

Farmacokinetiek en farmacodynamiek van gelijktijdig gebruik van lopinavir + ritonavir en rosuvastatine

Manon van der Lee^{ab}, Raaj Sankatsing^c, Emile Schippers^d, Martin Vogel^e, Jürgen Rockstroh^e, Gerd Fätkenheuer^f, Christoph Wyen^f, Peter Koopmans^{bg}, Peter Reiss^c en David Burger^{ab}

^a Apotheek/Klinische Farmacie, UMC St Radboud, Nijmegen.

^b Nijmeegs Universitair Centrum voor Infectieziekten.

^c Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

^d Leids Universitair Medisch Centrum.

^e Universiteit van Bonn, Duitsland.

^f Universiteit van Keulen, Duitsland.

^g Afdeling Algemene Interne Geneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen.

Correspondentie: M.vanderLee@akf.umcn.nl.

Kernpunten

- De combinatie lopinavir + ritonavir is een veel gebruikte en potente proteaseremmer, maar heeft hyperlipidemie als bijwerking. De hyperlipidemie kan worden behandeld met statines.
- De meeste statines geven interacties met proteaseremmers via CYP3A4, waardoor ernstige bijwerkingen zoals rhabdomyolyse kunnen ontstaan. Rosuvastatine wordt bijna niet via CYP3A4 gemetaboliseerd en geeft dus waarschijnlijk geen interactie met proteaseremmers.
- Rosuvastatine bleek effectief in het behandelen van hyperlipidemie bij hiv-geïnfecteerde patiënten met lopinavir + ritonavir.
- Rosuvastatine had geen invloed op de spiegels van lopinavir + ritonavir, maar de spiegel van rosuvastatine was wel 1,6 maal zo hoog als die van gezonde vrijwilligers zonder hyperlipidemie.

De combinatie van lopinavir + ritonavir is een van de meest gebruikte en meest potente proteaseremmers. Als bijwerking kan echter hyperlipidemie optreden [1]. Indien deze bijwerking optreedt kan een patiënt overgezet worden op een andere therapie, zoals met een niet-nucleoside reversetranscriptaseremmer en nucleoside reversetranscriptaseremmers, die echter ook bijwerkingen kunnen geven of niet mogelijk zijn vanwege resistentie. Bij afwezigheid van alternatieven moet een groot aantal patiënten dus lopinavir + ritonavir blijven gebruiken. Bij deze groep patiënten moet de hyperlipidemie behandeld worden, meestal met statines. De meeste statines geven echter interacties met proteaseremmers via het enzym 3A4 van cytochroom P450 (CYP3A4), waardoor de plasmaspiegels van de statines stijgen en ernstige bijwerkingen zoals rhabdomyolyse kunnen ontstaan [2]. Rosuvastatine wordt bijna niet via CYP3A4 gemetaboliseerd en geeft waarschijnlijk geen interactie [3]. Rosuvastatine is een effectieve statine bij hiv-negatieve patiënten [4]. Rosuvastatine zou dus een goede

Abstract

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of simultaneous use of lopinavir + ritonavir and rosuvastatin

Objectives

This study explored the lipid-lowering effect of rosuvastatin and assessed the effect of lopinavir + ritonavir on the pharmacokinetics of rosuvastatin and vice versa.

Design and methods

HIV-infected patients on lopinavir + ritonavir (viral load < 400 copies/mL) with total cholesterol (TC) > 6.2 mol/L were treated with rosuvastatin for 12 weeks, starting on a dose of 10 mg QD. If fasting target values (TC < 5.0 mmol/L; HDL-cholesterol > 1.0 mmol/L; LDL-cholesterol < 2.6 mmol/L; triglycerides < 2.0 mmol/L) were not reached with rosuvastatin 10 mg QD, the dose was escalated to 20 mg or 40 mg at week 4 and 8, respectively. Plasma lopinavir + ritonavir trough levels (C_{min}) were drawn at week 0, 4, 8 and 12; rosuvastatin C_{min} at week 4, 8, and 12.

Results

All 22 included patients completed the trial. Lopinavir and ritonavir plasma concentrations were not influenced by rosuvastatin ($p = 0.44$ and 0.26 , repeated-measures analysis). Median (IQR) rosuvastatin C_{min} for 10 mg, 20 mg and 40 mg QD were 0.97 (0.70-1.5), 2.5 (1.3-3.3) and 5.5 (3.3-8.8) ng/mL, respectively. The mean reductions in TC and LDL comparing week 4 to baseline (10 mg of rosuvastatin QD) were 27.6% and 31.8%. Rosuvastatin was well tolerated; three patients experienced transient muscle pain.

