

### TITAN-Studie bestätigt

# Bessere Ansprechraten mit Darunavir bei vorbehandelten HIV-Infizierten

**MADRID – Eine effektive antiretrovirale Therapie ist heute auch bei vorbehandelten HIV-Infizierten möglich. Dazu tragen nicht nur Präparate mit neuen Wirkmechanismen, sondern auch die weiterentwickelten neuen Vertreter bereits bewährter Substanzgruppen bei. Die Ergebnisse der TITAN-Studie machen am Beispiel von Darunavir deutlich: Mit diesem neuen Proteaseinhibitor (PI) kann die Viruslast bei der Mehrheit vorbehandelter Patienten nach virologischem Versagen unter die Nachweisgrenze gebracht werden.**

Trotz aller Fortschritte in der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) von HIV-Infizierten waren die Langzeiterfolge durch viele Hürden begrenzt – dazu zählten Resistenz-, Verträglichkeits- und Complianceprobleme, betonte **Professor Dr. Jürgen Rockstroh** von der Universitätsklinik Bonn auf einem Satellitensymposium des Unternehmens Tibotec bei der 11. Europäischen AIDS-Konferenz. Der Proteaseinhibitor Darunavir (DRV) wurde entwickelt, um auch diese Hürden zu meistern.

TITAN\* ist eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Multizenterstudie, in der die klinische Effektivität und Therapiesicher-

heit von Ritonavir-geboostertem Darunavir (DRV/r) mit der von Ritonavir-geboostertem Lopinavir (LPV/r) verglichen wurde.<sup>1</sup> Insgesamt 595 HAART-vorbehandelte, aber LPV/r-unerfahrene Patienten wurden aufgenommen. Zusätzlich zu einer optimierten Basistherapie („optimized background therapy“, OBT) erhielten sie randomisiert entweder DRV/r (2 x tgl. 600 mg/100 mg) oder LPV/r (2 x tgl. 400 mg/100 mg).

#### Signifikante Überlegenheit

Der primäre Endpunkt war die Ebenbürtigkeit von DRV/r in Bezug auf ein virologisches Therapiean-

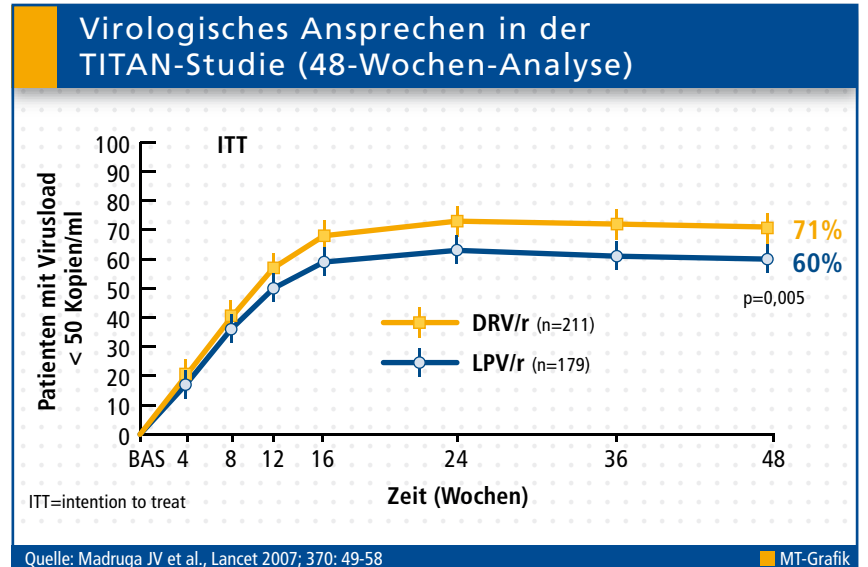


Professor Dr. Jürgen Rockstroh

sprechen, definiert als Viruslastsenkung unter 400 Kopien/ml. Dieses Ziel war nach 48 Wochen bei 77 % der Patienten aus der DRV/r-Gruppe erreicht, verglichen mit 67 % aus der LPV/r-Gruppe. Damit wurde nicht nur eine Ebenbürtigkeit, sondern sogar eine signifikante Überlegenheit des DRV/r-Regimes demonstriert (p=0,008). Eine Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml wurde unter DRV/r mit 71 % ebenfalls signifikant häufiger erzielt als unter LPV/r mit 60 % (p=0,005). Der Anstieg der CD4-positiven Zellen war in beiden Gruppen ähnlich – mit 88 Zellen/ml unter DRV/r und 81 Zellen/ml unter LPV/r. „Diese Ergebnisse bestätigen klar die Potenz von geboostertem Darunavir“, betonte Prof. Rockstroh.

