

Prof. H.-J. Stellbrink, Hamburg

Neue Aspekte in der Firstline-Therapie – ACTG 5142

Die Studie ACTG 5142 geht auf eine geradlinige und überzeugende Weise der Frage nach der optimalen Primärstrategie nach. Geprüft wurden zwei Nukleoside als Backbone plus Efavirenz versus Lopinavir/r versus Efavirenz plus Lopinavir/r ohne Nukleoside. Im Hinblick auf die virologische Wirksamkeit war Efavirenz dem geboosterten Proteasehemmer jeweils in Kombination mit zwei NRTI klar überlegen. Bei der Interpretation der Studienergebnisse sollte man allerdings einige Einschränkungen beachten.

Auf der XVI. Internationalen AIDS-Konferenz in Toronto, Kanada, präsentierte Sharon Riddler, Pittsburgh, die Ergebnisse der Studie 5142 der AIDS Cooperative Trial Group (ACTG). Dabei handelte es sich um eine prospektive, randomisierte offene Phase-III-Studie. Es wurden verschiedene Initialtherapien verglichen, die Kombination aus zwei Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga mit Efavirenz oder Lopinavir/r oder eine Nukleosidanaloga-freien Kombination von Lopinavir/r und Efavirenz. Die Nukleosidanaloga-Kombination war prinzipiell der Wahl des Prüf- arztes freigestellt, musste aber im Vor- wege festgelegt werden. Die NRTI-Wahl- möglichkeiten beinhalteten Lamivudin 300 mg (1 x täglich) in Kombination mit

entweder Tenofovir 300 mg (1 x täglich) oder Stavudin 100 mg (1 x täglich) in der „extended release“- (XR)-Galenik, die nicht im Handel ist. Alternativ konnte auch Zidovudin 300 mg (2 x täglich) in Kombination mit Lamivudin 150 mg (2 x täglich) gewählt werden.

Wesentliche Einschlusskriterien waren:

- Antiretroviral unvorbehandelte Patienten (maximal 7 Tage Vortherapie)
- Alter von 13 oder mehr Jahren ohne CD4+-Zellzahlbeschränkung
- HIV-Plasmavirämie über 2.000 Kopien/mL.

Endpunkte

Für die Auswertung wurden als primäre Endpunkte definiert:

Zeit bis zum virologischen Versagen

- Frühes Versagen = Suppression unter 1 log₁₀ oder Rebound bis Woche 32
- Spätes Versagen = über 200 Kopien/ml oder Rebound nach Woche 32

Zeit bis zur Beendigung der Kombination („Regimen completion“)

- Absetzen einer Komponente des Therapieregimes wegen virologischen Versagens oder Toxizität (bei Toxizität Weiterbeobachtung bis zum evtl. virologischen Versagen)

Sekundär wurden der Prozentsatz mit virologischen Ansprechen oder Versagen bzw. Therapieänderung, CD4+-Zellanstieg und Toxizität ausgewertet.

Drei Studienarme

Die Randomisation erfolgte in 1:1:1-Weise nach Stratifikation für die folgenden Faktoren: HIV-RNA über oder unter 100.000 Kopien/mL, Hepatitis-Koinfektion und NRTI-Gebrauch (Tab. 1). Die 753 zuvor antiretroviral unvorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten wurden in drei Studienarme randomisiert (Abb. 1). Die Nachverfolgung lief im Median über 112 Wochen. Die Analyse erfolgte nach „intention to treat“ zu Woche 96.

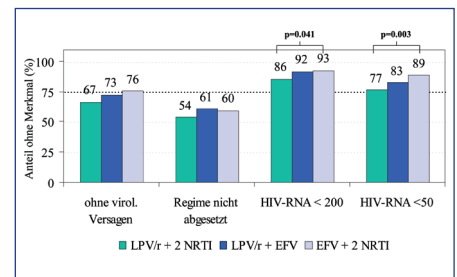


Abb. 2: Anteil der Patienten ohne virologisches Versagen oder Therapieänderung bzw. mit Virussuppression unter die Nachweisgrenzen von 200 bzw. 50 RNA-Kopien/mL.

Wegen der multiplen Vergleiche wurde als Signifikanzniveau für den Vergleich der Therapiearme ein p-Wert von <0,016 angesetzt. Probanden, die ohne das Erreichen eines Studienendpunkts die Studie abbrachen, wurden zensiert, d.h. die Daten der Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung den Endpunkt (noch) nicht erreicht hatten, wurden nur bis zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung gewertet.

