

## Neuer Proteasehemmer zur HIV-Therapie

# Starke Initialtherapie verhindert Resistenzen

**BERLIN – Die Einführung\* der Proteaseinhibitoren (PI) in die HIV-Therapie hat zu einem drastischen Rückgang der Mortalität geführt. Meist kommen sie jedoch erst beim fortgeschrittenen Krankheitsbild zum Einsatz. Diese Strategie muss mit dem neuen PI Lopinavir/Ritonavir überdacht werden. Anlass hierzu geben klinische Studien, bei denen im Laufe einer bis zu zweijährigen Initialtherapie noch keine Resistenzen aufgetreten sind. Neben der hohen antiviralen Potenz zeichnet sich Lopinavir/r durch eine gute Verträglichkeit und den Vorteil der zweimal täglichen Einnahme aus.**

1995 verstarben an der HIV-Tagesklinik der Berliner Charité noch 25 % der betreuten Patienten. Heute liegt die Mortalität mit 7 % auf relativ niedrigem Niveau. „Wir rechnen damit, dass viele Patienten noch Jahrzehnte leben werden“, erklärte Dr. Frank Bergmann, Oberarzt an der dortigen HIV-Abteilung, bei einem Pressegespräch der Firma Abbott.

Allerdings reduziert sich mit jedem Therapieversagen die Zahl der noch verfügbaren Optionen. Es wäre daher



Dr. Frank Bergmann

wünschenswert, die „Virusarmee“ mit einer effektiven Initialtherapie möglichst lange in Schach zu halten. Voraussetzung dafür ist eine den Bedürfnissen des Patienten angepasste Therapie – woran der frühzeitige Einsatz der PI bislang scheiterte.

In Deutschland werden Proteasehemmer wegen ihrer Fettumverteilungs- und Stoffwechselstörungen eher zurückhaltend eingesetzt. An den Veränderungen scheinen aber auch nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) nicht unbeteiligt zu sein, betonte Dr. Bergmann. Mit der Einführung eines wirksamen, verträg-

lichen und mit wenigen Kapseln einzunehmenden Proteasehemmers sei die bisherige Einstellung daher zu überdenken.

### Hohe Wirkspiegel noch nach 12 Stunden

Der neue PI Lopinavir/Ritonavir (133,3/33,3 mg je Kapsel Kaletra®) wird den genannten Anforderungen gerecht. Antiretroviral wirksame Komponente ist Lopinavir, dessen Plasmaspiegel durch Ritonavir – einen starken Inhibitor des Cytochrom P450-Systems – geglättet werden. Lopinavir verfügt über den höchsten inhibitorischen Quotienten unter allen PI (Abbildung 1), was die Resistenzbildung sehr erschwert. Gleichzeitig werden hohe Spitzenkonzentrationen vermieden, die das Auftreten von Nebenwirkungen begünstigen könnten.

### Kein Fenster für die Virusreplikation

Ritonavir verlangsamt den Abbau von Lopinavir und stabilisiert dessen Talspiegel ( $C_{trough}$ ) auf hohem Niveau. Dadurch übersteigen die Lopinavir-Wirkspiegel die Hemmkonzentration für die Virusreplikation ( $EC_{50}$ ) auch am Ende des Dosierungsintervalls um ein Vielfaches. Der hieraus errechnete inhibitorische Quotient ( $IQ = C_{trough}/EC_{50}$ ) ist höher als bei anderen PI, so dass sich mehr Mutationen ansammeln müssen, bevor es schrittweise zur Resistenz kommt. Ein weiterer Pluspunkt: Lopinavir/r „verzeiht“ es dem

### Neue Option auch für Kinder

Für die Behandlung HIV-infizierter Kinder steht Lopinavir/r in flüssiger Form zur Verfügung. Wie Dr. Bergmann berichtete, erreichte man in einer Studie an Kindern zwischen drei Monaten und zwölf Jahren in 84 % der Fälle eine Senkung der Viruslast unter 50 Kopien/ml nach 48 Wochen.

Patienten eher, wenn er die Tabletten mal vergisst.

