

Convenience in der HIV-Therapie

Patienten profitieren von effektiven Regimen mit täglicher Einmalgabe

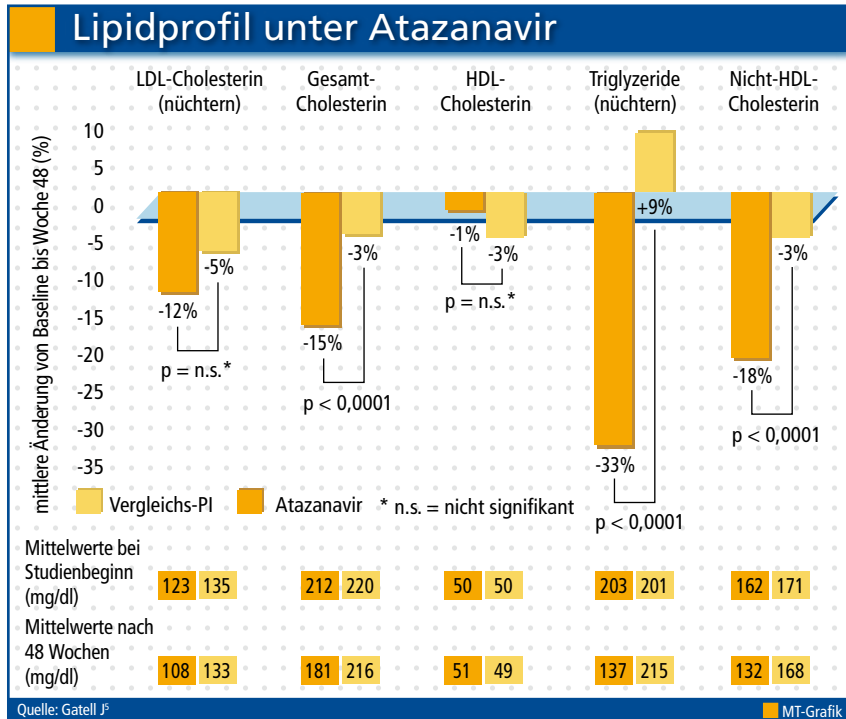
BAD NAUHEIM – Welche hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) sollte bei einem neu diagnostizierten HIV-Patienten, der die erste Therapie beginnt, gewählt werden: ein Nicht-nukleosidischer-Reverse-Transkriptasehemmer (NNRTI-basiertes Regime) oder ein Proteasehemmer (PI) basiertes Regime. Diese Frage wurde auf dem Symposium kontrovers diskutiert.

Für den initialen Einsatz der NNRTI plädierte **Professor Dr. Brian Gazzard** vom Chelsea and Westminster Hospital in London auf einer Fortbildungsveranstaltung von Bristol-Myers Squibb. Es konnte durch Studien gezeigt werden, dass die Gefahr des virologischen Versagens unter NNRTI-Regimen geringer ausgeprägt ist als unter nicht geboosterten Proteasehemmern.¹ Im Falle des primären Einsatzes von Efavirenz kommt als Vorteil für den Patienten hinzu, dass es zur täglichen Einmalgabe zugelassen ist.²

Günstiges Lipidprofil, gute Verträglichkeit

Bei Therapiebeginn wird Efavirenz mit einer fixen Kombination nukleosidischer Reverse-Transkriptasehemmer (NRTI; Abacavir/Lamivudin oder Emtricitabin/Tenofovir) als Backbone eingesetzt, so Prof. Gazzard.

Eines der bevorzugten Regime in der Second-line-Therapie ist die Kombination aus Tenofovir, AZT und dem mit Ritonavir (r) geboosterten PI Atazanavir (Reyataz®)*. Einer der Gründe: Auch dieser muss nur einmal täglich eingenommen werden. Hinzu kommen ein günstigeres Lipidprofil und eine gute



Veränderungen der Lipidwerte 48 Wochen nach Umstellung von anderen Proteasehemmern auf Atazanavir (Studie BMS AI424-097).

gastrointestinale Verträglichkeit im Vergleich zu anderen PIs.³

„Das wichtigste Ziel in der HIV-Therapie ist die maximale Kontrolle der Virusreplikation, um die Resistenzentwicklung zu verhindern“, betonte **Professor Dr. Christine Katlama** vom Hôpital Pitié Salpêtrière in Paris. Voraussetzung ist eine ausreichend hohe Compliance der Patienten, die wesentlich von der Verträglichkeit der eingesetzten Medikamente abhängt. Häufigster Grund für ein Absetzen bzw. eine Umstellung der Therapie bei PIs stellen Übelkeit und Erbrechen dar.⁴ Im Hinblick auf die gastrointestinale Verträglichkeit bietet Atazanavir (ATV) eindeutige Vorteile: Diarrhöen (Grad 2 bis 4) traten in der Studie BMS-045 unter Atazanavir/r mit 3% signifikant seltener als unter zweimal täglich Lopinavir/r mit 13% (p=0,01).³

