

**Dr. Hans Heiken, Hannover**

# Fortschritte bei den Proteasehemmern

*Proteasehemmer haben vor 10 Jahren die HIV-Therapie revolutioniert. Ein weiterer großer Fortschritt war die Boosterung mit Ritonavir. Und die Entwicklung geht noch weiter. Es gibt neue Daten, neue galenische Formen und neue Substanzen.*

## Welcher PI in der ersten HAART?

Wenn die Entscheidung zum Einsatz eines Proteasehemmers getroffen wurde, muss unter den verfügbaren Substanzen ein geeignetes Präparat ausgesucht werden. Standard sind geboosterte (d.h. in Kombination mit 100 bis 200 mg Ritonavir/Tag verabreichte) Proteaseinhibitoren, die den ungeboostenen Substanzen signifikant überlegen sind und seltener zum Auftreten von Resistenzmutationen führen. Der Einsatz von nicht-geboosterten Proteasehemmern in der Initialtherapie ist heute auf ganz wenige individuelle Ausnahmefälle begrenzt. Zur Initialtherapie sind in Deutschland zugelassen (alphabetisch):

- Indinavir (Crixivan®)
- Fosamprenavir (Telzir®)
- Lopinavir (Kaletra®)
- Saquinavir (Invirase®)

Indinavir/r hat eine gute Wirksamkeit, aber eine geringe therapeutische Breite mit ungünstigem Nebenwirkungsprofil (insbesondere Haut, Niere) und wird darum nur noch selten eingesetzt. Amprenavir (Agenerase®)-Kapseln werden nicht mehr hergestellt, dafür steht

mit dem Nachfolger Fosamprenavir eine attraktive Substanz zur Verfügung. Das früher wegen hoher „Pillenbelastung“ weniger beliebte Saquinavir steht jetzt als 500 mg-Tablette zur Verfügung und es müssen nur 2x2 Tabletten jeweils plus 100 mg Ritonavir eingenommen werden. Und Lopinavir/r gibt es mittlerweile auch in einer günstigeren galenischen Form.

Atazanavir/r, das nur einmal täglich gegeben wird, ist in Deutschland (noch) nicht zur Behandlung von therapienaiven Patienten zugelassen. Saquinavir/r, Fosamprenavir/r und Lopinavir/r sind in Deutschland nicht zur Einmalgabe zugelassen, in den USA teilweise schon.

## KLEAN: Fosamprenavir/r vs Lopinavir/r

Angesichts einer solchen Vielfalt von Möglichkeiten stellt sich für den Behandler die Frage, welcher Proteasehemmer wohl der wirksamste ist. Auf diese Frage gab es bislang keine Antwort, denn in den kontrollierten Studien wurden geboosterte Proteasehemmer entweder mit anderen Substanzklassen (NNRTI, Triple-Nuke) oder mit Nelfinavir verglichen und die unterschiedlichen Patientenkollektive

und unterschiedlichen NRTI-Backbones in den verschiedenen Studien lassen nur indirekte Rückschlüsse auf die relative Wirkstärke der einzelnen geboosterten Proteasehemmer zu.

Jetzt liegt der erste direkte Vergleich von zwei geboosterten Proteasehemmern vor, die KLEAN-Studie (Kaletra versus Lexiva with Eпивir and Abacavir in ART-Naive patients), die im August auf der World AIDS Conference vorgestellt und gleichzeitig im Lancet veröffentlicht wurde. In dieser offenen, prospektiven und randomisierten Studie wurden 878 therapienaive HIV-Patienten mit Fosamprenavir (zweimal täglich 1x 700 mg plus 100 mg Ritonavir) oder Lopinavir/r (zweimal täglich 3x 133/33 mg als Weichkapsel) jeweils in Kombination mit Eпивir/Abacavir (Kivexa®) als Backbone behandelt.

## Vergleichbare Wirksamkeit

Nach 48 Wochen fand sich in der statistischen Analyse kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die antivirale Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Resistenzentwicklung (Abb. 1). Die Stratifizierung nach Viruslast bzw. CD4-Zellzahl bei Therapiebeginn zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Abb. 2). Fosamprenavir/r und Lopinavir/r sind damit zumindest bei Therapienaiven und in Kombination mit Abacavir/Lamivudin gleichwertig. Fosamprenavir kann (ebenso wie die neue Lopinavir/r-Tablette) unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Bei Patienten mit bekannter Sulfonamidallergie sollte man auf (Haut-)Allergien achten, denn Fosamprenavir enthält eine Sulfonamid-Komponente. Im Behandlungsalltag zeigen jedoch nur wenige Patienten mit bekannter Sulfonamid- (i.d.R. Cotrim-) Allergie auch Reaktionen auf Fosamprenavir.

