

Impressum

Wissenschaftlicher Beirat

Dr. Stefan Esser, Essen
 Prof. Gerd Fätkenheuer, Köln
 Priv.-Doz. Dr. Jan van Lunzen, Hamburg
 Prof. Jürgen Rockstroh, Bonn
 Prof. Bernd Salzberger, Regensburg
 Dr. Hauke Walter, Erlangen

Chefredaktion

Dr. Ramona Volkert
 Hirtenweg 1
 82031 Grünwald
redaktion@hivandmore.de

Graphische Gestaltung

Renate Ziegler, Vaterstetten

Internet

www.hivandmore.de

Anzeigenverwaltung

Tel.: 0 89 - 64 91 92 20

Druck

awi.druck GmbH, Garching

Erscheinungsweise

viermal jährlich

Bezugsbedingungen

Einzelpreis: 12,- € zzgl. Versandkosten
 Jahresabonnement: 40,- €
 inkl. MwSt. und Versandkosten
 Abonnements müssen drei Monate vor Jahresende gekündigt werden.

Bankverbindung

andmore-Media GmbH
 VR Bank München Land
 BLZ 701 664 86 • Kto-Nr. 246 484

Copyright

Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikationsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Wiedergabe, auch auszugsweise, nur nach Genehmigung durch den Verlag und mit Angabe der Quelle.

Herausgeber

Dr. med. Ramona Volkert, Grünwald

Hinweis

Die Textinhalte geben die Autorenmeinung wieder und stimmen nicht zwangsläufig mit der Meinung des Herausgebers bzw. des wissenschaftlichen Beirates überein. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren. Für die Richtigkeit der wissenschaftlichen Beiträge sind die Autoren verantwortlich. Der Leser wird darauf hingewiesen, Handlungsweisungen und Dosisrichtlinien kritisch zu überprüfen, der Herausgeber übernimmt keine Verantwortung.

Martin Vogel, Jürgen Rockstroh

Integrasehemmer – neues therapeutisches Target

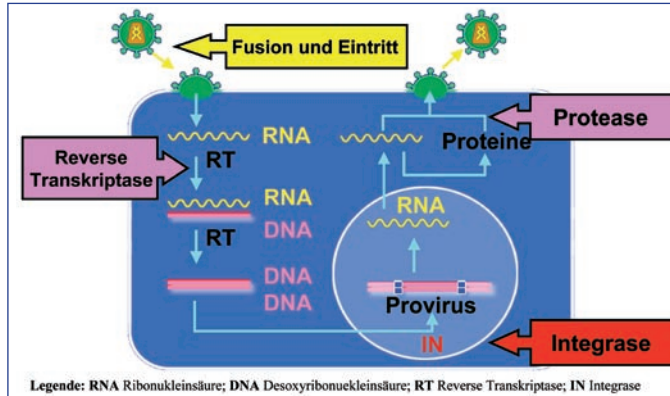


Abb. 1: Vermehrungszyklus von HIV

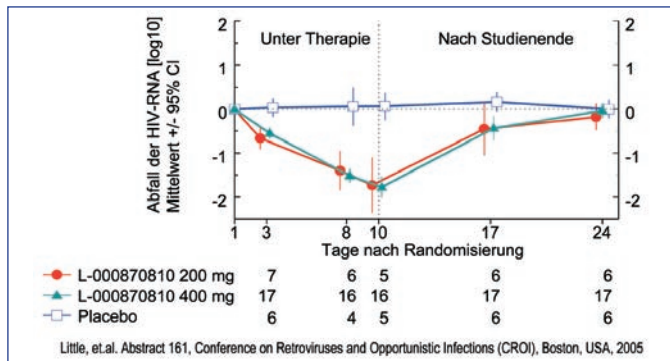


Abb. 2: Abfall der HIV-RNA in den 3 Behandlungsgruppen unter 10-tägiger Studienmedikation

Ein neue, sich derzeit in der Entwicklung befindende Medikamentenklasse, ist die Klasse der sogenannten Integrasehemmer. Hier wird die zur Vermehrung des Virus nötige Integration des Viruserbeguts in das menschliche Erbgut verhindert. In-vitro wurde das Prinzip der Integrasehemmung erstmalig 2000 vorgestellt¹. In-vitro konnte eine gute Wirksamkeit gegenüber Wildtyp aber auch gegenüber multiresistenten HI-Viren gezeigt werden, was den neuen Wirkmechanismus der Substanz unterstreicht. Erste Daten des mit am weitesten fortentwickelten medizinischen Produkts der Firma MSD (Merck-Sharp-Dohm) wurden auf der letzten CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) vorgestellt. Hier wurde die Prüfsubstanz (L000870810) versus Placebo als Monosubstanz über 10 Tage HIV-positiven Patienten verabreicht. Das Medikament wurde in zwei verschiedenen Dosierungen à 400 mg oder 200 mg 2x täglich getestet. Beide Dosierungen führten zu einem vergleichbaren Abfall der HI-Viruslast um -1,73 log₁₀ (200 mg Arm) bzw. -1,77 log₁₀ (400 mg Arm)

(Abb. 2). Beide Dosierungen wurden gut vertragen.

