

FXREPORT

zu HIV und AIDS

**Ausgabe Nr. 03 und 04/2003 vom
24.04.2003**

Impressum

Redaktion: Bernd Vielhaber
Fon: 0 30 – 62 70 48 02/ Fax: 0 30 – 62 70 48 03
email: bernd.vielhaber@snafu.de

Lektorat: Helmut Hartl, München

Herausgeber:

Deutsche AIDS-Hilfe e.V., Armin Schafberger
Dieffenbachstraße 33, 10967 Berlin
Fon: 0 30 – 69 00 87-0/ Fax: 0 30 – 69 00 87 42
www.aidshilfe.de email: faxreport@dah.aidshilfe.de

BESTELLUNG / RÜCKFRAGEN

Bei technischen Problemen, Abobestellung oder –
änderung wenden Sie sich bitte an Uli Sporleder –
(email: uli.sporleder@dah.aidshilfe.de)

Spendenkonto der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.
Kto.-Nr. 220 220 220, Berliner Sparkasse, BLZ 100 500
00

WICHTIGE HINWEISE!

Die hier genannten Verfahren, Medikamente, Inhalts-
stoffe und Generika werden ohne Rücksicht auf die
bestehende Patentlage mitgeteilt. Geschützte Waren-
namen (Warenzeichen) sind nicht als solche gekenn-
zeichnet; es darf daher nicht angenommen werden,
dass es sich bei den verwendeten Bezeichnungen um
freie Warennamen handelt. Redaktion und Heraus-
geber übernehmen keinerlei Gewähr für die Richtigkeit
der Angaben und haften nicht für Schäden durch et-
waige Irrtümer. Wir raten unseren Leserinnen und Le-
sern, auf die Originaltexte und die Beipackzettel der
Herstellerefirmen zurückzugreifen. Dies gilt insbesonde-
re dann, wenn eine Substanz verschrieben werden soll,
mit der weder der behandelnde Arzt/die behandelnde
Ärztin noch der Patient/die Patientin vertraut sind.

Wir danken für die Unterstützung von:

**Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung,
Abbott GmbH, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers
Squibb GmbH, DuPont Pharma GmbH, Gilead
Science, GlaxoSmithKline, Hoffmann La Roche AG,
MSD Sharp & Dohme GmbH**

INHALT

**Bericht von der 10. Conference on
Retroviruses and Opportunistic
Infections (CROI), 10. – 14. Februar
2003, Boston – Teil 1 2**

Experimentelle Protease-Inhibitoren.....	2
Atazanavir	2
Wirksamkeit	2
Kommentar:.....	3
Resistenzen	3
Kommentar:.....	4
Wechselwirkungen	4
Kommentar:.....	4
Expanded Access-Programm – Phase IIIb-Studie	4
Tipranavir	5
Dosisfindung, Wirksamkeit, Sicherheit	5
Kommentar:.....	6
GW433908 oder Fos-Amprenavir	6
48-Wochen-Daten der NEAT-Studie an nicht vorbehandelten Patienten [□]	6
Kommentar:.....	7
24-Wochen-Daten der CONTEXT- Studien an vorbehandelten Patienten [□]	7
Kommentar:.....	8
TMC-114	8
Kommentar:.....	9
RO033-4649	9



**Deutsche
AIDS-Hilfe e.V.**



Bericht von der 10. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), 10. – 14. Februar 2003, Boston – Teil 1

Nachdem die letztjährige CROI eher zu den weniger spannenden Retroviruskonferenzen gehört hat und die ICAAC 2002 eher zu den (bezogen auf HIV) ausgesprochen unergiebigsten Konferenzen zählte, waren die Erwartungen an die diesjährige CROI nicht allzu hoch gesteckt. Umso erfreulicher, dass sich die 10. CROI zu einer der spannendsten Konferenzen seit Jahren entwickelte. Auf den Konferenzfluren war das Echo dennoch geteilt, denn das Hauptgewicht der Konferenz lag auf der Grundlagenforschung.

