

HIV-Therapie mit Lopinavir/r 3 Jahre Therapieerfolg – keine Resistenzen

ATHEN – Priorität bei der HIV-Therapie hat die Vermeidung der Resistenzentwicklung, da sich die Erfolgchancen mit jedem Therapieversagen verschlechtern. Beim Einsatz des Proteaseinhibitors (PI) Lopinavir/r als First-Line-Therapie ist dieses Risiko sehr gering – so das Ergebnis einer Studie, in der nach 156 Wochen noch 99 % der Patienten eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze aufwiesen. Weder in klinischen Studien noch in der breiten Anwendung wurde bislang ein einziger Fall von Resistenz gegenüber Lopinavir/r dokumentiert und das, obwohl die Substanz weltweit bei über 10 000 zuvor unbehandelten Patienten seit nunmehr über einem Jahr eingesetzt wird.

Je früher bei einer HIV-Infektion mit einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) begonnen wird, desto besser lässt sich das Virus unter Kontrolle bringen. Limitiert wird diese Strategie jedoch durch therapiebedingte Einschränkungen der Lebensqualität sowie die Resistenzgefahr bei schlechter Compliance. Voraussetzung für einen frühen Therapiebeginn sind deshalb Medikamente, die bei guter Verträglichkeit und möglichst einfachem Einnahmemodus die Viruslast dauerhaft senken. Diesem Ziel ist man mit Kaletra® offensichtlich näher gekommen. Antiretroviral wirksame Komponente ist Lopinavir, dessen Pharmakokinetik durch Ritonavir verbessert wird (Kasten). Einer der sich hieraus ergebenden Vorteile ist die nur zweimal tägliche Gabe von drei Kapseln.

Lopinavir und Ritonavir: gemeinsam gegen HIV

Der Proteaseinhibitor Ritonavir fungiert als starker Inhibitor des Cytochrom-P450-Systems und verzögert in niedriger Dosierung den Abbau anderer PIs. Deren

Plasmaspiegel werden hierdurch angehoben und geglättet. In seiner Funktion als so genannter „Pharmaco-Booster“ ist Ritonavir Bestandteil vieler Therapieregime. Eine Softgelkapsel Kaletra® enthält 133,3 mg Lopinavir und 33,3 mg Ritonavir: Diese Fixkombination ist die derzeit einzige zugelassene geboosterte PI-Therapie. Die Einnahme von zweimal täglich drei Kapseln führte bei Erwachsenen zu einer anhaltenden Unterdrückung der Virusreplikation. Für Kinder und Erwachsene mit Schluckbeschwerden ist Lopinavir/r als Saft erhältlich.

Der Nutzen der Lopinavir/r-Kombination ist in mehrfacher Hinsicht belegt, wie Dr. Julio Montaner, University of British Columbia, Vancouver, berichtete. In einer doppelblinden Studie mit über 300 therapie-naiven Patienten je Studienarm waren nach 60-wöchiger Therapie mit Lopinavir/r 74 % (Intent-to-Treat) unterhalb der Nachweisgrenze von 400 Kopien/ml im Vergleich zu 61 % unter Nelfinavir ($p < 0,001$). Alle Studienteilnehmer hatten zusätzlich die nukleosidi-

schen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Stavudin (d4T) und Lamivudin (3TC) erhalten.

Der Therapieeffekt von Lopinavir/r war außerdem unabhängig davon, ob die Viruslast bei Studieneinschluss über oder unter 100 000 Kopien/ml gelegen hatte. Unter Nelfinavir dagegen war die virologische Erfolgsrate bei initial mehr als 100 000 Kopien/ml signifikant niedriger ($p < 0,001$). „Dieses Ergebnis ist für die Praxis besonders wichtig, da viele Patienten mit einer hohen Viruslast zu uns kommen“, betonte Dr. Montaner.

Im Hinblick auf den Langzeiterfolg liegen Daten dreier Studien vor, in denen insgesamt mehr als 470 Patienten (darunter 100 Kinder) 60, 72 oder 156 Wochen lang Lopinavir/r als Initialtherapie erhalten hatten. In der am längsten andauernden Studie wiesen nach drei Jahren 99 % aller Patienten, die die Medikation noch einnahmen (On-Treatment), eine Viruslast unter 400 Kopien/ml auf (Abbildung 1). Unter Berücksichtigung aller eingeschlossenen Patienten (Intent-to-Treat) belief sich die Erfolgsrate auf 75 %. Das ist, so Dr. Montaner, ein im Vergleich zu anderen First-line-Therapien außergewöhnlich gutes Ergebnis, das unter anderem auch für die gute Langzeitverträglichkeit von Lopinavir/r spricht.

