

„State-of-the ART“:

# Therapie vereinfachen Resistenzen vermeiden

**PARIS – Die antiretrovirale Therapie (ART) hat nicht die erhoffte Eradikation des HI-Virus gebracht. Statt dessen ist die HIV-Infektion heute eine behandelbare chronische Krankheit mit langfristigen Komplikationen geworden. Auch sieben Jahre nach Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie kämpft man mit Resistenzentwicklung und Langzeitakzeptanz der Behandlung. Nur eine optimale Compliance ermöglicht einen dauerhaften Erfolg und senkt das Risiko für die Entwicklung von Resistenzen.<sup>1</sup> In der HIV-Therapie ist eine besonders hohe Compliance für den Therapieerfolg notwendig. Bei einer Compliance von 95 % kann man bei etwa 80 % der Patienten die Viruslast unter die Nachweisgrenze senken.**

Bereits 10 % der neu diagnostizierten HIV-Fälle weisen eine Resistenz gegen mindestens ein antiretrovirales Medikament auf.<sup>2</sup> Durch neue Wirkstoffe versucht man dieser Resistenzentwicklung entgegenzuwirken. Eine Weiterentwicklung des Proteasehemmers Amprenavir zu Fosamprenavir scheint eine vielversprechende, gut verträgliche once-daily Therapieoption zu werden. Als besondere Vorteile bietet die Substanz eine

Unabhängigkeit von der Nahrungsaufnahme und ein vorteilhaftes Resistenzprofil.<sup>3</sup>

Eine am 2. Kongress der Internationalen AIDS-Gesellschaft vorgestellte Studie<sup>4</sup> zeigte, dass der Einsatz von geboostetem Fosamprenavir nach 48 Wochen weitgehend nachfolgende Resistenzen verhindert. Wie Dr. Robert Elston, GSK, erklärte, wurden in der Studie mit geboostetem Fosamprenavir keine Resistenzmutationen beob-

achtet, was zukünftige Behandlungsoptionen sichert. Im Kontrollarm, der mit Nelfinavir behandelt wurde, betrug die Inzidenz von primären oder sekundären Mutationen bei Therapieversagen 31 % (NEAT) bzw. 50 % (SOLO).

Die Studie<sup>4</sup> bezieht sich auf genotypische Analysen aus zwei Phase III-Studien: In der NEAT-Studie<sup>5</sup> war zuvor gezeigt worden, dass geboostetes Fosamprenavir zweimal täglich in einer Dreifachkombination mit Abacavir und Lamivudin dem Proteasehemmer Nelfinavir in Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil überlegen ist. In der Studie mit 251 Patienten konnte nach 48 Wochen die Viruslast unter Fosamprenavir bei 55 % der Patienten unter 50 RNA-Kopien/ml gesenkt werden, unter Nelfinavir-Therapie betrug der Anteil der Patienten in dieser Gruppe 41 %.

Hauptnebenwirkung war eine Diarrhöe, die unter Nelfinavir bei 18 % der Patienten und unter

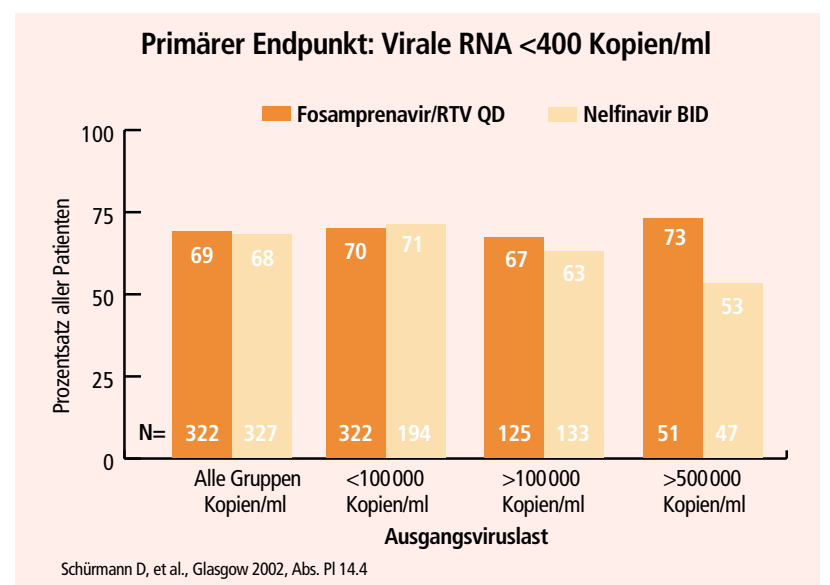
Fosamprenavir bei 5 % der Patienten auftrat.

In der SOLO-Studie war die Wirksamkeit einer einmal täglichen Therapie mit Fosamprenavir bei therapie-naiven Patienten unter Beweis gestellt worden (Grafik).

Verglichen wurde ein Studienarm (n=322), der Fosamprenavir 1400 mg einmal täglich in Kombination mit einer kleinen Dosis Ritonavir (200 mg/die) einnahm mit einem Kontrollarm (n=327), der Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich bekam. In beiden Studienarmen wurde der Proteasehemmer mit den zwei Nukleosidanaloga (NRTI's) Abacavir und Lamivudin kombiniert.