### Überlegene Wirksamkeit

Die pharmakodynamischen Vorteile des neuen Proteasehemmers fanden in klinischen Studien ihre Bestätigung, darunter eine doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich mit dem PI Nelfinavir. Die 653 antiretroviral naiven Patienten wurden randomisiert auf die Gabe von zweimal täglich 400/100 mg Lopinavir/r oder dreimal 750 mg Nelfinavir in Kombination mit dem jeweils anderen Placebo verteilt. Zusätzlich erhielten sie die NRTI Lamivudin (3TC) und Stavudin (d4T). Un-

ter 400 Kopien/ml lag nach 48 Wochen die Viruslast bei 75 % der mit Lopinavir/r behandelten Patienten einschliesslich Wertung der Therapieabbrüche (Intent-to-treat) im Vergleich zu 63 % unter Nelfinavir ( $p < 0,001$ , Abbildung 2). Auch in der On-Treatment-Analyse fand sich ein signifikanter Vorteil zu Gunsten von Lopinavir/r (93 vs. 82 % unter Nelfinavir;  $p < 0,001$ ). „Da immer noch Menschen an der Infektion versterben, ist jeder Zuwachs ein Gewinn“, beurteilte Dr. Bergmann die Ergebnisse.

### Keine Resistenzen

In beiden Gruppen brach 1 % der Patienten die Studie auf Grund von Nebenwirkungen vorzeitig ab, unter denen Diarrhoe, Übelkeit, Müdigkeit und Bauchschmerzen dominierten. Häufigster Grund für ein Ausscheiden unter Nelfinavir war mit 9 % das virologische Versagen, das bei 20 Patienten durch Resistenzmutationen im Proteasegen bedingt war. In der Lopinavir/r-

### Viruslast deutlich gesenkt

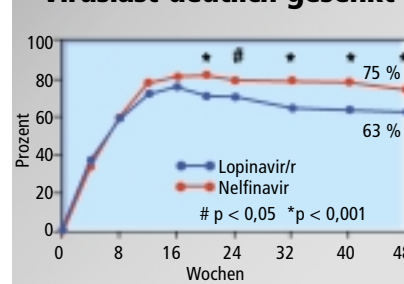


Abbildung 2: Rückgang der Viruslast < 400 Kopien/ml (Intent-to-treat) durch Therapie mit Lopinavir/r beziehungsweise Nelfinavir bei therapie-naiven Patienten.

### Langfristiger Erfolg

Auch langfristig dürfte die Resistenzgefahr unter Lopinavir/r gering sein. Dies lässt eine Dosisfindungsstudie an 100 therapie-naiven Patienten vermuten, die nach 48 Wochen auf die heutige Standarddosis von 400/100 mg eingestellt wurden. Nach insgesamt 108 Wochen waren in der On-Treatment-Analyse bei 99 % der Patienten weniger als 400 Viruspartikel pro ml nachweisbar; 92 % lagen unter 50 Kopien. Im Laufe von zwei Jahren schieden 15 Patienten aus der Studie aus, nur drei von ihnen wegen Nebenwirkungen. In einigen Fällen kam es zu einem Anstieg des Cholesterins (15 % der Patienten), der Triglyzeride (12 %) oder der Lebertransaminasen (10 %).

Gruppe wurde nur 1 % als virologische Versager gewertet. In keinem Fall war eine genotypische Resistenz die Ursache.

\*Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) ist seit dem 15. Januar 2001 kassenzulässig.

### Höher dosiert, weniger Virus

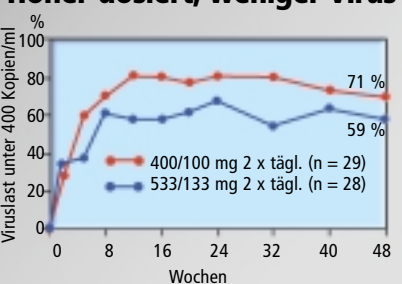


Abbildung 3: Wirksamkeit (Rückgang der Viruslast < 400 Kopien/ml, Intent-to-treat) von Lopinavir/r in zwei Dosierungen bei mehrfach vorbehandelten Patienten.

## Lopinavir/r bei Therapieversagern

# Rettung in letzter Minute

**BERLIN – Der Langzeiterfolg einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) ist durch Faktoren wie mangelnde Wirksamkeit, Langzeittoxizitäten und Complianceprobleme gefährdet. Der denkbar schlimmste Fall ist eingetreten, wenn sich die Viruslast mit den verfügbaren Medikamenten nicht mehr in den Griff kriegen lässt. Für viele solcher Patienten bedeutete der Einsatz des Proteaseinhibitors Lopinavir/r die Rettung in letzter Minute.**

Nach Versagen des ersten PI-haltigen Regimes liegt die Ansprechrate auf die Folgetherapie unter 50 %. Deutlich schlechter standen die Chancen einiger Patienten, die Priv.-Doz. Dr. Jürgen Rockstroh, Medizinische Klinik und Poliklinik Bonn, im Rahmen eines „Early Access Programme“ (EAP) mit Lopinavir/r behandelt hat. Durch das Programm ist der PI in Ländern mit noch fehlender Zulassung bereits seit September 2000 verfügbar.