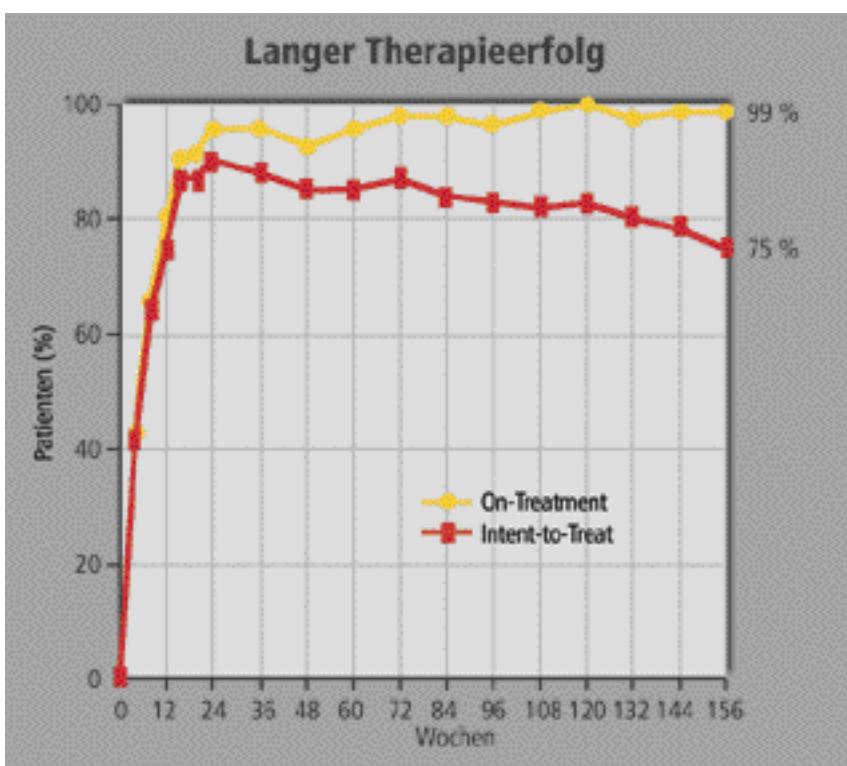


Abbildung 1: Anhaltender Therapieerfolg von Lopinavir/r bei therapie-naiven Erwachsenen: Anteil der Patienten mit einer Viruslast < 400 Kopien/ml nach 156 Wochen. nach Thompson, 2001

Protease- vs. Reverse-Transkriptase-Hemmung: Was bringt das Immunsystem eher wieder in Schwung?

ATHEN – Neben der Unterdrückung der Virusreplikation geht es bei der HIV-Therapie um die Wiederherstellung der Immunkompetenz. Gemessen anhand der CD4-Zellzahl scheinen Proteaseinhibitoren (PI) diesbezüglich einen stärkeren Effekt zu haben als nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI).

Im Bemühen um eine Optimierung der HIV-Therapie wurden die Auswirkungen verschiedener Regime auf immunologische Parameter untersucht. In einer Studie erhielten 50 Patienten je Studienarm eine Therapie entweder auf PI- oder auf NNRTI-Basis. Innerhalb von 48 Wochen stieg die CD4-Zahl bei Patienten mit anfänglich weniger als 300 Zellen/mm³ in der PI-Gruppe signifikant stärker als unter dem NNRTI-Regime ($p < 0,05$). Diese Ergebnisse fanden auch in zwei weiteren Studien ihre Bestätigung, so Dr. Vincent Soriano, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Doch auch zwischen den PI bestehen offensichtlich Unterschiede. So bewirkte die fixe PI-Kombination Lopinavir/r bei thera-

Noch keine Resistenzen

Die Barriere zur Resistenzentwicklung gegenüber Lopinavir/r ist offensichtlich höher als bei anderen PIs. So ist aus Studien bislang kein einziger Fall von Resistenz bei nicht vorbehandelten Patienten bekannt, betonte Dr. Anthony Japour, Abbott Laboratories, Chicago. In der Vergleichsstudie mit Nelfinavir bestimmte man bei Patienten, deren Viruslast unter der Therapie auf über 400 Kopien/ml stieg, den HIV-Genotyp. Unter Nelfinavir waren bei 31 von 84 Patienten (37 %) Resistenzmutationen im Proteasegen der Grund für

