

**Arne Schneidewind\* und Bernd Salzberger**

# Tipranavir (Aptivus®) – erster Vertreter einer neuen Klasse von Proteasehemmern

*Tipranavir ist ein nichtpeptidischer Proteaseinhibitor mit verbesserter Wirksamkeit gegen Virusstämme mit multiplen Resistenzmutationen gegen herkömmliche Proteasehemmer. In randomisierten klinischen Studien hat sich Tipranavir als wertvolle Substanz in der Salvage-Therapie erwiesen. Der Erfolg einer Therapie mit Tipranavir hängt allerdings maßgeblich von der Anzahl weiterer wirksamer Substanzen im Therapieregime ab. Insbesondere die Kombination mit Enfuvirtid, sofern zuvor noch nicht eingesetzt, ist vielversprechend.*

Tipranavir (Aptivus®, Boehringer Ingelheim) ist der erste nicht-peptidische Proteaseinhibitor (NPPI) und hat aufgrund seiner abweichenden chemischen Struktur ein unterschiedliches Resistenzprofil. In einer frühen Studie konnte eine bemerkenswerte in vitro-Wirksamkeit gegen klinische HI-Virusisolate dokumentiert werden, die über durchschnittlich 6 Mutationen im Protease-Gen verfügten und überwiegend resistent gegen 3-4 klassische, peptidische Proteaseinhibitoren waren (Larder et al., 2000). Von den 105 Virusisolaten waren 90% phänotypisch sensibel gegenüber Tipranavir. Lediglich 8% hatten eine bis zu 10fach reduzierte Empfindlichkeit und 2% wiesen eine über 10fache Resistenz auf.

## Wirksamkeit bei PI-Resistenzen

In den zwei grossen, multizentrischen Studien RESIST-1 und RESIST-2 (Randomized Evaluation of Strategic Intervention in Multi-Drug Resistant Patients with Tipranavir) wurde untersucht, ob die in vitro-Eigenschaften auch einen klinischen Vorteil gegenüber den bisherigen Optionen bewirken. Die Effektivität einer zweimal täglichen Gabe von 500 mg Tipranavir und 200 mg Ritonavir als pharmakologischer Booster wurde gegen andere geboosterte Proteaseinhibitoren (LPV/r, APV/r, SQV/r, IDV/r) bei intensiv vorbehandelten Patienten (durchschnittlich 12 bereits zuvor eingesetzte antiretrovirale Medikamente) mit multiplen Resistenzen gegen andere antiretrovirale Medikamente geprüft. Einschlusskriterien waren mindestens eine Primärmutation (30N, 46I/L, 48V, 50V, 82A/F/L/T, 84V, 90M) im Protease-Gen und maximal zwei Mutationen an den Aminosäurepositionen 33, 82, 84, 90. Letztere gelten als Schlüsselmutationen für Tipranavir. Vor Randomisierung wur-

den die Kombinationspartner ("optimal background" – NRTIs, NtRTI, NNRTIs, Enfuvirtid) und der Vergleichs-PI in beiden Armen entsprechend der genotypischen Resistenzanalyse festgelegt.

In der Zwischenanalyse nach 24 Wochen zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tipranavir. 39,6% der mit Tipranavir behandelten Studienteilnehmer erreichten den primären Endpunkt, der als Reduktion der Viruslast um mindestens eine log-Stufe (90% Reduktion) definiert war, im Vergleich zu 21,4% der Patienten unter dem Vergleichsmedikament (Cooper et al., 2005). Immunologisch zeigte sich ebenfalls ein Vorteil für die Tipranavir-Patienten: eine Zunahme der CD4-Zellzahl durchschnittlich um 34/ml gegenüber 3/ml in den Vergleichsarmen (Grinsztejn et al., 2005). Tipranavir schnitt konstant in allen Strata, die sich nach der Gesamtzahl der initial vorhandenen Mutationen im Proteasegen bilden ließen (s. Tabelle 1), besser ab als die Vergleichs-Proteasehemmer (Schaapiro et al., 2005).