### Mittel der Wahl zur Salvagetherapie

Drei Viertel der 43 Patienten waren mit zwei oder mehr PI und/oder mindestens einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) vorbehandelt. Durchschnittlich hatten sie bereits fünf NRTI erhalten. Trotzdem befanden sich 24 Wochen nach Umstellung auf ein Lopinavir/r-haltiges Regime noch 55 % der Patienten unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. Die Verträglichkeit in diesem weit fortgeschrittenen Kol-



Dr. Jürgen Rockstroh

ektiv bezeichnete Dr. Rockstroh als sehr gut. Weltweit liegen aus dem EAP Erfahrungen an mehr als 18 000 Patienten vor.

### Viel versprechende Datenlage

Auch in klinischen Studien hat sich Lopinavir/r bei Patienten mit mäßiger bis hochgradiger Resistenz als äußerst wirksam erwiesen. Eine Studie betrifft 70 NNRTI-naive Patienten, bei denen das erste PI-haltige Regime versagt hatte. Durch Umstellung auf Lopinavir/r in Kombination mit dem NNRTI Nevirapin und Austausch der NRTI gelang es in 90 % der Fälle, die Plasma-HIV-RNA erneut unter 400 Kopien/ml

nach 72 Wochen zu senken (On-Treatment).

### Wann ist eine höhere Dosierung angezeigt?

In eine zweite Studie wurden 57 intensiv vorbehandelte Patienten eingeschlossen, von denen 68 % Resistenzen gegen mindestens drei PI aufwiesen. „Trotzdem konnte durch Lopinavir/r in Kombination mit Efavirenz noch bei erstaunlich vielen Patienten eine gute virologische Wirkung erzielt werden“, so der Virologe. Die Hälfte der Patienten hatte eine höhere Lopinavir/r-Dosis von zweimal täglich 533/133 mg erhalten, wodurch ein deutlicher Effekt erzielt werden konnte (Abbildung 3). In Kombination mit NNRTI oder bei intensiver PI-Vorbehandlung wird deshalb eine Dosisanpassung auf zweimal vier Kapseln empfohlen.

### Neue Kombination mit hohem IQ

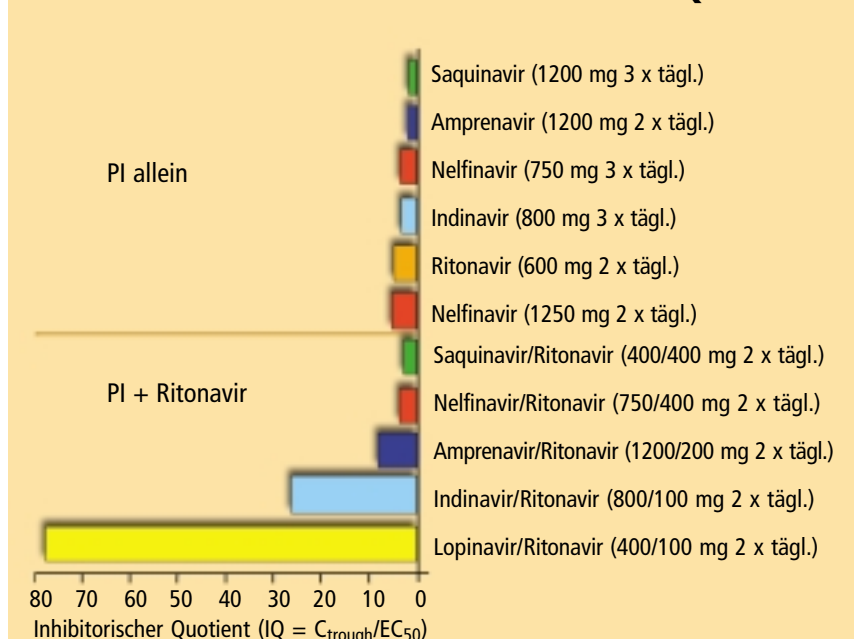


Abbildung 1: Inhibitorischer Quotient der Proteaseinhibitoren (PI) allein oder in Kombination mit Ritonavir.