

— INTER MEDICAL —

REPORT

Neuer Proteasehemmer in der HIV-Therapie

Gute Wirksamkeit über langen Zeitraum

GLASGOW – Eine effektive und sichere HIV-Therapie ist mit dem neuen Proteasehemmer (PI) Kaletra® (Lopinavir/Ritonavir) möglich. Dies zeigt die Zulassungsstudie an therapienaiven Patienten, in der Lopinavir/r wirksamer war als der PI Nelfinavir. Entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung ist die Langzeitwirkung. Diese wird durch die antivirale Potenz sowie die Pharmakokinetik der Substanz, die Verträglichkeit und die Einnahmetreue der Patienten beeinflusst.

Dauerhafte Therapie

Patienten mit einem ersten antiretroviralen Regime haben im allgemeinen die besten Erfolgchancen. Und gerade in der First-line-Behandlung scheint Lopinavir/r am wirksamsten zu sein. Der neue PI ist gut verträglich und baut einen dauerhaften Schutz gegen das Virus auf, wie eine 2-Jahres-Untersuchung zeigt. In dieser randomisierten und doppelblinden Phase-II-Studie erhielten 100 nicht-vorbehandelte Patienten Lopinavir/r kombiniert mit den NRTI's Stavudin und Lamivudin. Bei der einen Gruppe ging eine dreiwöchige Phase einer Monotherapie mit Lopinavir/r voraus. Die Ergebnisse (Resultate ITT M = F) nach 96 Wochen zeigten, dass 83 % der Patienten eine Viruslast unter 400 Kopien/ml hatten und 78 % der Patienten

unter der Nachweisgrenze (unter 50 Kopien/ml) lagen (Abbildung 1). Und zwar unabhängig davon, ob die mittlere HIV-RNA-Baseline eingangs über oder unter 100 000 Kopien/ml gelegen hatte. Die CD4-Lymphozyten der Patienten stiegen im Mittel auf 290 Zellen/mm³, berichtete Professor Dr. Charles Hicks, Duke University Medical Center, North Carolina, USA, auf einem Satelliten-Symposium der Firma Abbott, anlässlich des Fifth International Congress on Drug Therapy in HIV-Infection.

Hohe Wirksamkeit

Lopinavir/r erfüllt somit alle Bedingungen für eine erfolgreiche (Langzeit-)Therapie: Es ist gut verträglich und effektiv. Dies bestätigt auch der Vergleich mit dem Proteaseinhibitor Nelfinavir. Nach

40-wöchiger Behandlung mit Lopinavir/r lagen 79 % der nichtvorbehandelten Patienten mit ihrer Viruslast unter 400 Kopien/ml, nur 64 % waren es unter Nelfinavir (Resultate ITT M = F; Abbildung 2). Dieser hochsignifikante Unterschied deutete sich schon ab der Hälfte der Behandlungszeit an. Bis zur Woche 8 hatten die PI's noch Äquipotenz gezeigt.

Die empfohlene Dosierung von Lopinavir liegt bei 400/100 mg zweimal täglich mit dem Essen eingenommen (drei Weichgelatinekapseln oder 5,0 ml Sirup). Bei multipel vorbehandelten Patienten kann die Dosis auf vier Kapseln erhöht werden. Lopinavir/r kann auch Kindern ab dem sechsten Lebensmonat verabreicht werden, wobei sich die Dosierung nach der Körperoberfläche richtet.

Pharmakokinetik

Hoher Talspiegel erreicht

GLASGOW – Im Vergleich zu anderen Proteasehemmern erreicht Kaletra® höhere Wirkspiegel. Der Grund dafür ist seine gute Pharmakokinetik. Als Folge bleibt die Substanz dauerhaft wirksam, denn die Gefahr für Mutationen ist minimiert.

Inhibitionsquotient (IQ)

Eine wichtige Grösse in der Beurteilung einer HIV-Substanz ist der sogenannte Inhibitionsquotient (IQ). Der Wert des IQ ist der Faktor, der ausdrückt, wie oft der Talspiegel (Plasmakonzentration am Ende eines Dosierungsintervalls) über der IC 50 liegt.

Je höher der Wert des IQ ist, desto grösser die Therapiesicherheit. Liegt der Talspiegel nur knapp über der IC 50 des HI-Wildtypvirus, so besteht die Gefahr, dass die Plasmakonzentration bei verspäteter Einnahme unterhalb die IC 50 fällt. Dies kann zu Mutationen und somit zu Resistenzentwicklung führen. Lopinavir/r zeigt im Gegensatz zu anderen PIs einen wesentlich höheren IQ. Im Durchschnitt liegt er 75-mal höher als die IC 50 des HI-

Therapiesicherheit

Wildtypvirus, erklärte Professor Dr. David Back, Liverpool University, Liverpool, UK. Dies bringt für den Patienten bei der Behandlung mit Lopinavir/r eine grosse Therapiesicherheit.

