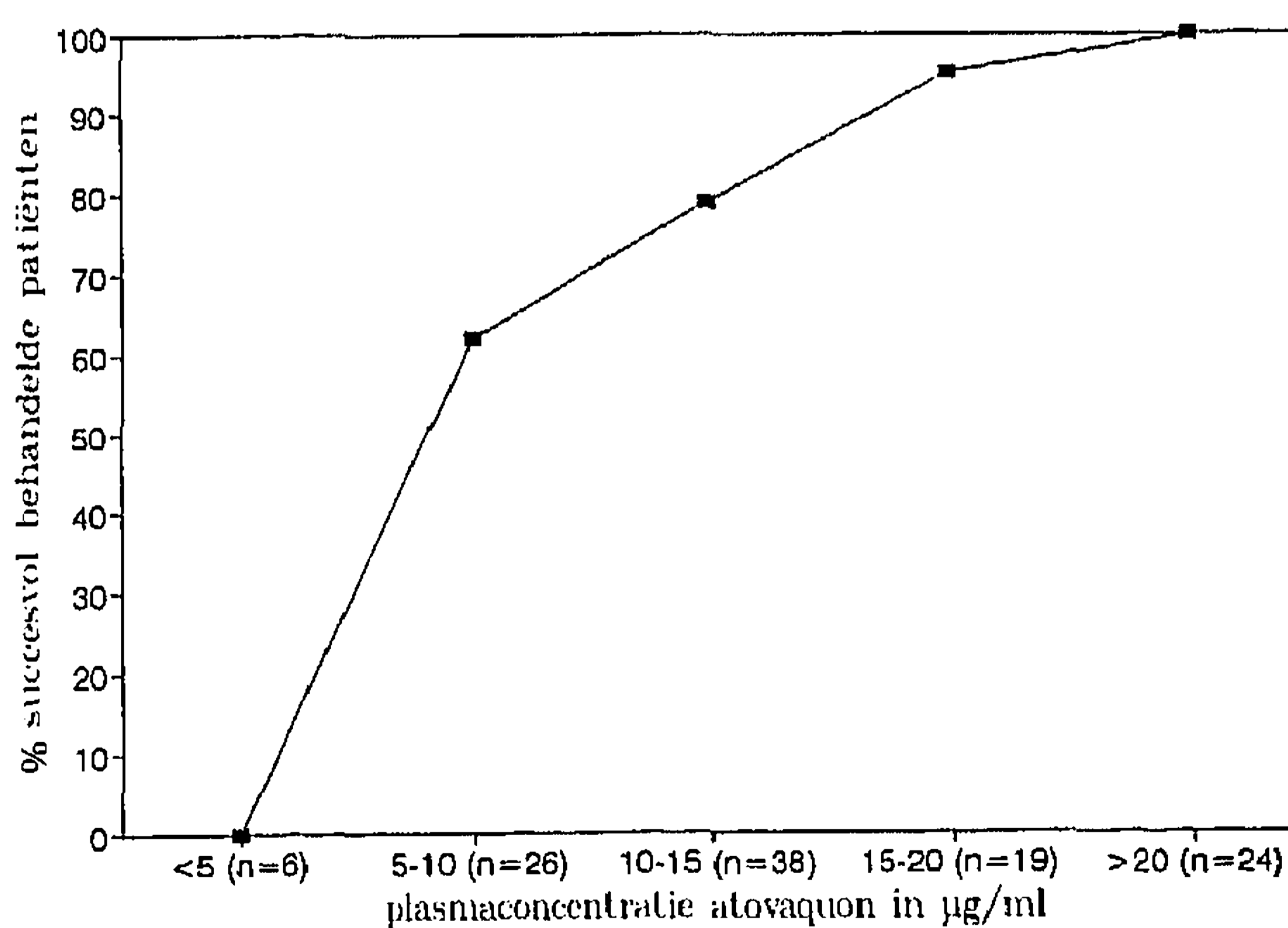
Het werkingsmechanisme van hydroxy-naftochinonen, zoals atovaquon, bestaat uit het blokkeren van de elektrontransportketen in de mitochondriën van protozoa. Het aangrijpingspunt is het cytochroom-bc<sub>1</sub>-complex, dat een rol speelt in de synthese van nucleïne-zuren en adenosinetriphosfaat (ATP). Dit werkingsmechanisme is tot nu toe alleen aangetoond in mitochondriën van *Plasmodium falciparum*, maar aangenomen wordt dat de werking tegen andere protozoa, zoals *Pneumocystis carinii* en *Toxoplasma gondii*, op hetzelfde principe berust. In-vitro-onderzoek heeft uitgewezen dat atovaquon een duizendmaal grotere gevoeligheid heeft voor het