Noch vielversprechender ist eine HAART mit Tipranavir bei intensiv vorbehandelten Patienten dann, wenn weitere wirksame Kombinationspartner vorhanden sind (Tabelle 1) (Cooper et al., 2005). Besonders hervorzuheben ist dabei die Bilanz in Kombination mit Enfuvirtid (Tabelle 1) (Valdez et al, 2005). Beide Auswertungen zeigen eindringlich, dass der Einsatz von Tipranavir in der Salvage-Therapie gut geplant und von möglichst vielen aktiven Kombinationspartnern flankiert sein sollte.

Die Ergebnisse der klinischen Studien führten zur raschen Zulassung von Tipranavir (Aptivus®) in den USA und in Europa (Oktober 2005).

## Die Rolle der UPAMs und anderer PI-Mutationen

In den RESIST-Studien waren Patienten ausgeschlossen, die mehr als zwei der Schlüsselmutationen an den Aminosäurepositionen 33, 82, 84 und 90 des Proteasegens hatten. Solche Mutationen gelten als "universal protease inhi-

Strata	Tipranavir	Standardtherapie
<b>Nach primär vorhandenen PI-Mutationen</b>		
bis zu 12	50,4%	29,8%
13-15	39,4%	26,3%
16-18	43,6%	13,0%
>19	31,7%	7,7%
<b>Bei Einsatz zusätzlich aktiver Kombinationspartner</b>		
keine	13,1%	9,1%
ein	37,4%	12,9%
drei und mehr	54,7%	34,3%
<b>Bei Neueinsatz von Enfuvirtid (T-20) Fortführung oder Wiederaufnahme von Enfuvirtid (T-20)</b>	70% 31%	n.d.

**Tabelle 1: Wirksamkeit von Tipranavir (Reduktion der Viruslast um 1 log nach 24 Wochen Therapie) in verschiedenen Subgruppenanalysen**

bitor-associated mutations" (UPAMs). Bereits eine oder zwei dieser Mutationen führten zu einer eingeschränkten Empfindlichkeit des Virus gegenüber den bisher verfügbaren Proteaseinhibitoren. Auch für Tipranavir konnte in vitro eine reduzierte Empfindlichkeit mit dem Auftreten dieser Mutationen assoziiert werden (Schwartz et al., 2002). Auch in vivo zeigte sich für Tipranavir in der aktuell empfohlenen Dosierung in der Studie BI 1182.52 ab dem Nachweis von 3 UPAMs eine um 0,33 log<sub>10</sub> geringere Senkung der Viruslast (Squires et al., 2003). Welche klinische Bedeutung die UPAMs auf den Erfolg einer Tipranavir-Therapie tatsächlich haben, ist allerdings noch nicht abschließend geklärt. In den grossen RESIST-Studien hatten nämlich bis zu zwei dieser Mutationen einen nur geringen Einfluss auf das Erreichen des Therapiezieles (Schapiro et al., 2005).

### Empfehlungen zur Einnahme

Tipranavir ist in einer Dosierung von 500 mg 2x täglich in Kombination mit jeweils 200 mg Ritonavir zugelassen, d.h. täglich 2x 2 Softgel-Kapseln Aptivus® à 250 mg Tipranavir plus 2x 2 Kapseln à 100 mg Ritonavir.



Tagesdosis

Tipranavir wird durch das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und induziert dieses Enzym. Die Inhibition des CYP 3A4 durch Ritonavir führt dann zu dem erwünschten gleichmäßigen Anstieg der Tipranavir-Plasmaspiegel („Boosterung“) (Wang et al., 2000, Nwando et al., 2005). Die im Vergleich zu anderen PIs höhere Dosis von Ritonavir (2x 200 mg) wird zur Boosterung benötigt, da Tipranavir selbst das CYP3A4-Enzym induziert. Die Plasmaspiegel von Ritonavir sind dabei durch den rascheren Metabolismus genauso hoch wie mit der sonst üblichen Dosis von 2x 100 mg.