Antiviraler Effekt

Das EFV + NRTI-Regime war dem LPV/r + NRTI-Regime in der Analyse der Zeit bis zum virologischen Versagen signifikant überlegen (p=0,006). Die Unterschiede zwischen dem EFV + LPV/r-Arm und den beiden NRTI-Armen erreichten jeweils keine statistische Signifikanz. LPV/r + EFV hatte eine ähnliche virologische Wirksamkeit wie EFV + NRTI. Ein signifikanter Vorteil in der

| n = 753 | Lopinavir/Ritonavir + Efavirenz (n=250) | Lopinavir/Ritonavir + 2 NRTI (n=253) | Efavirenz + 2 NRTI (n=250) |
|---|---|--------------------------------------|----------------------------|
| weibliches Geschlecht | 18 % | 23 % | 19 % |
| Alter (Median, Jahre) | 38 | 37 | 39 |
| Kaukasier | 35 % | 35 % | 40 % |
| CD4+-Zellzahl (Median, /mm ³) | 181 | 178 | 190 |
| Plasma-HIV-RNA >10 ⁵ Kopien/mL | 51 % | 51 % | 52 % |
| NRTI-Auswahl | | | |
| Zidovudin | 42 | 42 | 42 |
| Stavudin (XR) | 24 | 25 | 24 |
| Tenofovir | 34 | 34 | 34 |

Tab. 1: Charakteristika der Studienpopulation

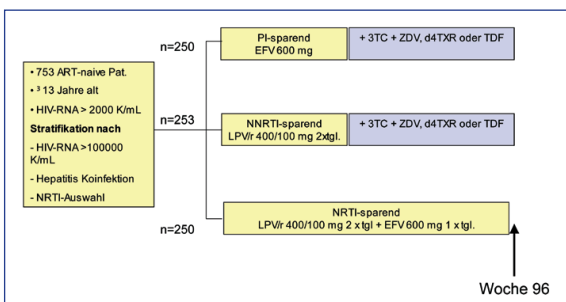


Abb. 1: Studiendesign ACTG 5142

Ansprechrate ergab sich für EFV + NRTI gegenüber LPV/r + NRTI ($p=0,041$ bzw. $0,003$) (Abb. 2).

CD4-Zellzahl

In der Studie wurde die Beobachtung eines höheren CD4+-Zellanstiegs unter einer Ritonavir-geboosteten PI-Kombination im Gegensatz zu einer NNRTI-basierten Therapie bestätigt.

Im LPV/r + NRTI-Arm stiegen die CD4+-Zellzahlen im Mittel um 285 Zellen pro mm^3 an, im EFV + LPV/r-Arm um 268 Zellen pro mm^3 und im EFV + 2 NRTI-Arm um 241 Zellen pro mm^3 . Die Unterschiede zwischen den beiden LPV/r enthaltenden Armen und dem EFV + NRTI-Arm waren statistisch signifikant ($p=0,01$) (Abb. 3).

Resistenz

Die Daten zur genotypischen Resistenz zeigten trotz einer geringeren Wahrscheinlichkeit des Therapieversagens im NRTI + Efavirenz-Arm eine höhere Rate an klinisch relevanten Resistenzen. NNRTI-Resistenzen wurden bei 48% der Patienten mit Therapieversagen unter Efavirenz-basierter Therapie und 69% unter Efavirenz + Lopinavir/r beobachtet, während bei Therapieversagern unter Lopinavir/r + NRTI keine Hauptresistenzmutationen gegenüber PI auftraten. Die ebenfalls höhere Rate an NRTI-Resistenzen im EFV-basierten Arm der Studie wirkte sich in einer Rate an Zwei-Klassen-Resistenz von 30% im Vergleich mit 4% im LPV/r + NRTI-Arm aus (Tab. 2).

Verträglichkeit

Mehr Patienten unter EFV + NRTI konnten die Therapie bis zur Auswertung nach 96 Wochen fortsetzen als im LPV/r + NRTI-Arm (60% versus 54%). Die „Zeit bis zur Beendigung des Therapieregimes“ (time to regimen completion) war jedoch nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,02$, Signifikanzniveau $p<0,016$). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf therapielimitierende Toxizität. Im LPV/r + EFV-Arm waren Laboranomalien häufiger, insbesondere die Hypertriglyzeridämie.