Auch die CROI wird immer politischer. So hielt Bill Clinton den Eröffnungsvortrag – emotionale Phrasendreschmaschine ohne Inhalt – rhetorisch brillant aber überflüssig. Die Reaktionen auf den Auftritt von Clinton geben einen deutlichen Hinweis darauf, wie katastrophal sich unter der Bush-Administration die innenpolitische Situation in den USA entwickelt. Die Befürchtung, dass allein der Auftritt von Clinton dem ganzen Feld schweren Schaden zufügen könnte (via parteipolitischer Verortung), wurde intensiv diskutiert. Was zur Folge hatte, dass John Mellors in der Abschlussveranstaltung diese Auseinandersetzung direkt ansprach und dann –sozusagen als Ausgleich und Wiedergutmachung – George W. Bush ankündigte, der nun die 96-Wochen-Daten der Osama-Studie präsentieren würde. Was den meisten Anwesenden im wörtliche Sinne den Atem raubte und in der Presse ein ausgesprochen geteiltes Echo hervorrief.

Die 10. Retroviruskonferenz könnte man im Bereich der klinischen Forschung – basierend auf der bloßen Anzahl der vorgestellten experimentellen Substanzen, die die Störung der Fusion zum Ziel haben – als die Konferenz der Fusions-Inhibitoren bezeichnen. Neben einer Vielzahl experimenteller Fusions-Inhibitoren sind darüber hinaus eine Menge neuer und verbesserter alter Substanzen vorgestellt worden, die an den bisher bekannten Zielen ansetzen. Es wurden aber auch komplett neue Ansätze und Substanzklassen vorgestellt.

Um mit dem Bekannten zu beginnen: weitere Daten zu vier PIs in der klinische Entwicklung wurden präsentiert – zu Atazanavir, GW 433.908 oder Fos-Amprenavir, Tipranavir und TMC 114 – sowie einer neuen Substanz RO033-4649, die kurz vor dem Eintritt in die Phase I steht. Weiter wurden klinische Daten zu drei NRTIs präsentiert – zu Emtricitabin, Racivir und Amdoxovir (auch als DAPD bekannt) – und zu einem NNRTI – TMC 125, sowie zu einigen potentiellen Kandidaten für klinische Studien aus der selben Klasse – den Benzophenonen.

Im ersten Teil dieses Konferenzberichtes wird es ausschließlich um experimentelle PIs gehen, in den folgenden Teilen um die anderen Substanzklassen. Zu T-20 wird es – vor allem unter Berücksichtigung der für die nächsten etwa 1,5 Jahre geltenden Zugangsbedingungen – eine eigene Ausgabe des Faxreportes geben.

Experimentelle Protease-Inhibitoren

Atazanavir

Atazanavir ist ein bequem einzunehmender (2 Kapseln) und verhältnismäßig gut verträglicher PI, der ohne Boosterung nur einmal täglich eingenommen werden muss. Anders als bei anderen PIs, konnten in den bisherigen klinischen Studien unter Atazanavir keine signifikanten Erhöhungen des Cholesterins und der Triglyzeride, sowie keine Beeinträchtigung der Insulinsensitivität und Glukosetoleranz beobachtet werden.

Wirksamkeit

Rob Murphy präsentierte die kumulativen 108-Wochen Daten einer Roll-Over-Studie. ^[1] Die Studienteilnehmer waren ursprünglich randomisiert worden, zu einem Nuke-Backbone (bestehend aus d4T + 3TC) entweder 400 mg (QD) oder 600 mg (QD) Atazanavir einzunehmen. Als Vergleichsgruppe diente ein Arm mit Nelfinavir 1250 mg (BID). Studienteilnehmer, die nach 48 Wochen eine Viruslast unter 10.000 Kopien/ml hatten, blieben – sofern in den Atazanavir-Armen – auf ihrer Dosierung. Waren sie im Nelfinavir-Arm, wurden sie auf 400 mg Atazanavir umgestellt.





Von den ursprünglich 369 eingeschleusten Patienten verblieben 346 in der Roll-Over-Studie. Ergebnisse der Intent-to-Treat-Analyse:

Woche	ATV 400 mg (n=139)		ATV 600 mg (n=144)		NFV→ATV 400 mg (n=63)	
	48	108	48	108	48	108
HIV RNA <400 Kopien/ml	76 % (106)	76 % (106)	76 % (110)	69 % (99)	63 % (40)	75 % (47)
HIV RNA <50 Kopien/ml	42 % (59)	47 % (65)	43% (62)	51 % (73)	44 % (28)	49 % (31)

Nicht unerwartet sanken sie innerhalb der ersten 24 Wochen nach dem Roll-Over die Blutfettwerte signifikant in der Gruppe ab, die von Nelfinavir auf Atazanavir umgestellt worden ist: Cholesterin gesamt -16 %, LDL -20 % Triglyzeride (nüchtern) -25 %. Wie auch schon in vorherigen Studien schon zu beobachten war, stiegen die Fettwerte bei den Patienten, die mit Atazanavir therapiert wurden, nicht signifikant an.