cytochroom-bc<sub>1</sub>-complex van *Plasmodium*-mitochondriën dan voor mitochondriën uit levercellen van ratten. De IC<sub>50</sub>-waarden zijn voor *Pneumocystis carinii* 0,1-1 µg/ml; voor *Toxoplasma gondii* 0,001-0,1 µg/ml; voor *Plasmodium falciparum* 0,3-2 ng/ml.

#### Absorptie

Atovaquon is een zeer lipofiele verbinding met een slechte oplosbaarheid in water. De mate van absorptie is afhankelijk van de dosis en de samenstelling van de maaginhoud [8-9]. Doses groter dan 750 mg per keer geven een minder dan evenredige toename van de maximale plasmaspiegel (C<sub>max</sub>). De absorptie is drie- tot zesmaal groter wanneer de atovaquon-tabletten worden ingenomen met een vetrijke maaltijd in vergelijking met inname zonder voedsel. De biologische beschikbaarheid van een dosis van 750 mg (3 tabletten van 250 mg) ingenomen met voedsel door met HIV geïnfecteerde mannen bedraagt 21%. Bij vrijwilligers en asymptomatische HIV-geïnfecteerde personen is de biologische beschikbaarheid een factor 2-3 hoger. Een verminderde biologische beschikbaarheid is aangetoond bij patiënten met diarree. De maximale plasmaspiegel wordt bereikt 6 uur na inname. Een tweede piek kan worden waargenomen als gevolg van een enterohepatische kringloop.

De gemiddelde 'steady state'-plasmaspiegel bij een dosering van driemaal daags 750 mg tijdens de maaltijden ingenomen, was 14 µg/ml in beide, eerder vermelde vergelijkende onderzoeken [3-4]. De 'steady state'-plasmaspiegel lijkt een belangrijke determinant te zijn voor klinische effectiviteit. Lage plasmaspiegels (<10 µg/ml) werden gevonden bij patiënten met diarree en konden worden geassocieerd met falen van therapie en sterfte. Plasmaspiegels hoger dan 15 µg/ml konden worden geassocieerd met een grotere kans op respons en overleving (fig. 1). De relatie tussen plasmaspiegel en toxiciteit ligt iets minder duidelijk: in twee onderzoeken werd weliswaar een verband gevonden tussen het optreden van huiduitslag ('rash') en hoge plasmaspiegels (hoger dan 20 µg/ml) [2; LaFon S e.a., ongepubliceerde waarnemingen]. In een ander onderzoek kon dat niet worden bevestigd [4].



#### ▲ Figuur 1

Versand tussen de 'steady state'-plasmaconcentratie van atovaquon en het percentage succesvol behandelde patiënten [3]. n geeft het aantal patiënten per groep weer



**Eiwitbinding en verdeling**

De mate van binding aan plasma-eiwitten is 99,9%. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het verdelingsvolume en de weefselpenetratie bij mensen.