EFV virologisch überlegen

Die virologische Wirkung einer Efavirenz (EFV) + 2 NRTI-Kombination war klar der Kombination von Ritonavir-geboostetem

Lopinavir (LPV/r) mit 2 NRTI überlegen. Weniger deutlich und nicht signifikant fiel allerdings der Unterschied zur Kombination von LPV/r und EFV aus. Dass die Therapie mit EFV + NRTI bei aller Eindeutigkeit im Hinblick auf das virologische Ansprechen auch Probleme mit sich bringen kann, zeigt die höhere Rate an Resistenzen im (allerdings unwahrscheinlicheren) Falle eines virologischen Versagens. Diese Probleme betreffen Fragen der Adhärenz und der Therapiesequenzierung.

Caveat!

Bei der Interpretation der Studie müssen allerdings wichtige Einschränkungen beachtet werden. Zunächst liegt die Studie noch nicht als Publikation in einem peer-reviewed journal vor. Erfahrungsgemäß ist die Bewertung einiger Aspekte oft erst nach dem Vorliegen „schwarz auf weiß“ möglich. So ist z.B. der Grad der Beeinflussung der Ergebnisse durch Probanden, die ohne Erreichen eines Endpunktes die Studie abgebrochen haben, aus den bisher veröffentlichten Informationen nicht klar zu bewerten.

Weiterhin ist bei den aktuell veröffentlichten Daten nicht klar ersichtlich, welchen Einfluss die sonstigen Einschlusskriterien auf die Ergebnisse hatten. Aussagen zu Auswirkungen von Primärresistenzen können nicht aus der Kongresspräsentation abgeleitet werden. Diese müssten sich aufgrund der höheren Inzidenz von NNRTI-Primärresistenzen bei ART-naiven Patienten im Gegensatz zu PI-Resistenzmutationen eher ungünstig für eine EFV-basierte Therapie auswirken. Da jedoch bei Patienten mit erhöhtem Primärresistenzrisiko protokollgemäß eine Resistenzanalyse vom Protokollteam bewertet wurde, könnte dieser hypothetische Nachteil durch ein Selektionsphänomen ausgeglichen oder überkompensiert worden sein.

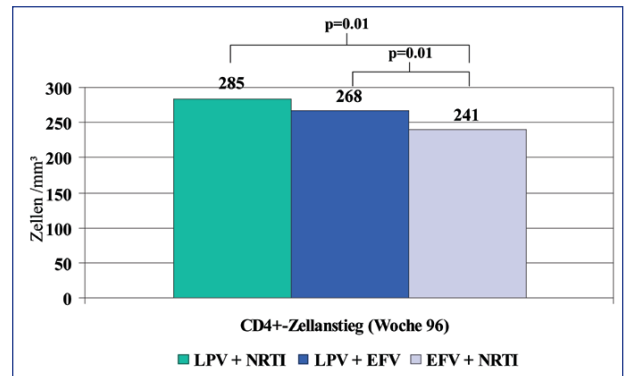


Abb. 3: Veränderung der CD4-Zellen im Vergleich zum Ausgangswert

| | Lopinavir/Ritonavir + Efavirenz | Lopinavir/Ritonavir + 2NRTI | Efavirenz + 2 NRTI |
|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------|
| Virolog. Versagen | 73 | 94 | 60 |
| Genotyp. Analysen | 39 | 52 | 33 |
| NRTI-Mutationen | 4 (10 %) | 8 (15 %) | 11 (33 %) |
| - M184I/V | 1 | 7 | 8 |
| - K65R | 0 | 0 | 3 |
| NNRTI-Mutationen - K103N | 27 (69 %) | 2 (4 %) | 16 (48 %) |
| Haupt-PI-Mutationen* | 2 | 0 | 0 |
| 2-Klassen-Resistenz | 2 | 2 | 10 |

*30N, 32I, 33F, 46I, 47A/V, 48V, 50 L/V, 82 A/F/L/S/T, 84B, 90M

Tab. 2: Genotypische Resistenzen

(n=124/227 Pat. mit virologischem Versagen, vorläufige Analyse)

Schwer Kranke ausgeschlossen

Ausschlusskriterien waren unter anderem ein Karnofsky-Score von unter 70, eine Krankenhausaufnahme innerhalb der letzten 14 Tage oder eine interagierende Begleitmedikation, womit schwerer kranke Patienten häufig ausgeschlossen worden sein dürften. Dies ist aus Gründen der Logik klinischer Studien sinnvoll, lässt aber somit anhand der vorliegenden Daten für diese Patientengruppe keine klaren Schlüsse zu, zumal entsprechende Subgruppenanalysen ausstehen.