Die wesentliche Nebenwirkung von Atazanavir ist die Hyperbilirubinämie. Erhöhte Werte indirekten Bilirubins (alle Schweregrade) traten bei 76 % der Patienten auf, die von Nelfinavir auf Atazanavir 400 mg umgestellt wurden, bei 83 % des Atazanavir 400 mg-Arms und bei 88 % des Atazanavir 600 mg-Arms. Grad III und Grad IV-Erhöhungen traten bei 13 %, 26 % bzw. 44 % der Patienten der jeweiligen Arme auf. Trotz der recht hohen Bilirubinwerte trat in dieser Studie ein Ikterus „nur“ bei 22 % der Patienten des ATV 600 mg-Arms und bei 13 % der Patienten der beiden ATV 400 m-Arme auf.

Kommentar:

Diese Studie liefert Langzeitdaten über die virologische Wirksamkeit von ATV in Kombination mit zwei NRTIs. Man mag sich darüber streiten, wie die ITT-Raten einer VL < 50 Kopien/ml (42 % - 51 %) zu bewerten sind. Die Gleichwertigkeit der beiden ATV-Dosierungen bei gleichzeitig erhöhter Toxizität im 600 mg-Arm unterstützt die Entscheidung von BMS, die Studien mit 400 mg QD durchzuführen. Die Tatsache, dass ATV (bislang) kaum metabolische Komplikationen verursacht, wird wohl das Verkaufsargument werden. Es bleibt jedoch abzuwarten, die der Markt – sprich die Patienten – auf die Hyperbilirubinämie (und den Ikterus) reagieren werden.

Resistenzen

Zu einer Frage, die häufig im Zusammenhang mit ATV diskutiert wird – die Frage nach potentiellen Kreuzresistenzen zu den kommerziell verfügbaren PIs – wurden auf der CROI ebenfalls Daten präsentiert. Eine von BMS finanzierte Studie untersuchte klinische Isolate von PI-naiven und PI-vorbehandelten Patienten aus verschiedenen ATV-Studien. ^[2] In Abhängigkeit zur PI-Vortherapie scheinen zwei unterscheidbare Resistenzmuster zu entstehen: Bei allen nicht mit PIs vorbehandelten Patienten, entwickelte sich unter einer virologisch versagenden Atazanavir-Therapie eine einzigartige I50L-Mutation. Bei 58 % dieser Isolate wurde gleichzeitig eine A71V, bei 26 % eine G73S und bei 21 % eine K45R-Mutation festgestellt. Die mediane ATV-Suszeptibilität sank um den Faktor 8,8 (Bereich 3,5 – 36,6). Die I50L-Mutation reduziert die Empfindlichkeit des HIV gegenüber ATV gegenüber anderen PIs nicht. Sie führt allerdings zu einer Hypersuszeptibilität gegenüber den derzeit kommerziell verfügbaren PIs um den Faktor < 0,4. Dieses Phänomen konnte als klinisch relevant dargestellt werden. ^[3] Bei bereits mit PIs vorbehandelten Patienten, ist die Atazanavir-Resistenz mit den eher üblichen Mutationen an den Codons 46, 54, 82, 84 und 90 vergesellschaftet – die I50L-Mutation konnte bei diesen Isolaten nicht gesehen werden - und zeigt somit, wie zu erwarten, eine breite Kreuzresistenz. In diesem Patientenkollektiv war die Mutation am Codon 84 in besonderem Maße mit der ATV-Resistenz vergesellschaftet. Bei Vorliegen von 3 – 4 Mutationen sank die ATV-Suszeptibilität um einen Faktor > 10.





Kommentar:

Die Resistenzdaten legen nahe, dass Atazanavir wohl eher im Bereich der First-Line-Therapie Erfolg versprechend eingesetzt werden kann und damit hoffentlich Nelfinavir den Rang streitig machen wird, das ja auf Grund des ebenfalls einzigartigen Resistenzprofils einen hohen Stellenwert in der Ersttherapie genießt. Hoffentlich, denn Nelfinavir ist – unbeachtet seiner Wirksamkeit und der unstrittigen Vorteile des Resistenzprofils – unter Nebenwirkungsaspekten problematisch. In der Therapie intensiv vorherapierter Patienten wird Atazanavir aufgrund des Resistenzprofils wohl kaum Fuß fassen können. Was ärgerlich ist, denn gerade bei intensiv vorbehandelten Patienten wäre eine hochwirksame Substanz ohne die üblichen metabolischen Komplikationen sicherlich notwendig.