Conclusions

Rosuvastatin appeared to be an effective statin in hyperlipidaemic HIV-infected patients. Lopinavir + ritonavir levels were not affected by rosuvastatin, whilst rosuvastatin levels unexpectedly appeared to be increased 1.6-fold as compared to data from healthy volunteers. These findings warrant further study to fully elucidate the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of the combination of rosuvastatin and lopinavir + ritonavir.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(2):42-45

keuze kunnen zijn voor behandeling van hyperlipidemie bij bovengenoemde groep hiv-geïnfecteerde patiënten. Het onderzoek heeft als hoofddoelen het effect van rosuvastatine op plasmalipiden bij hiv-geïnfecteerde patiënten en de veiligheid van het gecombineerd gebruik met lopinavir + ritonavir te onderzoeken. Tevens is bepaald of er een farmacokinetische interactie bestaat tussen rosuvastatine en lopinavir + ritonavir.

Tabel 1**Patiëntkarakteristieken bij aanvang**

Parameter	Waarde
Geslacht	2 vrouwen, 20 mannen
Leeftijd (jaren); mediaan (interkwartielafstand)	48 (40–56)
Gewicht (kg); mediaan (interkwartielafstand)	78 (67–88)
Lengte (m); mediaan (interkwartielafstand)	175 (172–178)
Weg van hiv-infectie	15 homoseksueel, 6 heteroseksueel, 1 onbekend
Lopinavir + ritonavir als eerste HAART-regime	7 ja, 15 nee
Totaal cholesterol (mmol/l); gemiddelde (SD)	7,1 (0,95)
LDL-cholesterol (mmol/l); gemiddelde (SD)	4,2 (0,99)

HAART: *highly active anti-retroviral therapy*

Tabel 2**Gemiddelde concentraties [□] totaal cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol en triglyceriden in week 0, 4, 8 en 12**

	Totaal cholesterol	LDL-cholesterol	HDL-cholesterol	Triglyceriden
n	22	20	22	19
Week 0	7,1 (0,95) [◇]	4,2 (0,99) [▽]	1,2 (0,43) [◇]	3,6 (1,8) [◇]
Week 4	5,2 (0,81) [△]	2,8 (0,61) [△]	1,2 (0,41) [△]	2,6 (1,3) [△]
Week 8	4,9 (1,2)	2,7 (0,77)	1,2 (0,51)	2,2 (1,0)
Week 12	4,7 (0,79)	2,5 (0,61) [⊕]	1,4 (0,81)	2,3 (1,4)

[□] mmol/l; gemiddelde (SD)

[◇] 2 patiënten zijn geëxcludeerd voor data-analyse omdat ze niet nuchter waren;

[△] 1 patiënt is geëxcludeerd omdat deze niet nuchter was;

[▽] 2 patiënten zijn geëxcludeerd vanwege niet-nuchter zijn en 1 spiegel kon niet worden bepaald vanwege hoge triglyceridenwaarden;

[⊕] 1 spiegel kon niet worden bepaald vanwege hoge triglyceridenwaarden

Methoden**Onderzoeksopzet en populatie**

Dit onderzoek vond plaats bij hiv1-geïnfecteerde patiënten tussen 18 en 65 jaar met hyperlipidemie (totaal cholesterol > 6,2 mmol/l) ten gevolge van het gebruik van lopinavir + ritonavir gedurende ten minste 3 maanden. Het was een open-label onderzoek van 12 weken en werd uitgevoerd in het UMC St Radboud te Nijmegen, het Leids Universitair Medisch Centrum, het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam en de universiteiten van Keulen en Bonn in Duitsland. Het onderzoek bestond uit drie perioden. Gedurende deze perioden namen de patiënten tweemaal daags 400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir in. De dosering van rosuvastatine werd opgehoogd afhankelijk van de respons op de lipidehuishouding. In periode 1 (week 1-4) werd gestart met de inname van eenmaal daags 10 mg rosuvastatine. In periode 2 (week 4-8) werd de rosuvastatinedosering opgehoogd naar 20 mg, als niet aan alle van de volgende vier criteria werd voldaan: totaal cholesterol < 5,0 mmol/l, LDL-cholesterol < 2,6 mmol/l, HDL-cholesterol > 1,0 mmol/l en triglyceriden

< 2,0 mmol/l [5]. Aan het begin van periode 3 (week 8-12) werden de lipiden wederom beoordeeld. Als de waarden niet voldeden, werd de rosuvastatinedosering verhoogd tot 40 mg. Als de streefwaarden wel bereikt waren, bleef de dosering gehandhaafd.