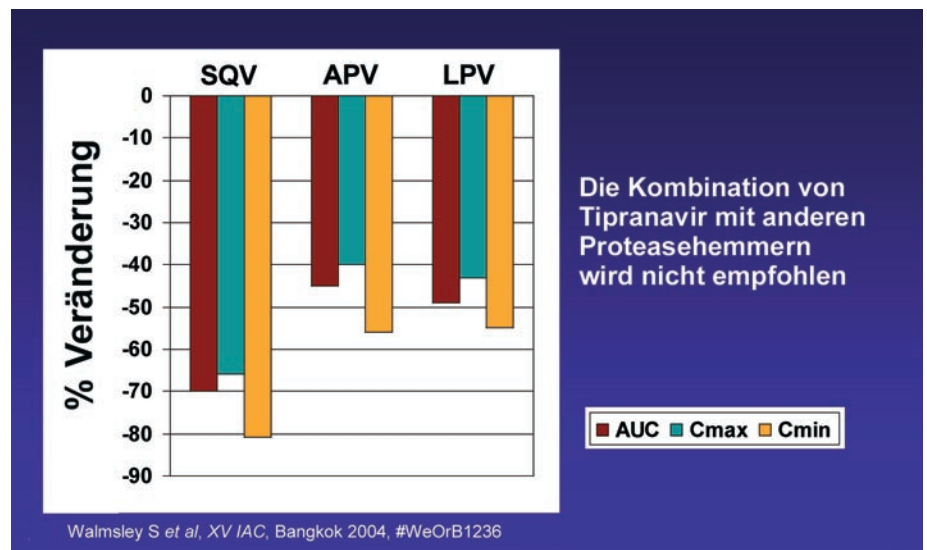


Abb. 1: In Kombination mit Tipranavir/r sinken die Konzentrationen von Saquinavir, Amprenavir und Lopinavir

Tipranavir soll zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme von ungeboostertem Tipranavir im Rahmen einer fettreichen Mahlzeit führt zu einer 32%igen Steigerung der Absorptionsrate des Medikamentes. Dagegen sinken die Tipranavir-Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Einnahme von Antazida. Säurehemmende Medikamente und Tipranavir sollten daher mit mindestens einer Stunde Abstand voneinander eingenommen werden.

### Wechselwirkungen

Tipranavir hat keinen relevanten Einfluss auf die Plasmaspiegel von Lamivudin (3TC), Stavudin (d4T), Tenofovir (TDF), Nevirapin (NVP) und Efavirenz (EFV). In Kombination mit Didanosin (ddl) sollte die Einnahme von Tipranavir und ddl um mindestens 4 Stunden versetzt erfolgen, da bei gleichzeitiger Applikation die Tipranavir-AUC zwar unverändert, die Talspiegel jedoch um ein Drittel verringert waren.

Die Kombination von Tipranavir mit einem weiteren Proteasehemmer im Rahmen eines Doppel-PI-Regimes zur Salvage-Therapie sollte zunächst außerhalb von Studien vermieden werden, da die Plasmaspiegel der neben Tipranavir applizierten Proteaseinhibitoren (dokumentiert für SQV, APV, LPV) deutlich absinken (Walmsley et al., 2004) (Abb. 1). Sollte dennoch ein Doppel-PI-Regime notwendig sein, werden Spiegelbestimmungen der eingesetzten Proteaseinhibitoren dringend empfohlen.

Die Kombination von Tipranavir mit anderen Proteasehemmern wird nicht empfohlen

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die durch CYP3A4 oder die Glucuronyltransferase (beide werden von Tipranavir induziert) metabolisiert werden, bergen das Risiko unerwünschter Interaktionen und sollten nur mit Vorsicht in Kombination mit Tipranavir eingesetzt werden (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Clarithromycin, Rifabutin, Statine/HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren, Sildenafil, orale Antikoagulantien, Opioide, Benzodiazepine, Antikonvulsiva, Neuroleptika, Ergotamine, Antihistaminika, Antiarrhythmika). Eine orale Kontrazeption wird unter Tipranavir aus diesem Grund ebenfalls nicht empfohlen.

### Nebenwirkungen und Hepatotoxizität

Die häufigsten Nebenwirkungen, die sich unter einer HAART mit Tipranavir in den RESIST-Studien zeigten, waren Durchfälle (11%), Übelkeit (7%) und Erbrechen (3%). Fieber (5%), Müdigkeit (4%), Kopfschmerzen (3%), Bronchitis (3%) und Depressionen (2%). Hautausschläge traten bei 2% aller Patienten auf. Bei gleichzeitiger Gabe von Östrogen traten in einer Studie deutlich mehr Exantheme auf.