**Metabolisme en eliminatie**

Er zijn geen aanwijzingen dat atovaquon wordt gemetaboliseerd. Het middel wordt primair verwijderd via een enterohepatische kringloop, waarna definitieve uitscheiding plaatsvindt via de faeces. Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt teruggevonden in de urine. 'Steady state'-plasmaspiegels worden na circa 7 dagen bereikt. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 2-3 dagen. Deze lange halfwaardetijd suggereert dat minder frequent doseren dan driemaal daags rationeler is. Onderzoek heeft evenwel uitgewezen dat de dagdosis beter over drie of vier giften verdeeld kan worden dan in één keer te worden ingenomen in verband met de dosisafhankelijke absorptie. Doseringen hoger dan 750 mg per keer leidden niet tot hogere plasmaconcentraties van atovaquon [8].

**Dosering**

De aanbevolen orale dosering bij infecties met *Pneumocystis carinii* is driemaal daags 750 mg (3 tabletten van 250 mg), in te nemen met voedsel, gedurende 21 dagen. De dosering die in onderzoeksverband wordt gehanteerd bij encephalitis veroorzaakt door *Toxoplasma* is viermaal daags 750 mg, in te nemen met voedsel. De klinische effectiviteit van atovaquon bij kinderen is nog niet definitief vastgesteld. Doseringen van 10-40 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> zijn onderzocht, waarbij 40 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> vergelijkbare plasmaconcentraties bij kinderen geeft als driemaal daags 750 mg bij volwassenen.

**Contra-indicaties**

Atovaquon is gecontraïndiceerd bij personen met een bekende overgevoeligheid voor atovaquon of voor enig ander bestanddeel van de formulering.

**Voorzorgen**

Er is geen informatie over de effecten van atovaquon tijdens de zwangerschap bij de mens. Atovaquon dient tijdens de zwangerschap niet te worden gebruikt tenzij het therapeutisch voordeel voor de moeder opweegt tegen elk mogelijk risico voor de vrucht. Uit studies bij konijnen met hoge doses atovaquon is toxiciteit aangetoond voor moeder en vrucht. Het is niet bekend of atovaquon in moedermelk wordt uitgescheiden.

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden de tabletten in te nemen met voedsel, en de aanbevolen kuur van 21 dagen af te maken. Ze moeten contact opnemen met hun arts of apotheker indien ze niet meer in staat zijn hun medicatie met voedsel in te nemen; indien ze diarree ontwikkelen of als ze huiduitslag krijgen. In al deze gevallen dienen alternatieve behandelingen te worden overwogen.

Omdat atovaquon niet of nauwelijks renaal wordt uitgescheiden, lijkt dosisaanpassing bij verminderde nierfunctie niet aangewezen te zijn. Dosisaanpassing bij verminderde leverfunctie lijkt evenmin geïndiceerd omdat geen metabolisme van

atovaquon plaatsvindt, maar voorzichtigheid moet wel worden betracht bij galwegobstructie. De werkzaamheid van atovaquon is niet systematisch onderzocht bij niet met HIV geïnfecteerde personen met PCP en bij ouderen. Verder heeft geen onderzoek plaatsgevonden voor ernstige vormen van PCP en geen onderzoek met atovaquon als profylaxe voor PCP.

**Bijwerkingen**

Het is moeilijk gebleken een causaal verband vast te stellen tussen een behandeling met atovaquon en het optreden van bijwerkingen, omdat de meeste patiënten die deelnamen aan klinisch onderzoek complicaties hadden die verband hielden met HIV-infectie in een gevorderd stadium. De meest gemelde bijwerking is huiduitslag (20-40%), die over het algemeen verdwijnt zonder staken van therapie. Incidenteel is erythema exsudativum multiforme gemeld, waarbij de therapie wel gestaakt moet worden. De klachten verdwijnen dan vervolgens. Andere gemelde bijwerkingen zijn: misselijkheid (20%), diarree (20%), klachten van het centraal zenuwstelsel (hoofdpijn, duizeligheid en slapeloosheid; samen circa 14%), braken (14%) en koorts (14-40%). De meest voorkomende afwijkingen in laboratoriumparameters zijn: verhoogde concentraties transaminasen (6-8%, maar geen hepatitis), verhoogde concentraties amylase (8%), hyponatriëmie (7-10%), anemie (3-5%) en neutropenie (4-6%). Er zijn geen meldingen bekend van overdosering bij toediening van atovaquon aan mensen.