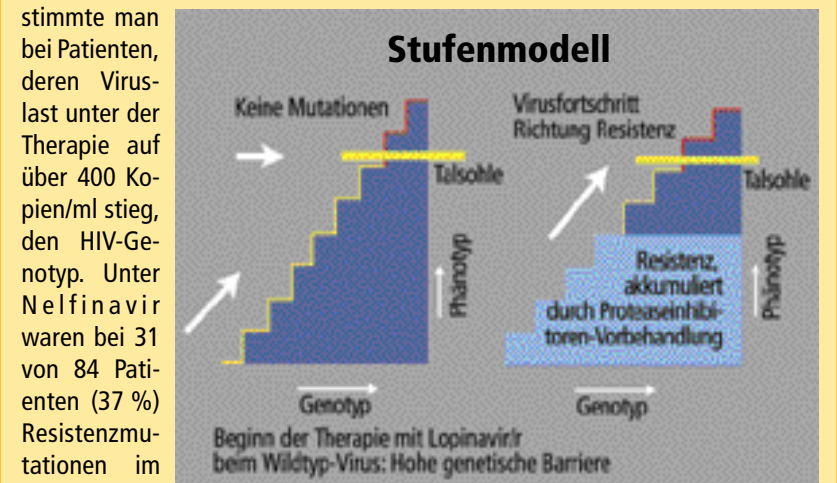


Abbildung 2

die unzureichende virologische Kontrolle. Dagegen fand sich in keinem Fall eine geno- oder phänotypische Resistenz gegenüber Lopinavir. Die Wirksamkeit von Lopinavir/r in Kombination mit Efavirenz bei mehrfach mit PI vorbehandelten Patienten war Gegenstand einer klinischen Studie. Von Patienten mit einem HIV-Genotyp mit bis zu fünf Mutationen im Proteasegen lagen nach 72 Wochen noch etwa 90 % unterhalb der Nachweisgrenze, bei sechs oder sieben Mutationen etwa 70 %. Dr. Japour ermittelte bei mit PI vorbehandelten Pa-

tienten eine direkte Korrelation der Anzahl der Mutationen mit der verminderten Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir. Hieraus entwickelte er ein Stufenmodell (Abbildung 2), dem zufolge der Wildtyp viele Mutationsstufen überspringen muss, bevor es zur Resistenz gegenüber Lopinavir

kommt. Nach Vorbehandlung mit anderen PI reichen eine oder wenige Mutationen.

Auch wenn Lopinavir/r im Rahmen der Second-Line-Therapie eine viel versprechende Therapieoption darstellt, liegt der besondere Nutzen in der Initialtherapie – zumal nach Versagen offensichtlich noch Optionen vorhanden sind. Bei elf Patienten, die nach Vorbehandlung mit anderen PI unter Lopinavir/r eine Resistenz entwickelten, war die Empfindlichkeit gegenüber Amprenavir und Saquinavir nicht oder nur geringfügig reduziert.

bas zeigen konnte. In einer Studie, die Lopinavir/r mit Nelfinavir vergleicht, war das Risiko für eine Transaminasenerhöhung bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten in der Nelfinavir-Gruppe um den Faktor 57 erhöht, während das Risiko in der Lopinavir/r-Gruppe lediglich um den Faktor 4 erhöht war. „In den meisten Fällen wiegt der Nutzen der HAART eindeutig schwerer als die potenzielle Hepatotoxizität“, so Dr. Arribas. Vorläufige Ergebnisse lassen sogar darauf schließen, dass PI-haltige Therapieregime das Leberzirrhoserisiko bei HIV/HCV-Koinfektion um den Faktor 5 reduzieren.

Bei Hepatitis C die Leber schonen

In Europa ist etwa ein Drittel aller HIV-Infizierten (darunter vor allen i.v.-Drogenabhängige) gleichzeitig mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert. Wie Dr. José Arribas, Hospital Universitario La Paz, Madrid, berichtete, verursachen in diesem Fall alle hochaktiven antiretroviralen Therapien (HAART) einen Anstieg der Transaminasen. Doch auch hier sind nicht alle Proteasehemmer gleich, wie Dr. Arri-

Idee und Konzeption:
Inter Medical
Kommunikationsgesellschaft mbH
Unter den Eichen 5, 65195 Wiesbaden
Redaktion: Klaus Kietzmann (verantwort.)
Chefin vom Dienst: Alice Schmelz
Bericht: Dr. Matthias Herrmann
Unterstützt von:
Abbott GmbH, Wiesbaden
2898 HT 11/2001