

GSK-Pipeline macht Hoffnung

Die HIV-Pipeline von GlaxoSmithKline ist gut gefüllt. Besonders interessant ist der neue, orale CCR5-Antagonist, der sich derzeit in der Phase IIb der klinischen Entwicklung befindet.

Ziel der GSK-Forschung ist es, neue antiretrovirale Medikamente zu entwickeln, die die bisherige HAART verbessern, gegen resistente Stämme wirken und/oder neue Angriffspunkte haben. „Kivexa®, unser jüngstes Produkt, beispielsweise verbessert die HAART“, betonte Prof. Torsten Strohmeier, Medizinischer Direktor von GSK in München.

Die neue Fixkombination Abacavir/Lamivudin, die vor kurzem zugelassen

wurde, sei im Vergleich zu Zidovudin/Lamivudin immunologisch besser wirksam, einfacher einzunehmen, verträglicher und stabiler im Hinblick auf Resistenzen.

Oraler CCR5-Antagonist

In der GSK-Pipeline befinden sich derzeit Substanzen aus allen bekannten Klassen, z.B. ein neuer NRTI, zwei NNRTI und ein PI (Abb. 1). Am interessantesten ist jedoch GW873140,

Name	Klasse	Besonderheit	Phase
GW873140	CCR5-Inhibitor Entry-Inhibitor	- partieller Antagonist am CCR5 Rezeptor - blockiert CD4-Zelle, nicht HI-Virus - lange Bindung an Rezeptoren nach oraler Gabe (>7 Tage)	IIb
GW640385	Protease-Inhibitor (PI)	- hochwirksam gegen HIV mit Mutationen gegen PI der 1. und 2. Generation	IIb
GW695634	nicht-nukleosidaler Reverse Transkriptase Inhibitor (NNRTI)	- hochwirksam gegen HIV mit Mutationen gegen NNRTI der 1. Generation	IIb
GW4511	nicht-nukleosidaler Reverse Transkriptase Inhibitor (NNRTI)	- hochwirksam gegen HIV mit Mutationen gegen NNRTI der 1. Generation	I
MIV210	nukleosidaler Reverse Transkriptase Inhibitor (NRTI)	- hochwirksam gegen HIV mit Mutationen gegen NRTI (TAMs, non-TAMs, K65R)	I
	Prophylaktische und therapeutische Vakzine	- Kombination verschiedener HIV-Proteine	I-II

Abb. 1: HIV-Pipeline bei GSK (Stand: Januar 2005)

ein oraler CCR5-Rezeptorantagonist. Diese zur Gruppe der Entry-Inhibitoren gehörende Substanzen verhindern das „Andocken“ von HIV an die CD4-Zelle, indem sie den dazu notwendigen CCR5-Rezeptor blockiert.

„Dem HI-Virus wird sozusagen die Türe vor der Nase zugeschlagen“, erklärte Prof. Jürgen Rockstroh, Bonn. Rein theoretisch könnte der Einsatz von CCR5-Antagonisten daher insbesondere in den frühen Stadien der Erkrankung, ja sogar zur Post-Expositionsprophylaxe sinnvoll sein. Die klinische Evaluation wird allerdings wie üblich zunächst bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion beginnen.

Lange Rezeptorbindung und gute Verträglichkeit

Im Vergleich zu anderen CCR5-Rezeptorantagonisten, die derzeit untersucht werden, bindet GW873140 länger am Rezeptor. In einer ersten Phase-IIa-Studie an Patienten mit CCR5-tropen Viren hatten 600 mg GW873140 BID die Viruslast innerhalb von 10 Tagen um rund 1,5 log vermindert. Die Verträglichkeit war gut.

Es wurden lediglich leichte und vorübergehende gastrointestinale Störungen beobachtet. An den Phase-IIb-Studien, die bereits geplant sind, werden auch einige deutsche Zentren teilnehmen. ■

Autor: Dr. R. Volkert

Quelle: (K) Ein Licht am Ende des Tunnels? Zwei Jahrzehnte HIV-Forschung am 18.1.05 in Berlin

Wirksam, verträglich und einfach: „Once Daily“ - hat sich bewährt

Der NNRTI Efavirenz hat sich bei therapie-naiven Patienten schon lange als einmal tägliche Alternative zu PI-haltigen Regimen bewährt. Jetzt gibt es mit Atazanavir erstmals auch die Möglichkeit, mit einem Proteasehemmer einmal täglich zu behandeln. Atazanavir/r war auch nach 96 Wochen gleich stark wirksam wie Lopinavir/r. Durchfälle und Fettstoffwechselstörungen wurden unter Atazanavir/r jedoch seltener beobachtet.

Ein einfaches, potentes und verträgliches Therapieschema – am besten einmal täglich – erleichtert die lebenslange HIV-Therapie. Dies ist jetzt erstmals auch mit einer PI-basierten HAART möglich und zwar mit geboostertem Atazanavir.

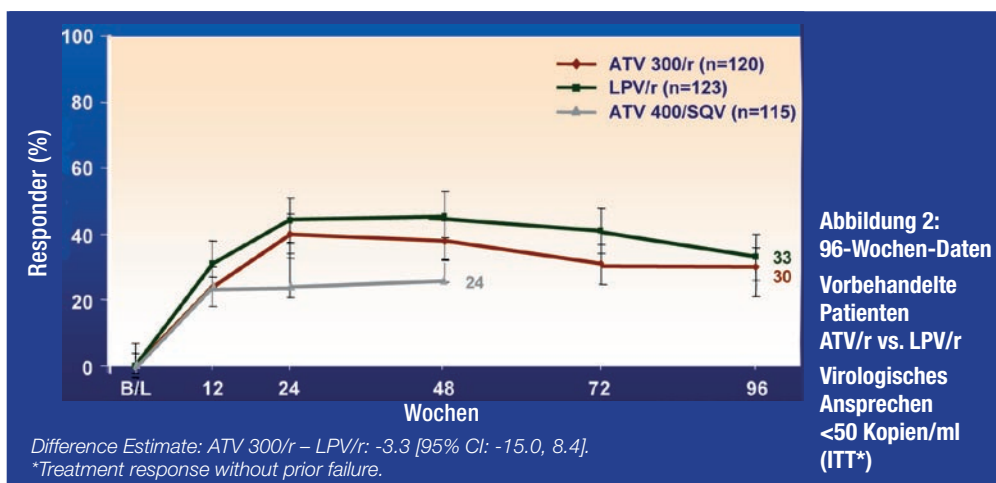
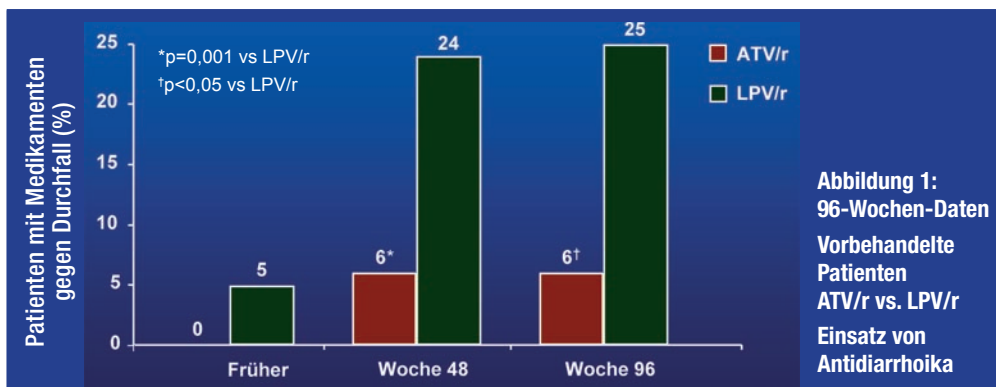
Die Wirksamkeit von Atazanavir/r wurde in der Studie BMS-045 mit Lopinavir/r bei intensiv vorbehandelten Patienten verglichen. Dabei war Atazanavir/r

auch nach 96 Wochen Behandlung vergleichbar wirksam wie Lopinavir/r (LPV/r).

In der Intent-To-Treat-Analyse erreichten 42% aus der ATV/r-Gruppe (n=120) eine Viruslast <400 Kopien/ml und 30% <50 Kopien/ml, aus der LPV/r-Gruppe (n=123) waren es 43% und 33% (Abbildung 1). Die CD4-Zellzahl stieg mit ATV/r um 160 und mit LPV/r um 142 Zellen/mm³.