Wie auch bei vielen anderen Proteaseinhibitoren kann es auch unter Tipranavir zu einer Erhöhung der Transaminasen und/oder des Cholesterins kommen. In den klinischen Studien stiegen bei 17,5% der Behandelten die GOT und GPT an. Seltene Ereignisse betreffen

hepatische Dekompensationen bis hin zu Todesfällen. Aufgrund dieses Potentials ist bei der Behandlung von HBV- und HCV-koinfizierten Patienten besondere Vorsicht geboten. Regelmäßige Kontrollen der Leberfunktion deshalb notwendig und Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberinsuffizienz sollten nach Möglichkeit auf eine alternative Therapie ausweichen.

**Indikationen**

Tipranavir wird seinen Einsatz zunächst im Salvage-Bereich nach Versagen des ersten oder zweiten PI-Regimes finden. Ob die Kombinationen bestimmter Mutationen im Proteasegen (inklusive der UPAMs) eine prädiktive Aussage zum Erfolg einer Tipranavir-Therapie erlauben, ist noch unklar. Die Studien RESIST-1 und RESIST-2 haben jedoch die Erkenntnis gestärkt, dass Salvage-Therapien gut geplant sein sollten und neue Substanzen möglichst nicht als „virtuelle“ Monotherapien, d.h. ohne weitere wirksame Partner, eingesetzt werden sollten.

**Autoren:**

Arne Schneidewind\*, Bernd Salzberger, Infektiologie, Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Regensburg, 93042 Regensburg.

\*derzeitige Adresse:

Partners AIDS Research Center, Massachusetts General Hospital, Charlestown MA, USA

**Literatur:**

Cooper C, Hicks C, Cahn P et al. 24-week RESIST study analyses: The efficacy of Tipranavir/Ritonavir is superior to Lopinavir/Ritonavir, and the TPV/r Treatment response is enhanced by inclusion of genotypically active antiretrovirals in the optimized background regimen. [Abstract 560]. Presented at the 12th conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, U.S.A., February 22-25, 2005

Grinsztejn B, Hicks C, Cahn P et al. Tipranavir/ritonavir (TPV/r) demonstrates superior immunologic response to comparator protease inhibitors (CPIs) in a PI-experienced population with advanced disease. [Abstract WePe16.7B07]. Presented at the 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, Brazil, 24-27 July 2005

Larder BA, Hertogs K, Bloor S et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. AIDS 2000; 14:1943-1948

Lazzarin A, Mukwaya G, Clumeck N et al. Tipranavir/ritonavir (TPV/r) demonstrates superior treatment response to lopinavir/r (LPV/r), amprenavir/r (APV/r) or saquinavir/r (SQV/r) in PI-experienced patients from the TPV RESIST-1 and RESIST-2 trials. [Abstract WePe6.3C07]. Presented at the 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, Brazil, 24-27 July 2005



Abb. 2: Packshot

Nwando O, Thomba B. An open-label steady state investigation of the pharmacokinetics (PK) of Tipranavir (TPV) and Ritonavir (RTV) and their effects on cytochrome P-450 (3A4) activity in normal healthy volunteers. [Abstract TuPe7.8C01]. Presented at the 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, Brazil, 24-27 July 2005

Roszkó PJ, Curry K, Brazina B et al. Standard doses of efavirenz, zidovudine, tenofovir and didanosin with tipranavir/ritonavir [abstract 865]. 2nd IAS Conference on HIV and Pathogenesis, Paris, France. July 14-17, 2003.

Schapiro J, Cahn P, Trottier B et al. Effect of Baseline Genotype on Response to Tipranavir/ritonavir (TPV/r) compared with standard-of-care comparator (CPI/r) in treatment-experienced patients: The phase 3 RESIST-1 and -2 trials [Abstract 104]. Presented at the 12th conference on Retroviruses and opportunistic infections, Boston, U.S.A., February 22-25, 2005

Schwartz R, Kazanjian P, Slater L. Resistance to Tipranavir is Uncommon in a randomized trial of Tipranavir/Ritonavir (TPV/RTV) in multiple PI-failure patients [Abstract BI 1182.2]. Presented at the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, U.S.A., 24-28 February 2002

Squires K, Mc Callister S, Lazzarin A. Tipranavir/Ritonavir demonstrates a robust resistance profile in multiple protease inhibitor-experienced patients: Correlation of baseline genotype and antiviral activity in BI 1182.52. [Abstract 812]. 2nd IAS Conference on HIV and Pathogenesis, Paris, France. July 14-17, 2003