Viele Behandler sehen eine Domäne geboosteter Proteaseinhibitoren in der Initialtherapie von Patienten mit fortgeschrittener Infektion. Argumente sind ein rascherer CD4+-Zellanstieg unter Proteaseinhibitoren und ein geringeres Risiko einer Resistenzentwicklung im Falle von herabgesetzter Adhärenz, interagierender Begleitmedikation oder wegen Toxizität notwendiger Therapiepausen. Diese therapeutische Auffassung wird durch die Studie nicht nur nicht widerlegt, sondern es lassen sich aus ihr sogar Argumente dafür ableiten.

Immunrekonstitution

Der signifikant raschere CD4+-Zellanstieg unter geboosteten Proteaseinhibitoren wurde in der Studie erneut bestätigt. Als mögliche Ursache lässt sich erneut die antiapoptotische Wirkung von Proteaseinhibitoren diskutieren. Sollte dies die Erklärung sein, so wäre jedoch durchaus nicht klar, ob diese Wirkung immunologisch vorteilhaft ist, da auch die Apoptose funktionell minderwertiger Zellen verhindert werden könnte. Die Interpretation dieses Phänomens bleibt daher derzeit unklar, ebenso wie seine klinische Relevanz.

Nebenwirkungen

Bezüglich der Analyse des kombinierten Endpunktes (Zeit bis zum Absetzen der Kombination) muss beachtet werden, dass das EFV-basierte Regime insgesamt nicht weniger Nebenwirkungen als die LPV/r-basierte Therapie aufwies. Die Zeit bis zum Eintreten einer Therapie-limitierenden Toxizität unterschied sich nicht zwischen den Armen.

Neue Darreichungsformen

Zu bedenken ist weiterhin, dass die Studie mit der Softgelatine-Präparation von LPV/r durchgeführt wurde. Verträglichkeit und Adhärenz könnten sich mit der neuen Tabletten-Formulierung durchaus verbessern. Ebenso ist eine Verbesserung der EFV-basierten Therapie durch

die neue Dreifachkombinationstablette aus Efavirenz, Tenofovir und Emtricitabine denkbar.

Dies gilt umso mehr, als fast die Hälfte der Probanden Zidovudin + Lamivudin und etwa ein Viertel Stavudin in der Extended-Release-Formulierung als NRTI einnahmen, welche beide mit einer höheren Toxizität als Tenofovir + Emtricitabine verbunden sind.

Therapeutische Sicherheit

Als HIV-Behandler können wir konstatieren, dass die Studie ACTG 5142 unsere therapeutische Sicherheit bei der Wahl der Primärkombination erhöht. Im Kontext mit anderen Studien wie CPCRA 058 FIRST, KLEAN, GS-934 und ACTG 5095 schält sich immer deutlicher die optimale Primärtherapie heraus. Derartige Studienergebnisse erlauben uns, eine stärker rational begründete Auswahl zu treffen und stellen auch gegenüber Kostenträgern eine gute Argumentationsgrundlage dar.

Nur ein Hilfsmittel...

Zunehmend wird klar, dass die Kombination zweier Nukleosidanaloga weiterhin die Basis der Primärtherapie darstellt, wobei die Studie durchaus auch als Beleg für die gute virologische Wirkung einer Nukleosidanaloga-freien EFV/LPV/r-Kombination herangezogen werden kann.

Als Kombinationspartner für NRTI ist in der Primärtherapie nach dieser Studie Efavirenz zu bevorzugen. Im klinischen Alltag finden sich jedoch viele Situationen, in denen die Gabe eines Ritonavir-geboosteten Proteaseinhibitors aus Gründen vorzuziehen ist, für die auch diese Studie Argumente bietet.

Zu beachten!

Wichtig ist weiterhin, dass Resistenzentwicklung und -Transmission sowie neue Substanzen das Szenario für die primäre Substanzwahl verändern können. Studien wie diese dürfen daher keinesfalls als rigide Handlungsanweisungen, sondern nur als Hilfsmittel zur Entscheidungsfindung angesehen werden. Diese erfolgt in einem sich ständig wandelnden Umfeld und bedarf daher der Bereitschaft zur Revision. ■

Prof. Dr. med. H.-J. Stellbrink
 Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg
 Grindelallee 35 · 20146 Hamburg

Literatur

Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, Garren KW, George T, Rooney JF, Brizz B, Havlir D, Mellors JW, AIDS Clinical Trials Group 5142 Study Team. A prospective, randomized, Phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection – ACTG 5142. Late Breaker Abstract THLB0204, XVI. International AIDS Conference, 13-18. August 2006, Toronto, Canada