Wechselwirkungen

Atazanavir benötigt keine Boosterung durch eine niedrige Ritonavir-Dosis – unter metabolischen Gesichtspunkten ein weiteres Plus für Atazanavir, denn geboostete PIs sind, was die Lipide angeht, schlicht desaströs.

Es hat sich aber gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von ATV und Efavirenz die Plasmaspiegel von ATV um über 70 % absenkt. Eine Boosterung mit 100 mg Ritonavir QD scheint die ATV-Spiegel (bei gleichzeitiger Gabe von ATV 400 mg und EFV 600 mg) zu konservieren – so die Ergebnisse einer kleinen Pharmakokinetik-Studie an gesunden Probanden. ^[4]

Das gleiche Poster stellte ebenfalls eine Interaktionsstudie mit oralen Kontrazeptiva vor. Gestestet wurden ein Kombinationspräparat aus Norethisteron plus Ethinylestradiol in Kombination mit ATV an 22 gesunden Probandinnen. Dabei zeigte sich, dass ATV die AUC von Norethisteron um 110 % und von Ethinylestradiol um 48 % erhöht. Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass eine Ko-Administration sicher ist, die kontrazeptive Effektivität der oralen Kontrazeptiva nicht beeinträchtigt und keine Dosisanpassung der oralen Kontrazeptiva empfohlen wird. Gleichwohl sei das Risiko einer erhöhten AUC von Norethisteron und Ethinylestradiol nicht gut verstanden.

Einer weitere Interaktionsstudie wurde von der ANRS durchgeführt. Die Ergebnisse legen nahe, dass Tenofovir auf bislang völlig ungeklärten Wegen (TDF wird renal ausgeschieden), die ATV-Spiegel absenken kann. ^[5]

Kommentar:

Die Notwendigkeit, ATV bei der Ko-Administration von EFV und möglicherweise auch TDF boosten zu müssen, stellt ein Problem dar, denn das Boosten hebt möglicherweise einen wesentlichen Vorteil von ATV auf. Weitere Studien zu Fettstoffwechselveränderungen unter geboostetem ATV, Studien zu Medikamenteninteraktionen zwischen ATV und Nevirapin, Untersuchungen des Interaktionsmechanismus zwischen ATV und TDF sind erforderlich, um den wirklichen Nutzen der Substanz einschätzen zu können.

Expanded Access-Programm – Phase IIIb-Studie

Entgegen anders lautender Gerüchte, läuft in Deutschland seit Ende 2002 ein EAP. Derzeit sind, verteilt über die ganze Republik, etwa 45 Zentren als Prüfzentren beteiligt.

Die Einschlusskriterien sind:

Virologisches Therapieversagen

Resistenzen

Metabolische Komplikationen

Intoleranz gegen andere PIs

Unfähigkeit, mit den kommerzielle verfügbaren Substanzen ein wirksames Therapieregime zusammen zu stellen.

Informationen über einschleusende Zentren können bei Frau Aulinger oder Frau Dr. Reeb vom BMS abgefragt werden (Fon: 086/121 42-0).





Tipranavir

Ein beachtenswerter PI, der – anders als ATV – wahrscheinlich eine große Rolle in der Behandlung von intensiv vorbehandelten Patienten spielen wird, ist Tipranavir. Tipranavir gehört zu einer neuen Klasse von PIs. Es handelt sich um ein hydrophobes Molekül, bei dem die Bindung an die Protease wenig durch Konformationsänderungen oder Mutationen beeinträchtigt wird – weshalb die Substanz nach den bisherigen Untersuchungen auch gegen viele PI-resistente Viren aktiv bleibt. Unglücklicherweise ist die Substanz ausgesprochen schlecht bioverfügbar – sodass jeweils 12 Pillen dreimal täglich eingenommen werden müssten. Wird Tipranavir mit Ritonavir geboostet, senkt sich die Einnahmefrequenz auf zweimal täglich und die Pillenzahl sinkt in machbare Bereiche. In der Phase III müssen – basierend auf der unten dargestellten und der ebenfalls auf der CROI präsentierten Analyse der Beziehung zwischen der virologische Wirksamkeit und den Plasma-Konzentrationen ^[6] – zweimal täglich jeweils drei Kapseln (1 x 500 mg TPV + 2 x 100 mg RTV) eingenommen werden.