Ein Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder schwerwiegenden Nebenwirkungen wurde nicht beobachtet. Es bleibt zu hoffen, dass mit den Integrasehemmern eine neue Klasse antiretroviral wirksamer Medikamente zur Verfügung stehen wird. Insbesondere wird so stark vorbehandelten Patienten mit multiplen Resistenzen eine neue Substanzklasse und somit eine fortwährend gesicherte Behandlung zur Verfügung gestellt.

Patienten oder Ärzte, welche Zugang zu den aktuell laufenden Studien der Firma MSD suchen, können sich gerne an unser Zentrum zur weiteren Information wenden. ■

Prof. Dr. Jürgen K. Rockstroh
 Medizinische Klinik und Poliklinik I
 Universitätsklinikum Bonn
 Sigmund-Freud-Straße 25 · 53105 Bonn
 Email: juergen-rockstroh@ukb.uni-bonn.de

¹Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, et al.: Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. Science(2000) 287:646-50

Rückschlag für CCR5-Antagonisten

Ende Oktober wurden kurz hintereinander die Studien mit zwei CCR5-Antagonisten gestoppt. GlaxoSmithKline hatte bereits im September alle Phase-II-Studien mit Aplaviroc aufgrund einiger Fälle von starken Anstiegen von Transaminasen und Bilirubin beendet. Am 25. Oktober wurden nun auch die Phase-III-Studien sowie die weitere Entwicklung der Substanz aufgrund der Hepatotoxizität gestoppt.

Abbruch der Studien an Naiven

Zwei Tage später, am 27. Oktober, gab Schering-Plough das Ende der Phase-II-Studien mit dem CCR5-Antagonisten Vicriviroc an Therapie-naiven Patienten bekannt. Grund für den Abbruch der Studien waren diesmal nicht hepatische oder andere Nebenwirkungen. Das Unternehmen war einer Empfehlung des Data Safety Monitoring Board gefolgt. Die Zahl der Patienten mit einem Anstieg der Viruslast über die Nachweisgrenze hatte zugenommen. 92 Patienten waren bereits in die Studien eingeschlossen.

„Wir denken, diese Entscheidung ist der richtige Weg, um sicher zu stellen, dass die Patienten die bestmögliche Therapie erhalten“, meinte der medizinische Direktor von Schering-Plough Robert Spiegel, Kenilworth, USA. Die Studien an vorbehandelten Patienten laufen unverändert weiter.

Maraviroc „serious adverse event“

Wenig später ließ das Unternehmen Pfizer verlautbaren, dass ein Patient unter dem CCR5-Antagonisten Maraviroc eine ernste Nebenwirkung entwickelt hat. Es handelt sich dabei um einen einzelnen Fall von Lebertoxizität, wobei der Patient mehrere Medikamente einnahm, die die Leber schädigen können. Die Kausalität ist noch unklar, eine zusätzliche Überprüfung durch das unabhängige Data Safety Monitoring Board (DSMB) sei einberufen. ■

Quellen:

Pressemitteilung der Unternehmen GlaxoSmithKline und Schering-Plough

Bill Mannion, RN, Assistant Director, Global HIV/AIDS Initiatives, Corporate Affairs, Pfizer, Inc.

Antikörper TNX-355 in Phase II

Die Substanz TNX-355 ist ein monoklonaler Antikörper, der das Andocken von HIV an die CD4-Zellen unterbindet, indem er die Rezeptoren quasi „umkleidet“. TNX-355 greift damit früher ein als die CCR5- oder CXCR4-Antagonisten und ist auch vom Tropismus unabhängig. In einer Phase-II-Studie wurde die Wirksamkeit des neuen Entry-Inhibitors an 82 Patienten mit Triple-Class-Versagen und einer Viruslast ≥ 10.000 Kopien/ml und einer CD4-Zahl $\leq 50/\mu\text{l}$ untersucht. Die Patienten erhielten nach 1:1:1-Randomisierung entweder TNX-355 10 mg/kg oder 15 mg/kg oder Placebo alle zwei Wochen zusätzlich zu einem optimierten Regime. Bei der Dosierung 10 mg/kg erhielten die Patienten eine loading dose von 10 mg/kg wöchentlich für 8 Wochen. Nach 24 Wochen hatten 10 mg/kg TNX-355 zu einer Reduktion der Viruslast um rund 1 log (ITT, LOCF) geführt. Bei 56% der Patienten war die Viruslast um mindestens 0,5 log und bei 44% um mindestens 1 log gefallen. Die CD4-Zellen waren nicht wesentlich gestiegen. Der Entry-Inhibitor wurde gut vertragen. Gravierende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. ■