Tijdens week 0, 4, 8 en 12 werden dalspiegels afgenomen van lopinavir + ritonavir en rosuvastatine.

Voor het onderzoek is goedkeuring van de Commissie Mensgebonden Onderzoek Arnhem/Nijmegen verkregen.

Gegevensanalyse

De plasmaconcentraties van lopinavir + ritonavir werden gemeten door de Apotheek/Klinische Farmacie van het UMC St Radboud met een gevalideerde HPLC-methode [6]. De plasmaconcentraties van rosuvastatine werden bepaald door Covance Laboratories (Madison, Wisconsin, Verenigde Staten), volgens een gevalideerde HPLC-methode [7].

Voor dit onderzoek is geen *sample size*-berekening uitgevoerd omdat het een beschrijvend onderzoek van de farmacokinetiek en -dynamiek van de combinatie van lopinavir + ritonavir en rosuvastatine is.

Tabel 3

Dalspiegels rosuvastatine (C_{\min} , afgenomen 19-24 uur na inname) bij 10, 20 and 40 mg vergeleken met historische gezonde vrijwilligers

Dosering	C_{\min} (ng/ml) ons onderzoek \square	historische gezonde controles \diamond	verhouding (ons onderzoek/controles)
10 mg (n = 12)	1,0 (0,69-1,5)	0,63 (0,27-1,2)	1,6
20 mg (n = 14)	2,5 (1,3-3,3)	1,6 (0,54-4,1)	1,6
40 mg (n = 9)	4,5 (3,3-7,5)	2,9 (1,7-3,6)	1,6

\square mediaan (interkwartielafstand)

\diamond gemiddelde (spreiding) [8; gegevens AstraZeneca 2006]

Hiervoor is een aantal van 20 patiënten toereikend. Statistische berekeningen werden uitgevoerd met SPSS voor Windows, versie 12.0.1.

Resultaten

Patiëntkarakteristieken

In totaal zijn 22 hiv-geïnfecteerde patiënten geïncludeerd in het onderzoek. Tabel 1 geeft de patiëntkarakteristieken in week 0 weer.

Farmacodynamiek

Alle patiënten zijn gestart met een dosering van 10 mg rosuvastatine eenmaal daags. In week 4 continueerden 3 patiënten de dosering van 10 mg, maar voor 19 patiënten werd de dosering verhoogd tot 20 mg. In week 12 gebruikte 1 patiënt nog 10 mg rosuvastatine per dag, 7 patiënten 20 mg en 14 patiënten 40 mg.

Tabel 2 toont het effect van rosuvastatine op nuchtere concentraties totaal cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol en triglyceriden in week 4, 8 en 12 ten opzichte van de aanvangswaarde.

De gemiddelde verlagingen (SD) van de concentraties totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden door 10 mg rosuvastatine van week 4 ten opzichte van week 0 waren 27,6 (7,6) %, 31,8 (16,7) %, en 20,7 (38,5) % ($p < 0,001$, $p < 0,001$ en $p = 0,022$ in vergelijking met de uitgangswaarde; gepaarde t-toets). Het gehalte HDL-cholesterol steeg met gemiddeld 3,1% (12,5%), wat niet significant was ($p = 0,460$).

In week 12 hebben 7 patiënten (32%) de targets voor alle lipiden behaald; 15/22 (68%) van de patiënten de streefwaarde voor totaal cholesterol, 13/19 (68%) voor LDL-cholesterol, 15/22 (68%) voor HDL-cholesterol en 10/19 (53%) voor triglyceriden.

Farmacokinetiek

Mediane (interkwartielafstand) dalspiegels lopinavir (9-15 uur na inname) waren 5,2 (3,7-6,5), 5,4 (4,1-7,6), 5,6 (4,2-7,8) en 5,2 (3,6-6,3) mg/l in week 0, 4, 8 en 12. Een *repeated measures*-analyse liet geen verschil zien in lopinavir-dalspiegels tussen week 0, 4, 8 en 12 ($p = 0,44$). Mediane (interkwartielafstand) dalspiegels ritonavir (9-15 uur na inname) waren 0,22 (0,17-0,28), 0,25 (0,14-0,36), 0,26 (0,14-0,33) en 0,20 (0,17-0,34) mg/l in week 0, 4, 8 en 12 (*repeated measures*-analyse: $p = 0,26$).

Tabel 3 laat de mediane dalspiegels van rosuvastatine voor 10 mg, 20 mg en 40 mg zien in vergelijking met waarden van gezonde vrijwilligers zonder hyperlipidemie [8; gegevens AstraZeneca 2006]. Plasmadalspiegels in onze studie lijken 1,6 keer zo hoog te zijn als die van de gezonde vrijwilligers.