Resistenzbarriere

Mit jeder Mutation steigt die IC 50 und nähert sich dem Talspiegel. Damit verringert sich der IQ und somit auch die Therapiesicherheit für den Patienten bis zum Versagen der Therapie. Ist bei Therapiebeginn der IQ hoch, so kann man davon ausgehen, dass es mehrere Mutationen braucht, bis es zum Therapieversagen (Resistenzentwicklung) kommt, was einen langen Therapieerfolg verspricht. Die PIs der ersten Generation sind nach drei bis vier Mutationen des HI-Wildtypvirus nicht mehr wirksam. Bei Lopinavir/r sind jedoch etwa sieben Mutationen nötig, um eine Resistenz hervorzurufen, erläuterte Dr. Dale Kempf, Abbott Laboratories, Chicago, USA.

Die praktische Konsequenz daraus zeigt eine Langzeitstudie, in der Lopinavir/r für ein dauerhaftes Ansprechen der 100 therapienaiven Patienten sorgte. Denn während der Verlaufskontrolle nach 96 Wochen konnte man bei keinem Patienten eine Resistenz des Virus feststellen. Dies erbrachte auch eine Vergleichsuntersuchung zum PI Nelfinavir. Es fanden sich nachweislich keine Resistenzen unter Lopinavir/r, hingegen aber unter Nelfinavir.

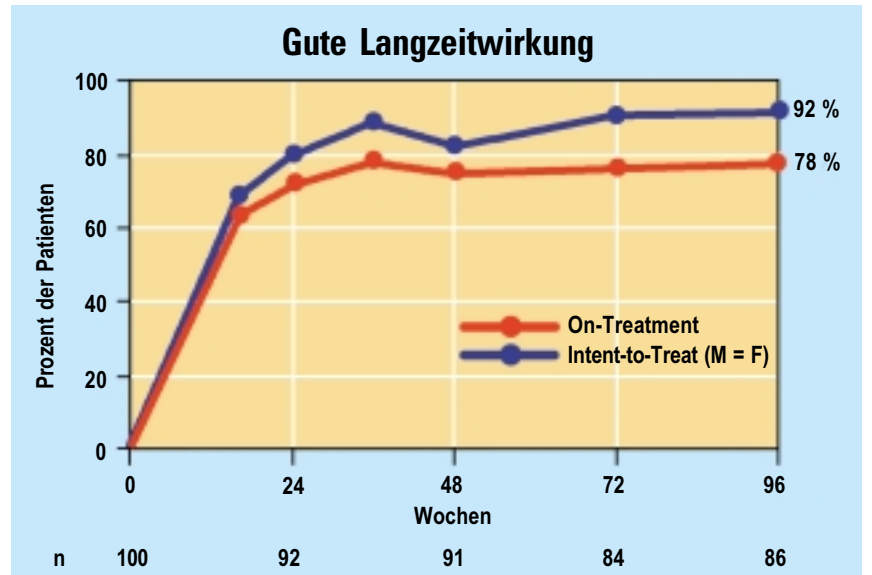


Abbildung 1: Prozentsatz der behandelten Patienten mit Viruslast unter 50 Kopien/ml.

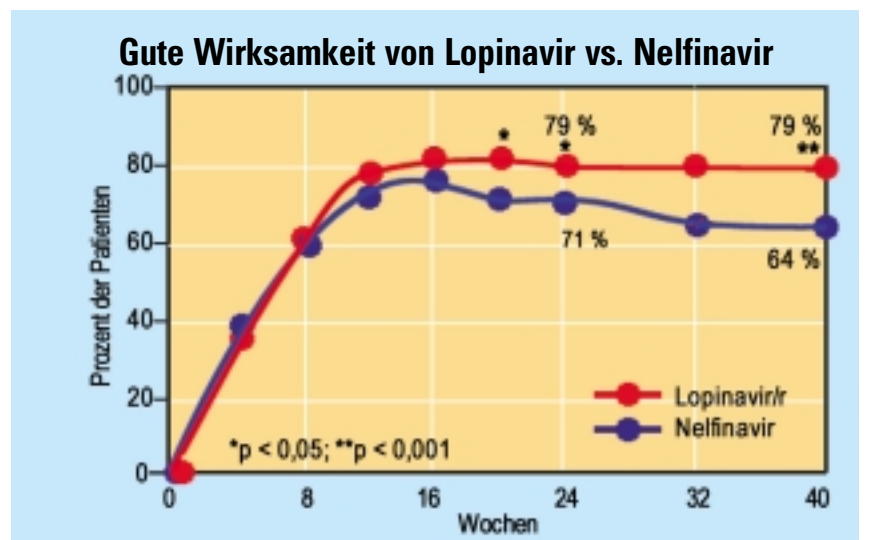


Abbildung 2: Prozentsatz der behandelten Patienten mit Viruslast unter 400 Kopien/ml (ITT M = F).

Gesicherte Therapietreue Gut verträglich

GLASGOW – Was nützt die beste Tablette, wenn der Patient sie nicht einnimmt? Die Adherence hat deshalb in der HIV-Therapie einen hohen Stellenwert. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Verträglichkeit einer Substanz und ihr Einnahmemodus. Der neue Proteasehemmer Lopinavir/r bringt für die Therapietreue günstige Eigenschaften mit.

Die gute Verträglichkeit von Lopinavir/r zieht sich wie ein roter Faden durch die klinischen Studien. In einer Langzeit-Untersuchung an 100 therapienaiven Patienten beendeten nur 14 die Studie nicht, jedoch nur in zwei Fällen (2 %) auf Grund von unerwünschten Ereignissen, die dem PI zuzuschreiben waren. Bei diesen zwei Patienten war es zu stärkerem Durchfall und erhöhten Leberenzymen gekommen. Als insgesamt häufigste Nebenwirkung trat moderater Durchfall bei einem knappen Viertel der Teilnehmer auf. An Laborveränderungen stand erhöhtes Cholesterin (> 300 mg/dl) bei 14 % der Patienten im Vordergrund. Übelkeit verspürten 15 % der Patienten, erläuterte Prof. Hicks.

In den klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten sah das Bild nicht viel anders aus. In zwei Untersuchungen mit PI-erfahrenen Probanden, waren die Drop-out-Raten niedrig: Nur drei von 70 Patienten, die erst mit einem PI

vorbehandelt waren, brachen die Studie vorzeitig ab, berichtete Professor Dr. Jürgen Rockstroh, Universität Bonn. Gründe waren Durchfall, Hautausschlag, Übelkeit und Erbrechen. Bei den multipel vorbehandelten Patienten sprangen vier von 57 auf Grund von Nebenwirkungen vorzeitig ab: Zwei Probanden (7 %) stammten dabei aus der Gruppe mit der empfohlenen Dosierung, die beiden anderen Patienten waren mit 533/133 mg BID höher dosiert. Zum Vergleich: Die Abbruch-Raten bei den State-of-the-art-Therapien liegen bei 10 bis 20 %.

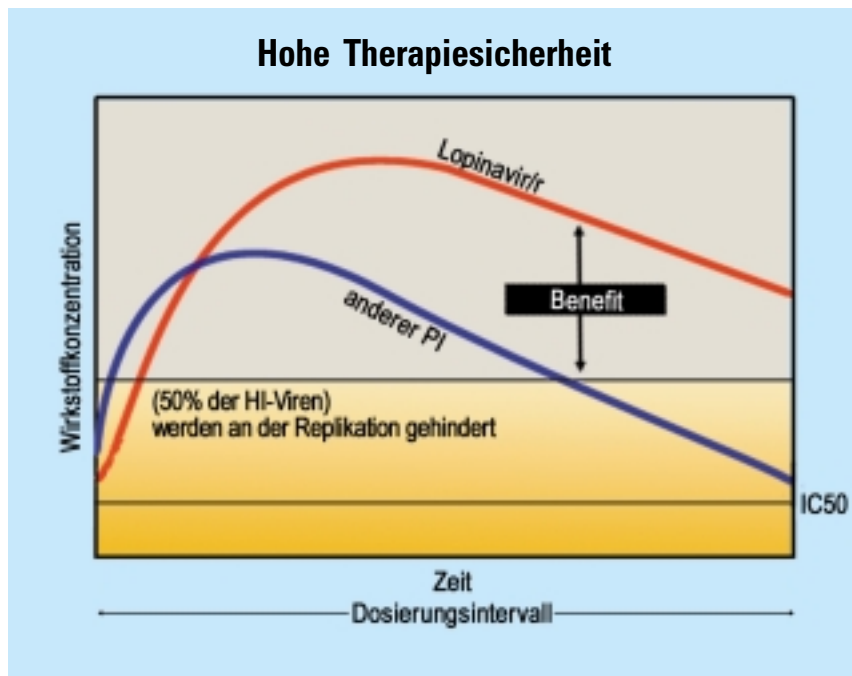


Abbildung 3: Wirkstoffspiegel zweier PIs in Bezug zur 50%igen Hemmung des HI-Virus (IC 50).

Kaletra® wurde von der FDA am 15. September 2000 registriert. Es wurde der IKS im beschleunigten Registrierungsverfahren (BRV) eingereicht.

Idee und Konzeption:
Inter Medical
Kommunikationsgesellschaft mbH
Urs-Graf-Strasse 9, CH-4020 Basel
Verantwortlich:
Klaus Kietzmann, Alice Schmelz
Redaktion: Dr. med. Annette Tormin
Unterstützt von:
Abbott GmbH, Wiesbaden
2734 MT-CH 47/2000