Wirksamkeit bleibt bis Woche 96 erhalten

Die Studie BMS-045 belegt auch die Langzeitwirksamkeit von Atazanavir über 96 Wochen. Eingeschlossen pro Gruppe waren etwa 120 vorbehandelte Patienten, die der Gabe von einmal täglich Atazanavir/Ritonavir (ATV/r, 300/100 mg) oder zweimal täglich Lopinavir/Ritonavir (LPV/r, 400/100 mg) plus zwei NRTIs zugeteilt wurden. Über 96 Wochen bewirkten beide Regime eine vergleichbare Reduktion der Viruslast. Bei den metabolischen Effekten zeigten sich jedoch Unterschiede: es kam unter LPV/r zu einem Anstieg des Gesamtcholesterins und der Triglyzeride, unter ATV/r gingen LDL- und Gesamtcholesterin zurück (Gesamtcholesterin: p<0,0001 vs. LPV/r). Die Triglyzeride blieben unverändert (p<0,0001 vs. LPV/r).³ Bestätigt werden die Ergebnisse durch

HAART-assoziierte Dyslipidämie lässt sich verbessern

Therapiepausen sind aber keine Lösung

MADRID – Das Absetzen einer HAART aufgrund ungünstiger metabolischer Veränderungen birgt für HIV-Patienten potenzielle Gefahren. Eine Option bietet die Umstellung auf den PI Atazanavir, der das Lipidprofil z.B. in der Studie BMS-045 positiv beeinflusste.

Laut der D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs)-Studie erhöht die längerfristige Einnahme eines PI das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko pro Jahr um den Faktor 1,16.⁷ Dies sollte jedoch nicht zur Unterbrechung der Therapie veran-

lassen, warnte **Dr. Graeme J. Moyle**, London, auf einem Symposium zum Auftakt des „European Update on Lipodystrophy and Complications in HIV“.

Die Gefahren von geplanten Therapiepausen zeigt eine Studie an

knapp 5500 Patienten, die zur Hälfte eine kontinuierliche HAART erhielten. Bei den anderen Patienten wurde sie bei mehr als 350 CD4-Zellen/µl abgesetzt und nach Absinken unter 250 Zellen/µl wieder aufgenommen. Das Absetzen der Medikation erhöhte das Risiko der klinischen Progression und des Verstehens signifikant (p<0,0001). Das Risiko schwerer AIDS-definierter Ereignisse war 5-fach erhöht.⁸ Eine

INTERVIEW mit Professor Dr. Jürgen Rockstroh



Langzeitriskiken der HAART im Auge behalten

Professor Dr. Jürgen Rockstroh, Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik der Universität Bonn

Sollte die initiale Therapie bei einem HIV-Patienten auf einem PI oder einem NNRTI beruhen?

Prof. Rockstroh: Wegen der Einfachheit der Therapie geben die meisten Patienten NNRTI-basierten Regimen den Vorzug. Ein Vorteil der Proteasehemmer ist die geringe Gefahr der Resistenzentstehung. Sieht man sich jedoch an, welche Erfolge sich mit NNRTI über Jahre erzielen lassen, übertrifft dies alle anderen Regime. Meines Erachtens ist die Therapie mit Efavirenz und einer fixen Kombination aus zwei NRTI als First-line-Therapie fast optimal.

Welche Bedeutung messen Sie den metabolischen Nebenwirkungen der Proteasehemmer bei?

Prof. Rockstroh: Bislang haben wir ihre Bedeutung eher unterschätzt. Studien deuten darauf hin, dass bei HIV-Patienten eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität vorliegt. Und die zumeist jüngeren Patienten müssen sich auf eine jahrzehntelange Therapie einrichten. Kommen dann noch altersbedingte kardiovaskuläre Risikofaktoren

hinzu, kann sich eine Fülle von Problemen ergeben.

Verhalten sich alle Proteasehemmer bezüglich der Nebenwirkungen gleich?

Prof. Rockstroh: Mit Atazanavir steht uns ein Proteasehemmer mit sehr gutem Lipidprofil zur Verfügung. Dies bietet bei den gefürchteten metabolischen Nebenwirkungen der Proteasehemmer einen Vorteil. Derzeit lässt sich noch nicht beurteilen, ob die Boostering mit Ritonavir langfristig Nachteile mit sich bringt. Auch aufgrund der geringen Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen zählt Atazanavir zu den am besten verträglichen Proteasehemmern. Ein gewisses Problem ergibt sich durch die Erhöhung des Gesamtbilirubins, die zwar klinisch keinen hohen Stellenwert hat, ab einer bestimmten Grenze kann es jedoch zu einem Ikterus oder Sklerenikterus kommen, der den Eindruck erweckt, der Patient leide an einer Hepatitis.

die Studie BMS AI424-097, bei der ein Drittel der 419 Patienten von anderen PIs auf Atazanavir umgestellt wurden. Dies führte zu teilweise signifikanten Verbesserungen der Lipidwerte (Abbildung).⁵

Gemäss den derzeitigen Empfehlungen sollte eine HAART bei einer CD4-Zahl zwischen 200 bis 350 Zellen/µl begonnen werden. Daneben entscheidet aber auch die initiale Viruslast über den Therapieerfolg. So zeigten Patienten mit hoher initialer Viruslast in Studien häufiger ein virologisches Versagen als jene, bei denen bereits bei niedrigerer Viruslast mit der Therapie begonnen wurde.⁶

* Atazanavir (300 mg) ist nur geboostert (ATV/r) zugelassen.