Darüber hinaus hat sich auch in dieser Studie bestätigt, dass DRV/r eine hohe Resistenzbarriere besitzt und offenbar auch die Substanzen der Basistherapie vor Resistenzentwicklungen schützt<sup>2</sup>, betonte Prof. Rockstroh: „Daher sollte DRV/r als bevorzugte Therapieoption in dieser Patientengruppe angesehen werden.“

\*TITAN steht für: TMC114/r In Treatment-experienced Patients Naïve to lopinavir



Die Senkung der Viruslast unter 50 Kopien/ml wurde signifikant häufiger mit Darunavir/r (71 %) verglichen mit Lopinavir/r (60 %) erreicht.

## Hohe Resistenzbarriere schützt Substanz und Basistherapie

**MADRID – Darunavir besitzt nicht nur eine hohe genetische Barriere gegen Resistenzentwicklungen – die Substanz vermag offenbar auch die übrigen Substanzen der antiretroviralen Kombinationstherapie vor Resistenzentwicklungen zu schützen. Dies wurde im Rahmen der TITAN-Studie in Resistenz-Untersuchungen bei antiretroviral vorbehandelten HIV-Infizierten deutlich.**

Unter einer hohen genetischen Barriere versteht man die Fähigkeit einer Substanz, trotz des Auftretens von Mutationen in der Ziel-Proteinstruktur des Virus die Entwicklung einer Resistenz zu verzögern und die antivirale Aktivität lange zu erhalten. Darunavir (Prezista®, DRV) verfügt über eine hohe genetische Barriere, wie in einem Poster bei der 11. Europäischen AIDS-Konferenz deutlich wurde.<sup>4</sup>

Darin wurde das virologische Ansprechen von DRV/r sowie LPV/r in der TITAN-Studie näher untersucht. Ein virologisches Versagen war nach 48 Wochen bei 22 % der Patienten aus der LPV/r-Gruppe zu verzeichnen, aber nur bei 10 % aus der DRV/r-Gruppe. Dabei waren unter DRV/r mit 21 vs. 36 % nicht nur weniger primäre Mutationen gegen Proteasehemmer zu verzeichnen,

sondern auch weniger Mutationen gegen die Substanzen der Basistherapie: mit NRTI-Mutationen bei 14 % der DRV/r-Behandelten und 27 % der LPV/r-Behandelten. „Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die Verwendung von DRV/r bei vorbehandelten Patienten nicht nur die Wahrscheinlichkeit für ein virologisches Ansprechen verbessert, sondern auch zukünftige Therapieoptionen besser bewahren hilft“, so das Fazit der Autoren.

#### Referenzen:

- Madruga, JV et al., Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomized controlled phase III trial. Lancet 2007; 370: 49–58
- De Meyer, S. et al., Effect of baseline and on-treatment mutations on the antiretroviral activity of darunavir/ritonavir (DRV/r) and lopinavir/ritonavir (LPV/r): results of a randomized, controlled, phase III study (TITAN). 4<sup>th</sup> IAC Conference 2007, Sydney/Australien, Juli 2007, Poster WEPEB038
- Clotet, B. et al., Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. Lancet 2007; 369: 1169–1178
- De Meyer, S. et al., Lower virological failure (VF) rate and mutations development during treatment with darunavir/ritonavir (DRV/r) compared with lopinavir/ritonavir (LPV/r) in treatment-experienced patients: TITAN 48-week resistance analysis. 11<sup>th</sup> European AIDS Conference (EACS) 2007, Madrid, Oktober 2007, Poster 7.3/04
- de Bèthune, M.-P. et al., Screening and selecting for optimized antiretroviral drugs: rising to challenge of drug resistance. Curr Med Res Opin 2007; 22(12): 2603–2612

#### Gezielt gegen resistente HI-Virusstämme entwickelt

Der neue Proteaseinhibitor (PI) Darunavir (Prezista®) wurde gezielt gegen resistente Virusstämme entwickelt. So wurde die Substanz in einem intensiven in-vitro-Screening wegen ihrer potenten Aktivität sowohl gegen Wildtyp-Viren als auch gegen 19 klinisch relevante, resistente Virusstämme aus 1000 Analoga eines Vorläufer-PI ausgewählt.<sup>6</sup>

Weitere Auswahlkriterien waren die hohe Affinität der Substanz an die Bindungsstelle der HIV-Protease. Darunavir bindet in einem Strukturbereich, der für die Protease-Aktivität von entscheidender Bedeutung ist – eine Mutation in diesem Bereich ist mit einem Aktivitätsverlust des Enzyms verbunden.<sup>6</sup>

#### Gute Verträglichkeit auch bei Langzeit-Einnahme gewährleistet

**MADRID – Die gute gastrointestinale Verträglichkeit sowie die geringe Beeinträchtigung des Lipidmetabolismus sind zwei wesentliche Kennzeichen des neuen geboosterten Proteaseinhibitors Darunavir.**

Darauf hat **Professor Dr. Pierre-Marie Girard** vom Hôpital Saint-Antoine, Paris, auf einem Satellitensymposium des Unternehmens Tibotec bei der 11. Europäischen AIDS-Konferenz hingewiesen. Er präsentierte die Daten von mehreren Studien, in denen der Ritonavir-geboosterte Proteaseinhibitor Darunavir (DRV/r) mit anderen geboosterten PIs verglichen wurde. Die wichtigsten Daten zu vorbehandelten Patienten stammen aus den POWER-Studien und aus der TITAN-Studie:

- In der gemeinsamen Analyse der Verträglichkeitsdaten aus den Phase-II-Studien POWER-1, -2 und -3 war nach 48 Wochen Therapie unter DRV/r (2 x 600/100 mg) die kumulative Inzidenz einer Diarrhö mit 20 % versus 28 %

niedriger als unter dem Vergleichs-PI. Abbrüche wegen Nebenwirkungen erfolgten unter DRV/r bei 5 % und in der Vergleichsgruppe bei 9 % der Behandelten.<sup>3</sup>

- In der Phase-III-Studie TITAN war nach 48 Wochen Therapie die Inzidenz der mittelgradigen bis schweren Diarrhö unter DRV/r mit 7,7 % nur etwa halb so hoch wie unter Lopinavir/r mit 14 % (p<0,05). Hautausschläge wurden unter DRV/r tendenziell häufiger beobachtet, waren aber überwiegend von milder bis mittelgradiger Ausprägung. Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen traten in dieser Studie mit insgesamt 7 % vergleichbar auf.<sup>1</sup>

Auch Laborveränderungen – insbesondere im Lipidstoffwechsel, sind unter DRV/r vergleichsweise gering ausgeprägt, wie Prof. Girard betonte. In den getesteten Dosierungen und behandelten Patientenpopulationen erfüllt Darunavir (Prezista®) damit die Erwartungen an eine Verbesserung in der Verträglichkeit, die ein neuer Proteaseinhibitor bieten sollte, so das Fazit von Prof. Girard.

**Prezista™ (Darunavir, DRV)** I: Prezista wird immer zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und zusätzlich anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung der HIV-Infektion bei erwachsenen Patienten eingesetzt. Die Patienten müssen entweder intensiv antiretroviral vorbehandelt sein oder ein Therapieversagen auf eine oder mehrere Proteasehemmer enthaltende Behandlungen aufweisen. D: Erwachsene: Die empfohlene Dosis von Prezista beträgt 2x täglich 600 mg, zusammen mit 2x täglich 100 mg Ritonavir und Nahrung. Die Art der Nahrung beeinflusst die Exposition gegenüber Darunavir nicht. KI: Überempfindlichkeit gegenüber Darunavir oder einem der sonstigen Bestandteile. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min). Stillzeit. Patienten mit mässiger und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B+C). Gleichzeitige Verabreichung mit folgenden Arzneimitteln: Amiodaron, Astemizol, Bepridil, Carbamazepin, Chinidin, Cisaprid, Digoxin, Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Flecainid, Johanniskraut, Lidocain (systemisch), Lovastatin, Methylergonovin, Midazolam, Phenobarbital, Phenytoin, Pimozid, Primidon, Propafenon, Rifabutin, Rifampicin, Sertindol, Simvastatin, Terfenadin, Topiramid, Triazolam, Vardenafil. IA: Atazanavir, Atorvastatin, Clarithromycin, Cyclosporin, Dexamethason, Didanosin, Efavirenz, Ethinylestradiol, Felodipin, Fluticasonpropionat, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Methadon, Nevirapin, Nicardipin, Nifedipin, Norethindron, Omeprazol, Paroxetin, Pravastatin, Ranitidin, Ritonavir, Saquinavir, Sertralin, Sildenafil, Sirolimus, Tacrolimus, Tadalafil, Tenofovir-Disoproxilfumarat, Trazodon, Voriconazol, Warfarin. UAW: (häufig, dh. 1 %–10 %) Hypertriglyzeridämie, Kopfschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung. Weitere UAW und Laboranomalien: bitte konsultieren Sie das aktuelle Arzneimittel-Kompendium VM: ART-naive Patienten, Kinder und Jugendliche, Patienten > 65 Jahre, Patienten mit bekannter Sulfonamid-Allergie, schwerwiegende Hautausschläge, leichte Leberfunktionsstörung, chronisch-akute Hepatitis, hämophile Patienten, Hyperglykämie, Lipidstoffwechselstörungen, Immun-Rekonstitutionssyndrom, Arzneimittel-Interaktionen, Schwangerschaft, Bedienen von Maschinen. Abgabekategorie: A Gekürzte Fachinformation: Bitte konsultieren Sie das Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Kassenpflichtig: Limitatio bei therapieerfahrenen Patienten. Tibotec, a division of Janssen-Cilag AG, Sihlbruggstr. 111, 6341 Baar

#### IMPRESSUM

Idee und Konzeption:  
INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23,  
Case postale, 4002 Basel  
Information: Janssen Cilag AG  
Redaktion: Dr. med. Christine Mücke  
Objekt: Dr. Adela Zatecky, Winfried Powollik  
Layout: Patrik Brunner  
Produktion: Patrik Brunner  
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages