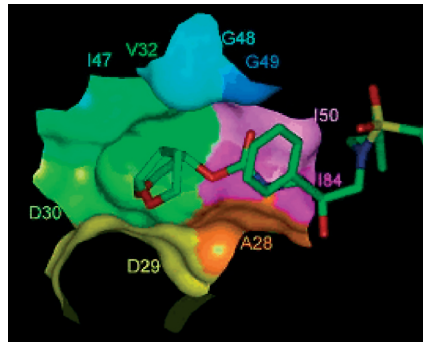


Darunavir/Prezista®

Im Juni wurde in den USA Darunavir/TMC 114 (Handelsname: Prezista®) für vorbehandelte Patienten mit Therapieversagen zugelassen. Amerikanische Aktivisten begrüßten in diesem Zusammenhang die Preispolitik des Unternehmens Tibotec. In der Vergangenheit seien selbst neue Vertreter der gleichen Medikamentenklasse stets teurer als die Vorgänger gewesen. Der Preis für Prezista® in den USA liegt dagegen unter dem von zwei anderen Proteasehemmern. In VIRCO's Resistenztest virco®TYPE HIV-1 wird Darunavir bereits berücksichtigt. Grundlage für die klinischen Cut-offs des neuen Proteasehemmer waren die Studien POWER 1, 2 und 3.

Die empfohlene Dosierung von Darunavir beträgt 600 mg (zwei 300 mg Tabletten) jeweils plus 100 mg Ritonavir. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Obstipation und Erbrechen (<5%). In einigen Fällen kam es zu erhöhten Leber-



Modell von TMC 114 am aktiven Bereich der HIV-Protease

werten. Hautausschläge traten bei 7% der Patienten auf, einschließlich einige Fälle von Erythema multiforme und Stevens-Johnson-Syndrom. Patienten mit bekannter Sulfonamid-Allergie sollten Darunavir nicht einnehmen. ■

Food and Drug Administration. FDA Approves New HIV Treatment for Patients Who Do Not Respond to Existing Drugs. Press release. June 23, 2006.

AIDS Treatment Activist Coalition. National Patient Advocate Coalition Commends Pricing of New HIV/AIDS Drug. Press Release. June 26, 2006.

Tibotec Pharmaceuticals. Prezista Receives U.S. FDA Approval as Part of HIV Combination Therapy. Press release. June 23, 2006.

Kaletra®-Tablette: Umstellung im Schnellverfahren

Seit Juli 2006 steht die Fixkombination Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) als Tablette zur Verfügung. Die Vorteile der neuen Meltrex®-Galenik, die übrigens von deutschen Forschern in Konstanz entwickelt wurde, liegen auf der Hand. Die Tabletten müssen nicht gekühlt werden, die Einnahme ist unabhängig von den Mahlzeiten und die Pillenzahl hat sich von 2x 3 auf 2x 2 verringert. Gestiegen ist dagegen der Preis, und zwar um 8%. Die Einführung der neuen Kaletra®-Tablette ging außergewöhnlich schnell. Die Zulassung wurde Ende Juni erteilt, die Tabletten waren bereits in der dritten Juliwoche im Handel und vielerorts gab es nur noch die Tabletten.

Kaletra® ist damit der erste und einzige Proteasehemmer, der vom Kühlschrank unabhängig ist. Alle anderen Proteasehemmer brauchen zur Booste-



Die neue KALETRA®-Tablette

rung Norvir®, das nach wie vor nicht in einer adäquaten Packungsgröße angeboten wird. Ob für Ritonavir ebenfalls eine Meltrex®-Galenik entwickelt wird, ist unklar. Das Unternehmen Abbott hat mündliche Aussagen HIV&more gegenüber nicht bestätigt. ■

Atripla® – Fixkombination TDF/FTC/EFV

Erstmals steht eine HAART als einmal eine Tablette täglich zur Verfügung. Die amerikanische FDA hat in weniger als drei Monaten die Fixkombination aus Tenofovir Disoproxilfumarat 300 mg; Emtricitabine 200 mg und Efavirenz 600 mg zugelassen. Die neue Pille ist das Ergebnis eines eigens zu diesem Zweck gegründeten US-Joint-Ventures der Firmen Bristol-Myers Squibb und Gilead Sciences. Atripla® kostet in den USA 1.150 US\$ und damit genauso viel die einzelne Vorordnung von TDF/FTC und EFV.

Pressemitteilung Gilead Sciences, 12. Juni 2006

Fixkombination 3TC/ZDV/NVP

Die zweite „Dreier-Pille“, die von der amerikanischen FDA zugelassen wurde, allerdings lediglich zum Einsatz im Rahmen des „President's Emergency Plan for AIDS Relief“ in der dritten Welt, ist die Fixkombination Lamivudine/Zidovudine/Nevirapine 150 mg/300 mg/200 mg. Die Medikation wird vom indischen Hersteller Aurobindo in Hyderabad hergestellt. Aus dem Weißen Haus verlautete, dass die neue Tablette „die Therapie in armen Ländern deutlich verbessern wird“.

D G McNeil. New AIDS Pill to Treat People in Poor Countries. The New York Times. 6. Juli 2006.

Was macht HIV so aggressiv?

Während die HIV-Infektion beim Menschen meist zum Tod führt, ist die SIV-Infektion bei Affen in der Regel eine benigne Erkrankung. Der Grund dafür könnte nach Untersuchungen der Arbeitsgruppe des Virologen Frank Kirchoff von der Universität Ulm das Fehlen des Nef-Gens sein. Das Nef-Protein vermindert nach den Untersuchungen der Forscher den CD3-Rezeptor auf den CD4-Zellen. Fehlt Nef, werden die Abwehrzellen nicht übermäßig aktiviert und sie überleben. Bei HIV dagegen führt das Nef-Protein zu einer starken Immunreaktion, CD4-Apoptose und -Depletion.

Schindler M et al. Cell. 2006 Jun 16;125:1055-67

EAP für TMC 125 in Sicht: Das Unternehmen Tibotec plant das EAP für den neuen NNRTI TMC 125. Einschlusskriterien sind das Therapieversagen und Vorbehandlung mit drei Medikamentenklassen (mindestens zwei Proteasehemmern und NNRTI-Resistenz). Eine CD4-Zahl wird dabei nicht genannt. Das EAP wird voraussichtlich im Herbst starten. *ClinicalTrials.gov*

Abacavir/Ziagen® – Hypersensitivität und PREDICT

Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass eine Hypersensitivität auf Abacavir mit dem HLA-B*5701-Allel, einer genetischen Variation, assoziiert ist. In einer jüngst publizierten prospektiven australischen Studie hatten 7,7% von 260 Patienten das HLA-Allel.

148 Patienten ohne die genetische Variation sowie drei mit der Variante wurden behandelt. Keiner der negativen

Patienten entwickelte eine Hypersensitivität, aber alle drei der positiven Patienten. Ob sich die Überempfindlichkeitsreaktion durch genetisches Screening verhindern bzw. vermindern lässt, wird derzeit in der internationalen Studie PREDICT geprüft.

A Rauch et al. Prospective Genetic Screening Decreases the Incidence of Abacavir Hypersensitivity Reactions in the Western Australian HIV Cohort Study. Clinical Infectious Diseases 2006; 43(1): 99-102

Tipranavir/Aptivus® – Studie an Naiven abgebrochen

Boehringer Ingelheim gab im Juni bekannt, dass die Studie 1182.33, an der 558 Therapie-naive Patienten teilnahmen, abgebrochen wurde und zwar weil der Therapieerfolg hinter den Erwartungen zurückblieb und wegen Bedenken bezüglich der Lebertoxizität. Der Studienarm mit Tipranavir in der derzeit üblichen Dosierung war bereits im Februar gestoppt worden. Damals war das virologische Ansprechen nach 48 Wochen mit Lopinavir/r vergleichbar, unter Tipranavir wurden jedoch häufiger Erhöhungen der Transaminasen beobachtet. Jetzt wurde der Studienarm mit TPV plus jeweils 100 mg RTV auf Anregung des

Data and Safety Monitoring Board wegen unzureichender Wirksamkeit nach 60 Wochen gestoppt.

Ende Juni gab das Unternehmen und die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) einen „black box“-Hinweis heraus, in dem vor einem erhöhten Risiko von intrakraniellen Blutungen gewarnt wurde. In den klinischen Studien haben 13 von 6.840 Patienten (0,2 Ereignisse pro 100 Patientenjahren) ein solches Ereignis entwickelt. Diese Rate entspricht in ihrer Höhe den publizierten Daten von unbehandelten AIDS-Patienten.