Referenzen:

- Tashima K et al., XVth International AIDS Conference (IAC), 2004, Poster TuPeB4547
- Siehe Fachinformation Efavirenz (Stocrin®)
- Johnson M et al., 2006, AIDS 20: 711-718
- O'Brien ME et al., 2003, J AIDS 34: 407-414
- Gateil J et al., 10th European AIDS Conference (EACS), 2005, Abstract P51/1
- Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Stand 6/2005; www.daignet.de/media/PDF_D_A_antiretroviral_06_05.pdf)
- Friis-Møller N, 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), 2006, Paper #144
- El-Sadr W et al., 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), 2006, Abstract 106LB

FAZIT für die Praxis

Wirksame und verträgliche Medikamente zur täglichen Einmalgabe tragen wesentlich zur Verbesserung der Compliance und auch der Lebensqualität von HIV-Patienten bei. Eine solche Option bietet der Proteasehemmer Atazanavir (Reyataz®), der sich durch eine sehr gute gastrointestinale Verträglichkeit auszeichnet und das Lipidprofil in vielen Fällen positiv beeinflusst. Letzteres zeigte sich u.a. bei Patienten, die von anderen PIs auf Atazanavir umgestellt wurden.

IMPRESSUM

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 40020 Basel
 Information: Bristol-Myers Squibb SA
 Redaktion: Dr. Mathias Herrmann, Winfried Powollik
 Layout: Patrik Brunner
 Produktion: Patrik Brunner
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

REYATAZ® (Atazanavir). Indikation: In Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen für die Behandlung von HIV-1 infizierten, vorbehandelten Erwachsenen, bei denen ein Therapieversagen aufgetreten ist. Dosierung/Anwendung: Die empfohlene Dosierung ist 300 mg 1 x täglich kombiniert mit 100 mg Ritonavir 1 x täglich zusammen mit einer Mahlzeit. Spezielle Dosierungsanweisungen: Bei leichtgradiger Leberinsuffizienz kann Reyataz in der Standarddosierung mit Vorsicht und unter Kontrolle der Leberparameter angewendet werden. Bei Patienten mit mässig bis schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B und C) ist Atazanavir kontraindiziert. Kontraindikationen: Überempfindlichkeit auf den Wirkstoff oder einen Hilfsstoff. Die Kombination von Atazanavir mit den folgenden Arzneimitteln ist kontraindiziert: Rifampicin, H₂-Rezeptorenblocker und Protonenpumpen-Inhibitoren, Midazolam, Triazolam, Astemizol, Cisaprid, Chinidin, Ergotamin-derivate, Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ, Encainide, Flecainide, Propafenon, Vardenafil, Johanniskraut-Präparate. Reyataz mit Ritonavir darf nicht mit den HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin kombiniert werden. Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen: Eine antiretrovirale Kombinationstherapie kann zu Lipodystrophie und metabolischen Störungen führen. Eine dosisabhängige, asymptomatische Verlängerung des PR-Intervalls wurde beobachtet, weshalb bei bestehenden Reizeleitungsstörungen Atazanavir nur unter vorsichtiger Beobachtung angewendet werden sollte. Es existieren keine adäquaten kontrollierten Studien bei schwangeren und stillenden Frauen. Interaktionen: Atazanavir wird hauptsächlich über das Isoenzym CYP3A4 metabolisiert, was eine Vielzahl von möglichen Arzneimittelwechselwirkungen zur Folge haben kann. Wir bitten um Beachtung der ausführlichen Beschreibung in der Fachinformation. Unerwünschte Wirkungen: Nausea (23%), Kopfschmerzen (10%), Ikterus (10-15%). Häufig: Insomnie, periphere neurologische Symptome, Sklerenikterus, Abdominalschmerzen, Diarrhöe, Nausea, Erbrechen, Rash, Lipodystrophie. Gelegentlich: Schwindel, Somnolenz, Amnesie, Gastritis, Pankreatitis, Hepatitis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie, Anorexie, Laktatazidose, Arthralgie, Myalgie, Angst, Depression, Schlafstörungen, Synkope, Dyspnoe, Gynäkomastie, Hämaturie, Asthenie. Laborparameter: Erhöhungen des indirekten Bilirubins, sowie von Amylase, Kreatinkinase und ALT/AST. Packungen: Reyataz Hartgelatinekapseln 150 mg und 200 mg, Blisterpackungen zu 60 Kapseln (A). Kassenzulässig. Die vollständige Fachinformation finden Sie unter: www.kompendium.ch. Literatur auf Anfrage erhältlich bei: Bristol-Myers Squibb GmbH, Neuhofstrasse 6, 6341 Baar