Dosisfindung, Wirksamkeit, Sicherheit

Boehringer Ingelheim führte eine internationale, multizentrische, randomisierte doppelblinde Dosisfindungsstudie durch, deren Daten auf der CROI präsentiert wurden. ^[7]

Es wurden drei Dosierungen gegeneinander getestet: 500 mg Tipranavir + 100 mg Ritonavir BID vs. 500 mg Tipranavir + 200 mg Ritonavir BID vs. 750 mg Tipranavir + 200 mg Ritonavir BID.

Eingeschlossen werden konnten Patienten, die in allen drei Klassen vortherapiert waren, bereits mindestens zwei PIs genommen hatten, unter der laufenden Therapie ein virologisches Versagen zeigten, deren Viruslast über 1.000 RNA-Kopien/ml lag und mindestens ein der gelisteten PI-Mutationen hatten (30N, 46I/L, 48V, 50V, 82A/F/L/T, 84V und 90M), jedoch nicht mehr als eine dieser Mutationen: 82L/T, 84V oder 90M.

Nach Einschluss in die Studie ersetzten die 216 Patienten ihren PI durch eine der drei TPV/rtv-Dosierungen, behielten jedoch ihren Backbone bei. Die mediane VL bei Studienbeginn lag bei 4,53 log, die mediane CD4-Zellzahl betrug 153 Zellen/ μ l. 37,5 % der Patienten war erfolglos mit Kaletra und 79,6 % erfolglos mit Indinavir vorbehandelt worden. Über 90 % der Studienteilnehmer zeigten bei Studienbeginn 10 oder mehr Resistenzmutationen gegen alle verfügbaren antiretrovirale Substanzen. 41 Patienten waren resistent gegen alle kommerziell verfügbaren PIs. Es zeigte sich, dass trotz der Einschlusskriterien bezüglich der Anzahl und Art der Resistenzmutationen doch einige Patienten in die Studie eingeschleust worden sind, die mehr als eine der so genannten universellen PI-assoziierten Resistenzmutationen (UPAMs: L33I/V/F, V82A/F/L/T, I84V und L90M) hatten.

Nach 14 Tagen wurde anhand der Viruslastkontrolle den Patienten ermöglicht, den Backbone zu optimieren.

Nach 14 Tagen betrug die Reduktion der VL in den 500 mg/100 mg-, 500 mg/200 mg- und 750 mg/200 mg-Armen 0,9 log, 1,0 log bzw. 1,2 log (ITT – last observation carried forward). Die Unterschiede zwischen den Armen war statistisch nicht signifikant.

Der Therapieerfolg fiel geringer aus, wenn viele PI-Resistenzmutationen bei Studienbeginn vorhanden waren. Allerdings schwand der virologische Therapieerfolg erst ab einer Anzahl von 16 PI-Resistenzmutationen signifikant. Selbst bei Vorliegen von ein oder zwei UPAMs zeigte TPV/rtv – zumindest über den Zeitraum von 14 Tagen – noch eine Reduktion der VL.

Nach 28 Tagen wurde die Toxizität bewertet: 15,3 % der Patienten litten an Grad II Diarrhoe, 11,6 % an Übelkeit und Erbrechen. Es konnte keine Beziehung zwischen diesen Nebenwirkungen und der Dosierung hergestellt werden. Eine klare Beziehung zur Dosierung ergab sich jedoch bei Grad III und IV Nebenwirkungen, Laborabnormitäten und auf Nebenwirkungen zurückzuführende Studienabbrüche.

Triglyzeriderhöhungen > Grad II wurden bei 9,5 % der Patienten des 500 mg/100 mg-Arms, bei 15,5 % der Patienten des 500 mg/200 mg-Arms und bei 11,3 % der Patienten des 750 mg/200 mg-Arms beobachtet.