Weniger Durchfälle und besseres Lipidprofil

Atazanavir habe jedoch ein günstigeres Lipidprofil und sei gastrointestinal besser verträglich, berichtete Dr. Margret Johnson aus London, UK, die die Daten im Rahmen einer Late-Breaker Präsentation auf dem 7th International Congress on Drug Therapy in HIV-Infection in Glasgow, Schottland, vorstellte. ➤



Unter ATV/r wurden Durchfälle signifikant seltener beobachtet (3 vs. 13%, p<0,01) und signifikant weniger Patienten mussten Antidiarrhoika (6% vs. 25%, p<0,05) einnehmen (Abbildung 2). Die mit Atazanavir assoziierte Hyperbilirubinämie führte nicht vermehrt zu hohen Leberwerten. Eine Gelbsucht entwickelten unter ATV/r 7% und einen Sklerenikterus 3% der Behandelten.

Unter Atazanavir/r zeigte sich auch ein deutlich günstigeres Lipidprofil. Mit LPV/r stiegen Gesamtcholesterin und Nüchtern-Triglyceride signifikant um 9% und 30% (jeweils p<0,0001), mit ATV/r sanken die Werte dagegen um 7% und 2%. Signifikant mehr Patienten aus der LPV/r-Gruppe mussten Lipidsenker einnehmen (20% vs. 9%, p<0,05).

Divergente, PI-sparende Therapie mit Efavirenz

Zu den empfohlenen initialen Therapieregimen bei Therapie-naiven Patienten gehört laut den amerikanischen Richtlinien DHHS (Department of Health and Human Services) die Kombination von Efavirenz mit zwei NRTI. Der Vorteil von Efavirenz liege dabei nicht nur in der einfachen einmal täglichen Einnahme, sondern auch in der starken

Wirksamkeit des NNRTI selbst bei sehr niedriger CD4-Zellzahl und hoher Viruslast, betonte Prof. Alain Lefeuvre aus Toulon, Frankreich. Beim Vergleich mit Indinavir war Efavirenz auch nach 168 Wochen noch überlegen. In der Intent-To-Treat-Analyse hatten unter dem NNRTI noch 43% der Patienten eine Viruslast unter 50 Kopien/ml, unter dem PI waren es 23% (p<0,0001).

ATARITMO: Studie zu Atazanavir/r Monotherapie

Monotherapie-Studien mit geboosterten PI laufen nicht nur in den USA. In Glasgow wurde eine kleine Schweizer Pilotstudie mit Atazanavir/r vorgestellt. Neun Patienten waren im Rahmen der noch laufenden ATARITMO-Studie von einer Indinavir- auf eine Atazanavir/r-Monotherapie umgestellt worden. Nach 24 Wochen hatten alle Patienten den Endpunkt erreicht. Die Viruslast war unter der Nachweisgrenze geblieben.

Autor: Andrea Warpakowski, Itzstedt
Quellen: 7th International Congress on Drug Therapy in HIV-Infektion, PL1.2 Vernazza P: Can antiretroviral treatment be simplified or will triple regimen remain the gold standard, PL14.4 Johnson M et al.: Comparison of Atazanavir (ATV) with Ritonavir or Saquinavir vs Lopinavir/Ritonavir in Patients with Multiple Virologic Failures: BMS A12-045 96 Week Results

1st EUROPEAN CONSENSUS CONFERENCE on the Treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV Co-infected Patients

Konsensus zur Therapie von HIV und HBV/HCV-Koinfektion

Auf der 1st European Consensus Conference in the Treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV/Co-infected Patients, an der mehr als 950 Ärzten teilnahmen, wurden erste Empfehlungen ausgesprochen.

Dabei wurde gefordert, dass

- mehr Patienten eine Behandlung angeboten wird.
- alle HIV-Infizierten, die nicht koinfiziert sind, gegen Hepatitis A und B geimpft werden
- Präventionskampagnen mit Impfungen und speziellen Programmen für Drogenabhängige konzipiert werden.

Im Hinblick auf die Therapie wurde empfohlen, HIV/HCV-Infizierten mit Interferon und Ribavirin zu behandeln, wobei bei Genotyp 1 die Ribavirin-Dosis erhöht werden sollte. Bei HIV/HBV-Infizierten, muss die Behandlung i nach Resistenzprofil von HBV und HIV individuell angepasst werden.

Bei Patienten mit schlechtem Immunstatus, sollte zunächst eine HAART eingeleitet, und erst später, wenn die CD4-Zellen steigen, die Hepatitis behandelt werden.