**Interacties**

Er zijn nog maar weinig goed opgezette studies verricht naar mogelijke interacties tussen atovaquon en de vele geneesmiddelen die patiënten met AIDS gebruiken. De enige goed gedocumenteerde interactiestudie betreft die met zidovudine (AZT). Gelijktijdige toediening van atovaquon en zidovudine resulteerde in een toename van 33% van het oppervlakte onder de plasmaconcentratietijdcurve (AUC) van zidovudine. Hierdoor bestaat er mogelijk een verhoogde kans op zidovudine-gerelateerde bijwerkingen, met name als er hoge doseringen zidovudine gebruikt worden en/of de combinatie van zidovudine en atovaquon langdurig toegepast wordt. Zidovudine heeft geen invloed op de farmacokinetiek van atovaquon.

Atovaquon is zeer sterk aan plasma-eiwitten gebonden. Voorzichtigheid is daarom gewenst bij combinatie met middelen die ook sterk aan plasma-eiwitten binden en die een geringe therapeutische breedte hebben, zoals orale antistollingsmiddelen en orale bloedsuikerverlagende middelen. In vitro is er geen interactie waargenomen op het niveau van verdringing van eiwitbinding tussen atovaquon en kinine of fenytoïne.

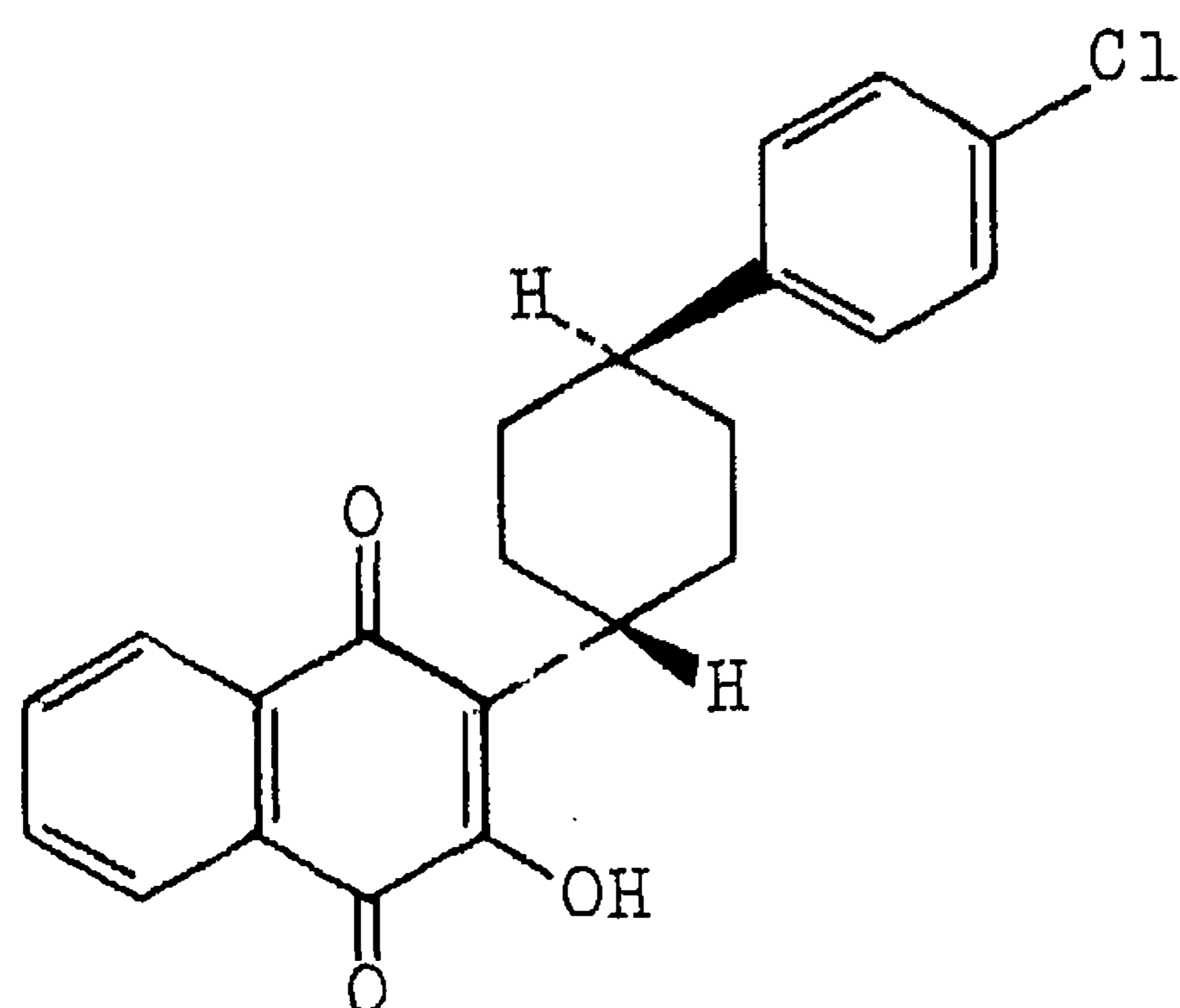
Alle overige gegevens over mogelijke interactie tussen atovaquon en andere geneesmiddelen zijn afkomstig van een multivariantie-analyse, uitgevoerd op gegevens die zijn verkregen uit klinisch onderzoek met in totaal 191 deelnemers [Sadler BM e.a., ongepubliceerde waarnemingen]. De resultaten dienen nog te worden bevestigd in formele interactiestudies. Een aanzienlijke daling van de