Kommentar:

Basierend auf diesen und den oben erwähnten Daten der Analyse der Plasmakonzentrationen, hat Boehringer-Ingelheim entschieden, die weitere klinische Entwicklung mit der Dosierung 500 mg TPV/200 mg RTV BID durchzuführen. Die nächste Hürde wird sein, zu demonstrieren, dass diese Kombination über den dargestellten Zeitraum von 14 Tagen eine anhaltende virologische Wirksamkeit zeigt – insbesondere bei intensiv vorbehandelten Patienten mit Mehrfach-PI-Resistenzen. Wichtig wird ebenfalls die Beobachtung der Langzeitentwicklung der Fettwerte sein. Douglas Mayers (BI) erklärte in einem persönlichen Gespräch, dass sie aus den diversen Studien derzeit etwa 25 Patienten kontinuierlich seit über 2 Jahren unter TPV-Therapie hätten. Nach der Entwicklung deren Lipidprofile befragt, zuckte er mit den Achseln und bemerkte nur: Es sei halt ein geboosteter PI und man würde das sehen, was man bei einem geboosteten PI erwarten muss.

Wie aus der angesprochenen Analyse der Beziehung zwischen der virologische Wirksamkeit und den Plasmakonzentrationen deutlich geworden ist, erzielten etwa 20 % der Patienten dieser Substudie, die die 500 mg/200 mg-Dosierung erhielten, Plasmakonzentrationen unter der angestrebten Konzentration von 20 µmol. Daher werden sich die weiteren Studien auch mit Faktoren beschäftigen müssen, die die TPV-Konzentration beeinflussen.

Zusammengenommen handelt es sich jedoch um ermutigende Daten.

GW433908 oder Fos-Amprenavir

Um die Zahl (und die Größe) der einzunehmenden Agenerase-Kapseln (derzeit 2 x 8 sehr große Kapseln) zu reduzieren, hat GlaxoSmithKline Amprenavir weiterentwickelt. Sie haben dazu eine Kalzium-Phosphat-Esther-Vorstufe (Prodrug) des Amprenavir, das Fos-Amprenavir verwendet. In den Studien müssen nur noch zwei Kapseln Fos-Amprenavir zwei mal täglich – unabhängig von Mahlzeiten – eingenommen werden. Es wurden auf der CROI eine Studie an nicht vorbehandelten Patienten und eine Studie an vorbehandelten Patienten präsentiert.

48-Wochen-Daten der NEAT-Studie an nicht vorbehandelten Patienten ^[8]

Die NEAT-Studie ist eine 2:1 randomisierte open-label-Studie, die Fos-Amprenavir 1.400 mg BID gegen Nelfinavir 1.250 mg BID wertet. Alle 251 eingeschleusten Patienten erhielten als Backbone Abacavir + 3TC BID und wurden bei Studieneintritt nach ihren Viruslasten stratifiziert (≤ oder > 100.000 Kopien/ml). Die mediane Viruslast (Bereich) vor Studienbeginn betrug 4,82 log (1,7 – 7,4) RNA-Kopien/ml bzw. 4,85 log (2,5 – 6,6). Die mediane CD4-Zellzahl (Bereich) betrug 211 (2 – 1.136) Zellen/µl bzw. 213 (2 – 985) Zellen/µl. Bei etwa 50 % der Studienteilnehmer lag die VL > 100.000 Kopien/ml und bei 50 % lag die CD4-Zellzahl unter 200 Zellen/µl. 18 % der Studienteilnehmer hatten 50 oder weniger Helferzellen/µl.

48-Wochen-Ergebnisse (Intent-to-Treat, missing data = failure):

	GW433908 BID	Nelfinavir BID
% VL < 400 Kopien/ml	66 %	48 %
% VL < 400 Kopien/ml stratifiziert nach Ausgangs-VL	≤ 100k 65 % > 100k 67 %	≤ 100 k 59 % > 100 k 35 %
% VL < 50 Kopien/ml	58 %	42 %
% VL < 50 Kopien/ml stratifiziert nach Ausgangs-VL	≤ 100k 56 % > 100k 60 %	≤ 100k 57 % > 100k 24 %

Die Helferzellen stiegen in beiden Gruppen um über 200 Zellen/µl an.

Insgesamt brachen 30 % der Patienten des Fos-Amprenavir-Arms und 46 % der Patienten des Nelfinavir-Arms die Studie ab. Diese Abbruchraten liegen deutlich über den Raten vergleichbarer Studien.