Pressemitteilung des Unternehmens Tanox, 27.10.05

Neues Guanosinanalogen

Das neue NRTI Amdoxovir hat in einer Phase-I-Studie an 90 Therapie-naiven sowie vorbehandelten Patienten eine gute antivirale Aktivität und Verträglichkeit gezeigt. Bei Therapie-naiven Patienten führten alle Dosen zu einer dosisabhängigen Reduktion der Viruslast, nicht so bei den Therapie-erfahrenen. Den großen Effekt scheinen 500 mg Amdoxovir zu haben. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerz, Übelkeit und Diarrhoe. Neu aufgetretene Resistenzen wurden bei zwei naiven und sechs vorbehandelten Patienten dokumentiert. Das Guanosinanalogen wird von RFS Pharma in Atlanta gegen HIV und Hepatitis B weiter entwickelt werden. ■ *AIDS 2005; 19:1607-1615*

Neu: 2-Monatspackung Viramune®

Als erster Hersteller bietet Boehringer Ingelheim das NNRTI Viramune® als 2-Monatspackung mit 120 Tabletten an. Die größere Darreichungsform liegt im Preis 1% unter der Summe von zwei Einzelpackungen und reduziert die Zuzahlung der Patienten im Jahr um 50%. Weitere Informationen beim Kundenservice-Center unter 01805 / 779090. ■

Pressemitteilung von Boehringer Ingelheim

Jessen, Jäger: Primary HIV Infection

Wer schon immer mehr über die Primärinfektion wissen wollte, ist mit dem neuen Buch „Primary HIV Infection“ gut bedient. Die Herausgeber des 84 Seiten starken Büchleins Heiko Jessen, Berlin, und Hans Jäger, München, konnten renommierte internationale und deutsche Autoren gewinnen. Pathophysiologie, Diagnostik und Behandlung werden übersichtlich und ausführlich dargestellt. ■

Jessen H und Jäger H: Primary HIV Infection, Thieme-Verlag, Stuttgart 2005, € 39,95

Kommentar

Prof. Dr. Gerd Fätkenheuer, Köln

Für Rückschlüsse auf die Substanzklasse ist es noch zu früh

Der kurz hintereinander bekannt gewordene Abbruch der Studien mit Aplaviroc und der Phase-II-Studie mit Vicriviroc stellt einen schweren Rückschlag für die Entwicklung dieser Substanzgruppe dar, die so hoffnungsvoll begonnen hatte. Nicht nur ist das Wirkprinzip äußerst attraktiv, auch die ersten Studienergebnisse verliefen sehr positiv. Neben einer ausgezeichneten Wirksamkeit in Kurzzeitstudien schienen die Substanzen auch besonders gut verträglich. Letzteres ist durch die Zwischenfälle in den Aplaviroc-Studien nun stark in Zweifel gezogen. Zwar sind die bisher bekannt gewordenen Daten nicht beweisend für eine Hepatotoxizität von Aplaviroc. Immerhin sind sie aber so ernst zu nehmen, dass GSK die entsprechenden Studien abgebrochen hat. Bisher spricht alles dafür, dass die Hepatotoxizität – wenn überhaupt – ein spezifisches Phänomen für Aplaviroc und kein Klassenphänomen ist.

Gilt das aber auch für die Mängel in der Wirksamkeit, wie sie mit Vicriviroc beobachtet worden sind? Diese Frage ist zur Zeit wesentlich schwieriger zu beantworten. Viel zu wenig ist darüber bekannt, welche Mechanismen hierfür verantwortlich sind. Damit lässt sich auch noch keine Aussage über mögliche gemeinsame Schwachstellen der Substanzgruppe treffen.

Und was ist mit der dritten Substanz im Bunde, mit Maraviroc? Hier laufen die weltweiten Phase-III-Studien sowohl bei Therapie-naiven als auch bei -erfahrenen Patienten weiter, ohne dass Probleme hinsichtlich der Wirksamkeit oder der Verträglichkeit bekannt geworden sind. Für stark vorbehandelte Patienten werden weiterhin dringend neue Substanzen und Therapieprinzipien benötigt. Es ist deshalb zu hoffen, dass den Meldungen über Rückschläge auch bald wieder positive Nachrichten folgen werden.