## Lopinavir/r: Gelb statt orange

Die häufigsten Nebenwirkungen der Lopinavir/r-Weichkapsel sind gastrointestinale Störungen (insbesondere Durchfall) sowie Fettstoffwechselstörungen (insbesondere Erhöhungen der Triglyceride). In vielen Fällen konnte eine symptomatische Therapie (d.h. Antidiarrhoika bzw. Lipidsenker) helfen, in anderen Fällen musste man auf einen anderen Proteasehemmer wechseln.

## Was sagen die Leitlinien?

Leitlinien sind Entscheidungshilfen. Sie haben beratenden Charakter, von denen man in begründeten Ausnahmefällen durchaus abweichen kann. Im Gegensatz dazu sind Richtlinien rechtlich verbindlich und aus deren Nichtbeachtung können sich Rechtsfolgen ergeben.

Die Leitlinien des US-amerikanischen Department of Health and Human Services (DHHS) (Stand 4. Mai 2006) nennen Lopinavir/r unverändert als Proteasehemmer der Wahl bei der Initialtherapie. Als Alternativen listet das über 30köpfige DHHS-Expertenpanel Atazanavir (je nach NRTI-Backbone geboostert oder ungeboostert), Fosamprenavir (geboostert und ungeboostert), geboostertes Saquinavir und Nelfinavir auf. In den aktualisierten Leitlinien des USA-Panels der internationalen AIDS-Gesellschaft (IAS, International AIDS Society) (Stand 14. August 2006) werden für die First-line-Therapie geboostertes Lopinavir, Atazanavir, Fosamprenavir und Saquinavir gleichberechtigt empfohlen. In den Deutsch-Österreichischen Leitlinien (Teilaktualisierung Juni 2005) werden ebenfalls ausschließlich geboosterte PIs für die Initialtherapie empfohlen: Lopinavir/r, Saquinavir/r, Fosamprenavir/r und Indinavir/r (letzteres mit Hinweis auf ein höheres Toxizitätspotenzial). Geboostertes Atazanavir wird aufgrund der fehlenden EU-Zulassung nicht empfohlen.

Die Weichkapseln mussten zur besseren Resorption mit einer Mahlzeit eingenommen werden und zumindest noch nicht angebrochenen Schachteln mussten im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Mittlerweile gibt es Lopinavir/r als Tablette. Im Oktober 2005 wurde die neue Tablette in den USA unter dem Namen Meltrex™ zugelassen. Dieser Name leitet sich vom patentierten Herstellungsverfahren der Tablette („Melt Extrusion Technology“, Schmelzextrusionstechnik) ab. In Deutschland heißen die Tabletten weiterhin Kaletra®. Die Einführung in Deutschland erfolgte Mitte Juli und Weichkapseln werden nur noch kurz für spezielle Fälle von der Firma Abbott zur Verfügung gestellt.

**Keine harten Daten**

Lopinavir/r-Tabletten müssen nicht mehr im Kühlschrank gelagert werden und können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die „Pillenbelastung“ wurde von 2x 3 Kapseln auf 2x 2 Tabletten reduziert und unter den Tabletten sollen weniger gastrointestinale Nebenwirkungen und weniger Lipid erhöhungen auftreten.

Interessanterweise erfolgte die Zulassung der Lopinavir/r-Tablette ausschließlich auf der Grundlage von pharmakokinetischen Untersuchungen bei 141 gesunden Probanden, in denen die Plasmaspiegel unter Lopinavir/r-Weichkapseln und -Tabletten vergleichbar waren. Die Interaktion mit Efavirenz soll geringer sein als bei den Kapseln, bei denen eine Dosiserhöhung auf 2x 4 erforderlich war. Spiegelmessungen sind empfehlenswert.

Studien zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen bei HIV-Patienten stehen noch aus, scheinen aber zu laufen. Bislang berichteten die in der Regel vorher stabil auf Lopinavir/r-Kapseln eingestellten Patienten nach dem Wechsel auf die Tabletten (noch) nicht über große Unterschiede.