Diarrhoe war die einzige Nebenwirkung, die in den beiden Armen in einem statistisch signifikant unterschiedlichen Ausmaß auftrat – 5 % Fos-Amprenavir vs. 18 % Nelfinavir, $p = 0,002$. Allerdings zeigte sich in der Fos-Amprenavir-Gruppe ein leichter Trend zu vermehrten Hautausschlägen (15 %). Die Erhöhungen der Lipidwerte blieben, bis auf eine Ausnahme (Anstieg Triglyzeride nach 48 Wochen NFV im Mittel von 154 mg/dl auf 200 mg/dl), alle innerhalb der von den amerikanischen NCEP-Guidelines vorgegebenen Normalbereiche (für Triglyzeride < 150 mg/dl).

Kommentar:

p-Werte wurden für die Wirksamkeit nicht angegeben – eigentlich eine Frechheit.

Es ist immer wieder erstaunlich, was Nelfinavir in Glaxo-Studien für Ergebnisse erzielt. Es sei hier nur an die ähnlich schlechten Ergebnisse der Trizivir vs. Combivir+Nelfinavir-Studien erinnert, die vor zwei Jahren in Buenos Aires präsentiert worden sind.

Bedenkt man, dass es sich hierbei um ein noch nicht vorbehandeltes Klientel gehandelt hat – zugegebenermaßen nicht gerade pumperlgesund – sind die (verglichen mit NNRTIs und anderen PIs – wie etwa Atazanavir – miesen) Prozentanteile unter 50 RNA-Kopien/ml schon eher abschreckend. Sie werfen Frage nach der virologischen Wirksamkeit von Nelfinavir aber auch von Fos-Amprenavir auf. Um die Substanz in der First-Line überhaupt einschätzen zu können, sind weitere Studien (beispielsweise gegen Efavirenz+ddl+d4T oder Atazanavir+d4T+3TC oder eine Tenofovir-haltige Kombination) notwendig.

9

24-Wochen-Daten der CONTEXT-Studien an vorbehandelten Patienten ^[10]

Die CONTEXT-Studie, eine randomisierte (1:1:1) open-label-Studie, untersuchte die Wirksamkeit von Fos-Amprenavir in der Therapie von 315 therapieerfahrenen Patienten (zwei oder weniger PIs) – also dem bisherigen eigentlichen Einsatzgebiet von Amprenavir.

Die Studie wertete zwei verschiedene Dosierungen gebooteten Fos-Amprenavirs (1.400 mg APV + 200 mg RTV QG vs. 700 mg APV + 100 mg RTV BID) gegen ein Kontrollregime aus Kaletra (400mg LPV/100 mg RTV BID). Als Backbone nahmen die Studienteilnehmer zwei auf der Basis genotypischer Resistenztest ausgewählter NRTIs ein. NNRTIs durften nicht eingesetzt werden. Patienten konnten in die Studien eingeschlossen werden, wenn sie unter der bisherigen Therapie eine VL > 1.000 RNA-Kopien/ml hatten.

Bei Studienbeginn lag die mediane Viruslast bei 4,14 Kopien/ml, die mediane CD4-Zellzahl betrug 263 Zellen/ μ l.

Der primäre Endpunkt war nicht der Prozentanteil der Patienten, deren VL unter 400 oder 50 Kopien/ml lag, sondern die gemittelte Veränderung der VL im Vergleich zum Ausgangswert zu den Zeitpunkten Woche 24 und Woche 48.

24-Wochen-Ergebnisse

Nach 24 Wochen betrug diese Veränderung im GW4433908 QD-Arm -1,47 log, im GW4433908 BID-Arm – 1,50 log und im LPV/rtv-Arm -1,66 log RNA-Kopien/ml.

Bei 41 %, 42 % bzw. 48 % der Patienten in den jeweiligen Armen, lag die VL nach 24 Wochen unter 50 Kopien/ml.

Bei 19 %, 35 % bzw. 34 % der Patienten der jeweiligen Arme traten Nebenwirkungen \geq Grad II auf. 3 %, 3 % bzw. 6% der Patienten der jeweiligen Arme mussten die Studien wegen dieser Nebenwirkungen abbrechen. Grad III/IV-Veränderungen der Leberwerte waren bei 6%, 6% bzw. 4 % der Patienten der jeweiligen Armen zu beobachten. Erhöhungen der Triglyzeride auf > 750 mg/dl bei 4 %, 8 % bzw. 4 %.

Nach der bisherigen – sehr begrenzten – Datenlage, scheint Fos-Amprenavir die gleichen Resistenzmutationen zu selektieren, wie Amprenavir (46, 47,54,50V und selten 84), was eine begrenzte Kreuzresistenz zu anderen PIs bedingen würde.