Bijwerkingen en veiligheid

Er zijn tijdens het onderzoek geen patiënten uitgevallen of tijdelijk gestopt met het gebruik van rosuvastatine vanwege bijwerkingen. De bijwerkingen waren mild. 3 patiënten meldden voorbijgaande spierpijn. Van hen had 1 patiënt tijdens de spierpijn een verhoogde creatinekinasewaarde van 436 E/l. In totaal hadden 4 patiënten een enkele creatinekinasewaarde hoger dan 250 E/l, spreiding: 363-676 E/l. Na verloop van tijd verdween de spierpijn en daalden de creatinekinasewaarden tot normaal terwijl rosuvastatine werd doorgebruikt.

Beschouwing en conclusie

Ons onderzoek toonde aan dat rosuvastatine een effectieve statine is bij hiv-geïnfecteerde patiënten met hyperlipidemie. Recent werd het eerste en enige onderzoek met 10 mg rosuvastatine per dag bij hiv-geïnfecteerde patiënten gepubliceerd [9]. Dit pilotonderzoek met 16 patiënten liet een vergelijkbaar effect van rosuvastatine op plasmalipiden zien. De verlaging van LDL-cholesterol tijdens de eerste 4 weken van ons onderzoek door 10 mg rosuvastatine was echter enigszins lager dan het effect bij hiv-negatieve patiënten, bij wie een verlaging van 43% tot 63% is gevonden voor een dosis van 10 tot 40 mg [10].

Aan het einde van ons onderzoek gebruikten veel patiënten de hoogst mogelijke dosering van rosuvastatine: 40 mg eenmaal daags. De reden hiervoor is dat wij erg strikte streefwaarden hebben gebruikt volgens de huidige richtlijnen voor de behandeling van hyperlipidemie bij hiv-geïnfecteerde patiënten [5]. In de praktijk zullen de artsen zich voornamelijk richten op het effect op de waarden van totaal cholesterol en LDL-cholesterol en minder op triglyceriden en HDL-cholesterol, waarop statines minder effect hebben.

Lopinavir + ritonavir-dalspiegels veranderden niet tussen week 0 en 12 en waren vergelijkbaar met resultaten uit eerder onderzoek met lopinavir + ritonavir zonder rosuvastatine [11, 12]. Deze resultaten laten zien dat rosuvastatine geen invloed heeft op de farmacokine-

tiel van lopinavir + ritonavir. Dit resultaat is in overeenstemming met eerdere publicaties die het ontbreken van een effect van rosuvastatine op CYP450 beschrijven [13].

In de literatuur zijn weinig gegevens bekend over de farmacokinetiek van rosuvastatine bij patiënten met hyperlipidemie. Er zijn slechts gegevens bekend van dalspiegels van gezonde vrijwilligers zonder hyperlipidemie. Wij hebben de dalspiegels uit ons onderzoek vergeleken met gegevens (*data on file*) van AstraZeneca, de fabrikant van Crestor (rosuvastatine). Wij vonden onverwachts 1,6 keer zo hoge dalspiegels van rosuvastatine als die bij gezonde vrijwilligers zonder hyperlipidemie. Omdat we geen intrapatiëntcontroles hadden in ons onderzoek, is het moeilijk te bepalen of er daadwerkelijk sprake is van een interactie.

Een andere verklaring voor de verhoogde rosuvastatinespiegels zou kunnen zijn dat lopinavir + ritonavir een transporteiwit beïnvloedt. Een onderzoek van Simonson e.a. beschrijft namelijk een verhoging van rosuvastatineblootstelling in combinatie met ciclosporine bij harttransplantatiepatiënten [14]. Ciclosporine vermindert de opname van rosuvastatine in de lever door remming van de *organic anion transport*-polypeptide C (OATP-C). Voor zover wij weten zijn er geen onderzoeken uitgevoerd waarin het effect van lopinavir + ritonavir op OATP-C is onderzocht.

Een recent uitgevoerd interactieonderzoek tussen rosuvastatine en lopinavir + ritonavir bij 15 gezonde vrijwilligers liet ook een verhoging van de blootstelling aan rosuvastatine zien: een 2,1 keer zo hoge AUC en een 4,7 keer zo hoge topspiegel [15]. Deze resultaten zijn in overeenstemming met de resultaten van ons onderzoek. We kunnen echter niet verklaren waarom Hoody e.a. geen verhoging in dalspiegel vonden terwijl een verhoging in AUC en topspiegel wel werden waargenomen.