**Vorbehandelte Patienten**

Für vorbehandelte Patienten gibt es im Proteasehemmer-Bereich neue Optionen. Tipranavir (Aptivus®) ist in Deutschland zur Therapie von PI-vorbehandelten Patienten mit Therapieversagen zugelassen und Darunavir (TMC 114) steht im Early Access Program zur Verfügung. In

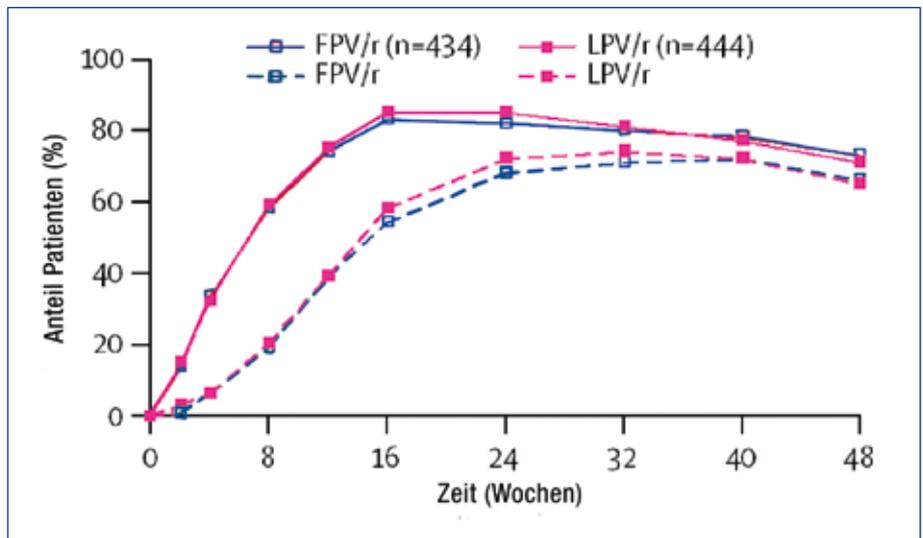


Abb. 1: Anteil Patienten mit <400 Kopien/ml (— Linie) und <50 Kopien/ml (--- Linie). ITT-E, TLOVR-Analyse

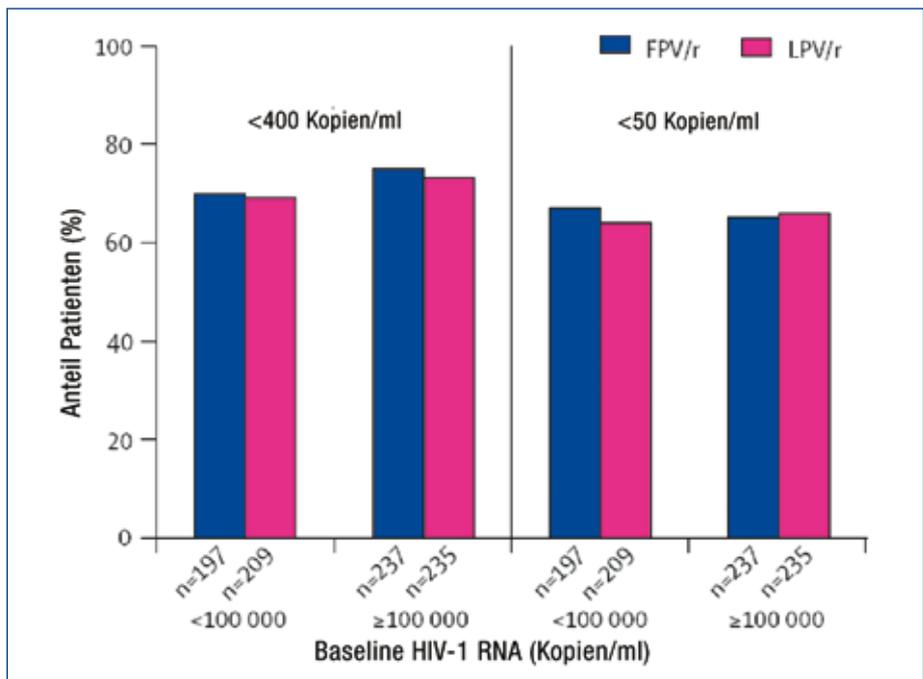


Abb. 2: Anteil Patienten mit <400 bzw. <50 Kopien/ml in Woche 48 in Abhängigkeit von der Viruslast bei Studienbeginn; ITT-E, TLOVR-Analyse

den USA ist die Substanz als Prezista™ bereits zugelassen.

Tipranavir (2x 2 250 mg plus 2x 2 100 mg Ritonavir) war in den RESIST (Randomized Evaluation of Strategic Intervention in Multi-drug Resistant Patients with Tipranavir)-Studien 1 und 2 der optimierten Therapie im Vergleichsarm überlegen. Das beste Therapieansprechen bei diesen stark vorbehandelten Patienten wurde beobachtet, wenn noch weitere aktive Substanzen, insbesondere Enfuvirtid (Fuzeon®), im neue Regime waren.