Nach 48 Wochen gelang es bei 68 % der mit der geboosteten Studienmedikation behandelten Patienten die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken. Unter Nelfinavir konnte dies bei 65 % der Patienten erreicht werden. Ein virologisches Versagen wurde in der Fosamprenavir-Gruppe bei 4 % der Patienten beobachtet, unter Nelfinavir betrug die Rate von virologischem Versagen 15 %.

Die mit Proteasehemmern befürchteten Lipidstörungen blieben aus: Cholesterinwerte blieben im Normbereich, während HDL-Werte sogar verbessert werden konnten.



## Was bringt der neue Proteasehemmer Fosamprenavir?

Interview mit Professor Dr. Milos Opravil, Abteilung Infektionskrankheiten und Spitalhygiene im Departement für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich

**?** Herr Prof. Opravil, worin besteht der Fortschritt beim neuen Proteasehemmer Fosamprenavir?

**Prof. Opravil:** Das Fosamprenavir stellt eine starke Therapievereinfachung gegenüber Amprenavir dar, welches die Einnahme von 2x8 Kapseln pro Tag erfordert. Mit nur zwei Tabletten in Kombination mit einer kleinen Dosis Ritonavir (200 mg/Tag) bietet Fosamprenavir die Möglichkeit einer once-daily Verabreichung. Die moderne antiretrovirale Therapie entwickelt sich in Richtung einer einmal täglichen Einnahme.

**?** Wie werten Sie die Daten der verschiedenen Fosamprenavir-Studien bezüglich der therapie-naiven Patienten?

**Prof. Opravil:** Allgemein macht für mich eine initiale Therapie mit einem Proteasehemmer viel Sinn:

Berücksichtigt man die Pathogenese, ist es logischer, zwei verschiedene Enzyme zu hemmen, die Protease und die reverse Transkrip-



Prof. Dr. Milos Opravil

tase. Endlich gibt es auch bei den Proteasehemmern die Möglichkeit einer once-daily Therapie. Ein weiterer Vorteil dieser Substanzklasse: Es gibt keine sofortige Klassenresistenz, d.h. bei Versagen eines Proteasehemmers sind andere Pro-

teasehemmer in der Regel noch wirksam. Speziell zu Fosamprenavir gibt es gute Daten, die für eine initiale Therapie sprechen. Bei therapie-naiven Patienten hat man in Studien eine bessere Wirksamkeit als für Nelfinavir nachgewiesen.

Allerdings sehen wir nur noch wenig therapie-naive Patienten. Am Universitätsspital Zürich sind es etwa 20–30 pro Jahr, die frisch mit einer Therapie beginnen.

**?** Aufgrund des Resistenzprofils von Fosamprenavir liegt der Einsatz bei therapie-naiven Patienten nahe. Sehen Sie noch weitere Möglichkeiten?

**Prof. Opravil:** Die Substanz würde ich durchaus auch bei vorbehandelten Patienten wählen, um eine Vereinfachung der Therapie zu erreichen oder bei Patienten mit virologischem Versagen. Man kann

auch nach 3 oder 4 virologischen Versagen häufig noch eine wirksame Therapie mit Proteasehemmern zusammenstellen. In heutigen Resistenztests sind oft die Proteasehemmer Amprenavir und Lopinavir diejenigen, die noch Aktivität besitzen. Ausserdem kann man bei Patienten mit Schwierigkeiten bei der Tabletteneinnahme mit einer einmal täglichen Therapie unter Aufsicht (DOT-directly observed therapy) unter Umständen überraschend gute Erfolge erzielen.

**?** Die HIV-Therapie sollte von erfahrenen, spezialisierten Ärzten durchgeführt werden. Welche Möglichkeiten bestehen für diese Ärzte, ihren Patienten den Zugang zu Fosamprenavir zu ermöglichen?

**Prof. Opravil:** Bis in etwa einem Jahr, wenn Fosamprenavir in der Schweiz auf den Markt kommt,

besteht die Möglichkeit das Medikament im Rahmen einer demnächst beginnenden offenen Phase-III-Studie zu beziehen. Die Patienten können durchaus weiter vom Hausarzt behandelt werden und alle drei Monate zu uns kommen. Es wird mit Ritonavir geboostet und kann in beliebigen Therapiekombinationen verabreicht werden. Die Einschlusskriterien sind relativ breit, so dass wir es den meisten Patienten, die es benötigen, zugänglich machen können.

### Quellen:

<sup>1</sup> Paterson D.L. et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med 2000 Jul 4; 133 (1):21–30

<sup>2</sup> Van de Vijver, D: CATCH-study, IAS, Paris 2003, late breaker 1

<sup>3</sup> Schürmann, D: Efficacy and safety of fosamprenavir/ritonavir once daily in therapy-naive subjects: the SOLO Study, Glasgow 2002. Abs. Pl 14.4

<sup>4</sup> MacManus, S: Lack of resistance to boosted 908 confirmed through 48 weeks of therapy in naive subjects, IAS, Paris 2003, Abs 558

<sup>5</sup> Nadler, J: The NEAT-study, 10<sup>th</sup> CROI Feb 2003, Boston USA, Abs. 177