Valdez H, McCallister S, Kohlbrenner V. Tipranavir/ritonavir (TPV/r) 500 mg/200 mg BID drives week 24 viral load (VL) below 400 copies/mL when combined with a second active drug (T-20) in protease inhibitor experienced HIV+ patients. [Abstract WePe16.7B07] Presented at the 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, Brazil, 24-27 July 2005

Walmsley S, Leith J, Katlama C et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir (TPV/r) alone or in combination with saquinavir (SQV), amprenavir (APV), or lopinavir (LPV): Interim analysis of BI1182.51 [Abstract WeOrB1236]. Presented at the The XV International AIDS Conference, Bangkok, Thailand, July 11-16 2004

Wang Z, Daenzer C, Wood R, et al. The safety, efficacy and viral dynamics analysis of tipranavir, a new-generation protease inhibitor, in a Phase II study in antiretroviral-naïve HIV-a-infected patients [abstract 673]. Presented at the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, U.S.A., 4-8 February 2000

**RESIST:**

**Neue 48-Wochen-Daten**

Auf der 10th European AIDS Conference (EACS) in Dublin wurden erstmals die 48-Wochen-Daten der Studien RESIST-1 und -2 vorgestellt. Die kombinierte Analyse beider Untersuchungen ergab, dass im Vergleich zur Vergleichstherapie

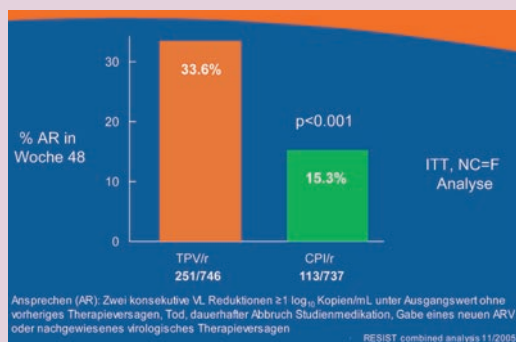
- mehr als doppelt so viele Patienten auf Tipranavir/r ansprachen,
- doppelt so viele Patienten eine Viruslast unter der Nachweisgrenze hatten
- und sich die CD4-Zahl unter Tipranavir/r verdoppelte.

In der Tipranavir-Gruppe hatten 33,6%, in der Vergleichsgruppe 15,5% auf die Therapie angesprochen (definiert als Abfall der Viruslast  $\geq 1$  log bei zwei konsekutiven Messungen). Im Schnitt war die Viruslast unter Tipranavir um -1,14 log, in der Vergleichsgruppe um -0,54 log abgefallen. Das Risiko, ein Therapieversagen zu entwickeln, war unter Tipranavir um 37% geringer ( $p < 0,0001$ ). Der Anteil der Patienten mit einer Viruslast  $< 50$  Kopien/ml betrug 22,8% vs. 10,2% (ITT-Analyse). Ähnlich wie bereits bei den früheren Auswertungen hatten Enfuvirtid-naive Patienten besonders gute Chancen. In dieser Subgruppe erreichten 35,8% eine Viruslast  $< 50$  Kopien/ml im Vergleich zu 14,4% derer, die früher schon einmal Enfuvirtid erhalten hatten.

Analog zur guten virologischen Wirksamkeit waren die CD4-Zellen unter Tipranavir doppelt so stark angestiegen (+45 vs. +21 Zellen/ $\mu$ l,  $p < 0,0001$ ). „Die anhaltende Wirksamkeit von Tipranavir ermöglicht eine wirkungsvolle neue Behandlung für Patienten, bei denen die HI-Viren nur noch unzureichend durch andere Medikamente bekämpft werden können“, schloss Prof. Pedro Cahn, Buenos Aires, der die neuen Daten vorstellte.

Im Hinblick auf die Verträglichkeit ergab sich nichts Neues. Die Medikation wurde insgesamt gut vertragen. Gravierende Nebenwirkungen und Therapieabbrüche wurden in diesen beiden Gruppen gleich häufig beobachtet. Etwas häufiger waren unter Tipranavir Erhöhungen der Transaminasen sowie der Lipide.

RV Cahn P und Hicks C, 10th European AIDS Conference, Dublin, Abstract PS3/8



RESIST-1 und -2: Ansprechrate (AR) in Woche 48