plasmaconcentratie van atovaquon (7-8 µg/ml) werd waargenomen na gecombineerd gebruik met rifampicine of metoclopramide. Een geringe daling van de plasmaspiegel (1,5-3,5 µg/ml) trad op na gecombineerd gebruik met paracetamol, aciclovir, anti-diarreemiddelen, opiaten, cefalosporinen, benzodiazepinen en laxeremiddelen. Een significante stijging (circa 2,5 µg/ml) ontstond door combinatie met fluconazol of prednison.

## Farmaceutische gegevens

### Structuurformule



De structuurformule van atovaquon 2-[trans-4-(p-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon staat hierboven. De moleculeformule is  $C_{22}H_{19}ClO_3$ .

### Fysisch-chemische eigenschappen

Atovaquon is een gele, kristallijne stof die praktisch onoplosbaar is in water (<0,1 µg/ml). De relatieve moleculemassa is 366,84. Maximale UV-absorptie wordt waargenomen bij 251 nm in het loopmiddel van de hogedruk-vloeistofchromatografische methode (HPLC-methode). Er zijn geen gegevens bekend met betrekking tot IR-resonantie en smeltpunt.

### Analyse

Atovaquon kan worden bepaald met behulp van een isocratische, 'reversed phase'-HPLC-methode [10]. Plasma (0,1 ml) wordt gemengd met 0,05 ml/l fosfaatbuffer (pH = 7,0) en een extractievloeistof bestaande uit hexaan en isoamylalcohol (98:2 v/v). Na schudden en centrifugeren wordt een hoeveelheid gemengd met isopropylalcohol en drooggedampt onder stikstof. Het residu wordt opgenomen in het loopmiddel en geïnjecteerd op de HPLC-kolom. Het HPLC-systeem bestaat uit: een analytische  $C_1$ -kolom (15 cm x 4,6 mm interne diameter) met een  $C_1$ -voorkolom (1 cm x 4 mm, interne diameter), een 2 µm voorfilter, als loopmiddel een mengsel van methanol en 0,1% azijnzuur (70+30 v/v) en UV-absorptie bij 254 nm. De retentietijd van atovaquon is 6-7 min. Het meetgebied strekt van 0,25-100 µg/ml, ruim voldoende voor toepassing in de klinische praktijk.