Onderzoeken naar interacties tussen proteaseremmers en andere statines laten stijgingen tot 30-voudig verhoogde statineconcentraties zien, met als gevolg een verhoogde kans op bijwerkingen zoals rhabdomyolyse [16-18]. Het is dus de vraag of de relatief kleine verhoging van de rosuvastatineconcentratie door gelijktijdig gebruik van lopinavir + ritonavir, zoals Hoody en wij waarnamen, klinisch relevant moet worden geacht.

Tijdens het onderzoek zijn er geen patiënten uitgevallen vanwege bijwerkingen. De bijwerkingen waren mild. De onderzoekspopulatie is echter te klein om een definitieve conclusie te trekken over de veiligheid van de combinatie van rosuvastatine en lopinavir + ritonavir.

Geconcludeerd kan worden dat rosuvastatine een effectieve statine is voor hiv-geïnfecteerde patiënten met hyperlipidemie. Dit onderzoek toonde aan dat lopinavir + ritonavir-spiegels niet werden veranderd door gelijktijdig gebruik van rosuvastatine. De rosuvastatinespiegels waren echter onverwacht 1,6 keer zo hoog als spiegels van gezonde vrijwilligers zonder hyperlipidemie. Er zal meer onderzoek moeten plaatsvinden om de farmacokinetiek van rosuvastatine en om de effectiviteit en de veiligheid van de combinatie van rosuvastatine met lopinavir + ritonavir volledig in kaart te brengen. Tot die tijd moet de combinatie van rosuvastatine en lopinavir + ritonavir voorzichtig worden toegepast.

Gebaseerd op de registratielezing van Manon van der Lee.

Dit onderzoek is uitgebreider gepubliceerd in: van der Lee M, Sankatsing R,

Schippers E, Vogel M, Fätkenheuer G, van der Ven A, Kroon F, Rockstroh J, Wyen C, Bäumer A, de Groot E, Koopmans P, Stroes E, Reiss P, Burger D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combined use of lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in HIV-infected patients. *Antivir Ther.* 2007;12(7):1127-32.

Sponsoring voor dit onderzoek is ontvangen van Abbott Virology, Nederland.

AstraZeneca Nederland heeft bijgedragen aan de meting van de plasmaspiegels rosuvastatine.

LITERATUUR

- 1 Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Hyperlipidaemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22(2):89-99.
- 2 Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31(3):257-75.
- 3 Carswell CI, Plosker GL, Jarvis B. Rosuvastatin. *Drugs.* 2002;62(14):2075-85.
- 4 Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92(2):152-60.
- 5 Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis.* 2003;37(5):613-27.
- 6 Droste JAH, Verweij-van Wissen CPWGM, Burger DM. Simultaneous determination of the HIV drugs indinavir, amprenavir, saquinavir, ritonavir, lopinavir, nelfinavir, the nelfinavir hydroxymetabolite M8 and nevirapine in human plasma by reversed phase high performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit.* 2003;25:393-9.
- 7 Hull CK, Penman AD, Smith CK, et al. Quantification of rosuvastatin in human plasma by automated solid-phase extraction using tandem mass spectrometric detection. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci.* 2002;772(2):219-28.
- 8 Martin PD, Mitchell PD, Schneck DW. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(5):472-7.
- 9 Calza L, Colangeli V, Manfredi R, et al. Rosuvastatin for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors: a pilot study. *AIDS.* 2005;19(10):1103-5.
- 10 Cheng JW. Rosuvastatin in the management of hyperlipidemia. *Clin Ther.* 2004;26(9):1368-87.
- 11 Corbett AH, Lim ML, Kashuba AD. Kaletra (lopinavir/ritonavir). *Ann Pharmacother.* 2002;36(7-8):1193-203.
- 12 Cvetkovic R, Goa K. Lopinavir/Ritonavir. A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs.* 2003;63(8):769-802.
- 13 McTaggart F, Buckett L, Davidson R, et al. Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol.* 2001;87(5A):28B-32B.
- 14 Simonson SG, Raza A, Martin PD, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(2):167-77.
- 15 Hoody D, Kiser J, Predhomme J, et al. Drug-drug interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2007 Feb 25-28; Los Angeles, California. Abstract 564.
- 16 Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS.* 2002;16(4):569-77.
- 17 Carr RA, Andre AK, Betz RJ, et al. Concomitant administration of ABT-378/ritonavir (ABT-378/r) results in a clinically important pharmacokinetics (PK) interaction with atorvastatin (ATO) but not pravastatin (PRA). 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000 sep; Toronto, Canada. Abstract 1644.
- 18 Hsyu PH, Schultz-Smith MD, Lillibridge JH, et al. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(12):3445-50.