Darunavir wird im Early Access Program in einer Dosierung von 2x 2 300 mg plus 2x 1 100 mg Ritonavir gegeben. Die Zulassung in den USA erfolgte auf dem Boden der 24-Wochen-Daten der POWER (Performance Of TMC114/r When Evaluated in Treatment-Experienced Patients With PI Resistance)-Studien 1 und 2 Studien. In beiden Untersuchungen wurden Patienten mit 3-Klassen-Erfahrung und mindestens einer primären Proteasehemmer-Mutation entweder mit einem optimierten Regime oder Darunavir in verschiedenen Dosierungen >

	Woche 24			Woche 48		
	TMC114/r (600/100 BID) n=131	Vergleichs-PI n=124	p-Wert	TMC114/r (600/100 BID) n=110	Vergleichs-PI n=120	p-Wert
Patienten mit ≥ 1 log <sub>10</sub> VL- Reduktion (%)	70	21	<0,001	61	15	<0,001
Patienten mit VL <50 (%)	45	12	<0,001	46	10	≤0,003
Mittlere Reduktion der VL (log <sub>10</sub> )	-1,89	-0,48	<0,001	-1,63	-0,35	<0,001
Mittlere Zunahme der CD4-Zellen/μl	92	17	<0,001	102	19	≤0,005

**Tab. 1: 48-Wochen-Daten der POWER Studien 1 und 2**

behandelt. Nach 24 Wochen (n=255) hatten 45% der mit 2x 600 mg behandelten Darunavir-Patienten eine Viruslast <50 Kopien/ml, aber nur 12,1% in der Vergleichsgruppe.

**Neu: 48-Wochen-Daten**

Mittlerweile sind in Toronto auch die 48-Wochen-Daten der POWER-Studien präsentiert worden. Unter Darunavir (n=110) hatten 61% der Patienten einen Viruslastabfall um mindestens 1 log<sub>10</sub>-Stufe und 46% hatten eine Viruslast <50 Kopien/ml. Im Kontrollarm (n=120) erreichten nur 15% eine Reduktion der Viruslast um mindestens 1 log<sub>10</sub>-Stufe und nur 10% eine Viruslast unter der Nachweisgrenze. Die Helferzellen waren in der Darunavir-Gruppe um 102/μl, im Kontrollarm um 19/μl gestiegen. Nebenwirkungen (primär gastrointestinale Störungen) waren in beiden Gruppen vergleichbar bzw. unter Darunavir sogar etwas geringer (Tab. 1).

Bei der Resistenzanalyse von HIV-Isolaten von Patienten, die nicht auf Darunavir ansprachen, zeichneten sich die Mutationen V32I, I47V sowie I54L/M als bedeutsam ab. Ferner war das Ansprechen auf Darunavir bei sieben und mehr primären PI-Mutationen reduziert, allerdings immer noch besser als im Kontrollarm. Die Mehrheit der Darunavir-resistenten HIV-Isolate ist in vitro noch auf Tipranavir empfindlich (was umgekehrt auch gilt), wohingegen alle anderen PIs keine Wirkung mehr haben.

**Cum grano salis**

Trotz dieser guten Ergebnisse von Darunavir in den POWER-Studien sollte man

nicht vergessen, dass wir es hier nicht mit einem „prinzipiell immer wirksamen“ Medikament zu tun haben. Die RESIST-Studien haben bereits deutlich gemacht, wie wichtig es ist, mehr als eine wirksame Substanz im Regime zu haben, d.h. mindestens eine weitere wirksame Substanz in der optimierten „Begleit“-Therapie (OBT, optimized background therapy). Bislang war diese zweite aktive Substanz meist Enfuvirtid (Fuzeon®). In der Zukunft werden hoffentlich auch Chemokinrezeptor-Antagonisten und/oder Integrase-Inhibitoren zur Verfügung stehen. Die dazu erforderlichen klinischen Studien stehen vor der Tür...

*Dr. med. Hans Heiken  
Abt. Klinische Immunologie · Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover · Email:  
Heiken.Hans@MH-Hannover.de*



**Zugelassene  
Protease-  
hemmer**

**Derzeit verfügbare Proteasehemmer mit dem Jahr der Zulassung:**

- 1995 Saquinavir (Invirase®)
- 1996 Indinavir (Crixivan®)
- 1996 Ritonavir (Norvir®)
- 1997 Nelfinavir (Viracept®)
- 1999 Amprenavir (Agenerase®)
- 2000 Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®)
- 2003 Atazanavir (Reyataz®)
- 2003 Fosamprenavir (Telzir®)
- 2005 Tipranavir (Aptivus®)
- EAP Darunavir (USA: Prezista®)