Boehringer Ingelheim. Boehringer Ingelheim provides update on Aptivus (tipranavir) clinical trial in treatment-naive HIV-infected patients. Press Release. June 9, 2006

MTCT-Prävention mit T-20 und Tipranavir

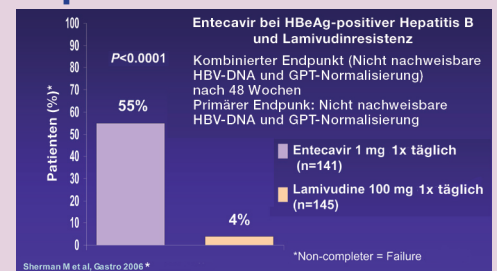
Bislang gibt es nur wenig Information zum Einsatz von Enfuvirtide und Tipranavir bei Schwangeren. In einer Kasuistik wurde jetzt der Fall einer 33-jährigen Frau mit schlechter Adhärenz und Multiresistenz beschrieben, die sich in der 27 SSW mit einer Viruslast von >200.000 Kopien/ml und 380/µl CD4-Zellen unter einer Therapie mit d4T/AZT/LPV/r vorstellte. Nach Resistenztest wurde auf T-20, Tipranavir, AZT, 3TC, ABC und TDF umgesetzt. Es bestand keine Resistenz gegen NNRTI. Diese Substanzklasse wurde zur Neugeborenen-Prophylaxe „aufgespart“. Die neue Therapie wurde stationär unter DOT eingeleitet. Lediglich zu Beginn kam es zu schwerer Übelkeit und Gewichtsabnahme, was sich aber im späteren Verlauf stabilisierte. Nach einem vorzeitigen Blasensprung in der 34 SSW wurde sie von einem gesunden Kind



entbunden. In diesem Fall konnte somit die Transmission eines multiresistenten Virus verhindert werden.

A Wensing et al. Prevention of mother-to-child transmission of multi-drug resistant HIV-1 using maternal therapy with both enfuvirtide and tipranavir [Correspondence]. AIDS 2006; 20(10): 1465-1467

Entecavir/Baraclude® bei Hepatitis B



Ende Juni hat die Europäische Arzneimittelbehörde Entecavir (Baraclude®) zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis B bei nachgewiesener aktiver viraler Replikation, kompensierter Lebererkrankung, erhöhten Aminotransferasen und aktiver Lebererkrankung (durch Biopsie nachgewiesen) zugelassen. Entecavir wirkt bei HBeAg-positiver wie -negativer Erkrankung, gegen HBV Wildtyp sowie bei Lamivudin-Resistenz.

In Studien hatten Patienten nach 48 Wochen Entecavir ein gleiches oder besseres Ansprechen als Patienten unter Lamivudin, bezogen auf Verbesserung der Leberentzündung und Fibrosegrad, Verringerung der Virusmenge im Blut, Normalisierung der Leberfunktion und Serokonversion. Bei unvorbehandelten Patienten ohne Anzeichen einer Lamivudin-Resistenz vor Therapiebeginn hat sich über einen Zeitraum von 96 Wochen keine Resistenz gegen Entecavir entwickelt. Die Verträglichkeit von Entecavir war ähnlich wie die von Lamivudin. Die Markteinführung von Baraclude® in Deutschland ist im August erfolgt.

PRNewswire. European Commission Grants Approval for BARACLUDE (Entecavir) for Treatment of Chronic Hepatitis B. June 28, 2006

Tenofovir bei 3TC- und ADF- Resistenz

Im Rahmen einer deutschen Studie wurden 20 Patienten (18 HBeAg+) mit 300 mg Tenofovir behandelt. Die Patienten hatten eine Lamivudin-Resistenz und auch nach durchschnittlich 15 Wochen Adefovir war die HBV-Replikation nicht supprimiert. Nach 3,5 Monaten Tenofovir lag die HBV-Viruslast bei 19/20 Patienten unter der Nachweisgrenze von 400 Kopien/ml. Nach einem Jahr hatte sich die GPT bei 10/14 Patienten normalisiert. Vier Patienten hatten HBeAg verloren und in einem Fall war es nach 16 Monaten zur Serokonversion zu Anti-HBs gekommen. Die bei Therapiebeginn nachgewiesenen Lamivudin-assoziierten Mutationen (rtV173L, rtL180M, rtM204V/I) bei sechs Patienten hatten keinen Einfluss auf den Outcome. Adefovir-bedingte Mutationen lagen nicht vor. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

F van Bömmel, B Zöllner, C Sarrazin, and others. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. Hepatology 2006; 44(2): 318-325