### Hulpstoffen

De kern van de tablet bevat naast atovaquon laaggesubstitueerd hydroxypropylcellulose, microkristallijne cellulose, povidon K30, natriumzetmeelglycollaat en magnesiumstearaat. De filmcoat bevat

gele kleurstof (OY-S-7914) bestaande uit onder andere geel ijzeroxide (E172)). De tablet is omhuld met een dunne glanslaag van polyethyleenglycol 8.000.

### Houdbaarheid

De houdbaarheidstermijn van de tabletten is 2 jaar bij bewaren bij temperaturen lager dan 30°C. De tabletten worden geleverd in een bruine glazen flacon met sluiting van polyethyleen met 189 stuks.

### Handelsvormen

Atovaquon wordt door Wellcome Pharmaceuticals te Utrecht in de handel gebracht als tabletten met 250 mg atovaquon onder de naam Wellvone®.

### Literatuur

- 1 Feberwee T, Burger DM, Meenhorst PL, Mulder JW, Underberg WJM, Koks CHW, et al. Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van de complicaties van HIV-infectie. 3. *Pneumocystis carinii*-pneumonie. Pharm Weekbl 1995;130(7):155-63.
- 2 Falloon J, Kovacs J, Hughes W, O'Neill D, Polis M, Davey Jr RT, et al. A preliminary evaluation of 566C80 for the treatment of *Pneumocystis pneumonia* in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1991;325(22):1534-8.
- 3 Hughes W, Leoung G, Kramer F, Bozzette SA, Safrin S, Frame P, 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):i 521-7.
- 4 Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, Follansbee SE, Caldwell PT, Scott JD, et al. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii pneumonia* in patients with AIDS. Ann Intern Med 1994;121(3):174-80.
- 5 Kovacs JA, the NIAID-Clinical Center Intramural AIDS Program. Efficacy of atovaquone in treatment of toxoplasmosis in patients with AIDS. Lancet 1992;340:637-8.
- 6 Hekster YA, Vree TB. Het belang van de farmaceutische hulpstof propyleenglycol bij de keuze van geneesmiddelen: de combinatie van sulfamethoxazol of sulfametrol met trimethoprim. Ziekenhuisfarmacie 1993;9:29-33.
- 7 De Weerd G, Van der Meer YG. Bereiding en houdbaarheid van een co-trimoxazol infuus. Ziekenhuisfarmacie 1992;8:1-8.
- 8 Hughes WT, Kennedy W, Shenep JL, Flynn PM, Hetherington SV, Fullen G, 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;63(4):843-8.
- 9 Rolan PE, Mercer AJ, Weatherly BC, Holdich T, Meire H, Peck RW, et al. Examination of some factors responsible for a food-induced increase in absorption of atovaquone. Br J Clin Pharmacol 1994;37:13-20.
- 10 DeAngelis DV, Long JD, Kanics LL, Wooley JL. High-performance liquid chromatographic assay for the measurement of atovaquone in plasma. J Chromatogr 1994;652:211-9.

### Overzichtsliteratuur

- Masur H. Prevention and treatment of pneumocystis pneumonia. N Engl J Med 1992;327(26):1853-60.
- Artymowicz RJ, James VE. Atovaquone: a new antipneumocystis agent. Clin Pharm 1993;12(8):563-70.
- Haile LG, Flaherty JF. Atovaquone: a review. Ann Pharmacother 1993;27(12):1488-94.