Auch diese Präsentation verzichtete frecherweise auf die Angabe von p-Werten.

Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte aus ihren Daten, dass die GW433908-Regime dem Kaletra-Regime nicht unterlegen ist.



**Kommentar:**

Einerseits handelt es sich um vorläufige Daten. Man wird abwarten müssen, bis die Studie beendet ist, um eine wirklich Einschätzung abgeben zu können. Legt man jedoch die Definition eines Therapieversagens zu Grunde, die von der Arbeitsgruppe gewählt worden ist, zeigt sich, dass in den Armen 34 % (908 QD), 27 % (908 BID) bzw. 21 % (Kaletra BID) der Therapien versagt haben – also ein virologisches Versagen unter Fos-Amprenavir häufiger zu sein scheint. Die Randomisierung hat zu einer gewissen Asymmetrie geführt, denn die Patienten im 908 QD-Arm waren intensiver vorbehandelt, als die Patienten der anderen Arme. Aber wie schon bemerkt: die Präsentation verzichtete darauf, p-Werte anzugeben. Schaut man sich diese Datengewusel an, könnte sich der Schluss aufdrängen, dass dies mit der Absicht geschehen ist, die Schwächen der Substanz zu vernebeln.

Auf den Konferenz-Fluren ist diese Präsentation kontrovers diskutiert worden – die Einschätzungen über die Potenz der Substanz gegen recht weit auseinander. Aus meiner Sicht eher ein Zeichen für eine schwache und schwer durchschaubare Auswertung/Analyse bzw. Präsentation.

TMC-114

Dieser PI – von Tibotec auf vorherigen Konferenzen gerne mal als Resistenz-abweisend bezeichnet – ist ein nicht-peptidischer PI mit einer ringförmigen Molekülstruktur. Das Molekül bindet auf eine andere Weise als die bisherigen PIs an die Protease – was, so wird vermutet, seine extrem gute *in vitro* Wirksamkeit gegen hochgradig PI-resistente HIV-Isolate begründet. ^[11]

Auf der CROI wurden die Daten von zwei Dosisescalations-Studien an insgesamt 76 gesunden Freiwilligen präsentiert. ^[12] In diese Studien wurde eine orale Polyethylenglykol-haltige Formulierung verwendet. TMC114 wurde in mehreren Dosierungen ohne und mit Booster (Ritonavir in verschiedenen Dosierungen) getestet. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen hatten sich gewaschen und waren umso stärker ausgeprägt, je mehr TMC114 eingesetzt wurde. Die Arbeitsgruppe führte diese Nebenwirkungen auf die orale PEG-Formulierung zurück, denn je weniger TMC114 in der Dosierung verwendet wurde (umso höher war die RTV-Dosis), desto geringer waren die Nebenwirkungen – was nicht heißen soll, dass das Nebenwirkungsspektrum in der Dosierung mit dem geringsten TMC114-Anteil wirklich günstig war. Es wird an einer anderen Formulierung gearbeitet.

Weiterhin wurden Daten der ersten randomisierten open-label Phase IIa-Studie an 50 intensiv PI-vorbehandelten Patienten vorgestellt, deren derzeitiges PI-Regime versagte (VL > 2.000 Kopien/ml). ^[13] Die Patienten hatten bei Studienbeginn im Mittel 7 PI-Schlüsselmutationen. Die IC50 gegen die kommerziell verfügbaren PIs war im Schnitt (im Vergleich zum Wild-Typ) um den Faktor 50 erhöht. Die IC50 gegen TMC114 hingegen nur um den Faktor 1,7.

Die mediane Ausgangsviruslast betrug 4,3 log RNA-Kopien/ml, die mediane CD4-Zellzahl bei Studienbeginn betrug 305 Zellen/ μ l.

Sie wurden 1:1:1:1 randomisiert, ihr versagendes Regime weiterhin einzunehmen (Arm D, Kontrolle) oder TMC114 in den Dosierungen 300 mg/100 mg RTV (Arm A) oder 600 mg/100 mg RTV (Arm B) oder 900 mg/100 mg RTV (Arm C) jeweils BID einzunehmen. Die PIs wurden gegen TMC114 ausgetauscht, der Backbone unverändert gelassen.

Nach 14 Tagen wurde TMC114 wieder abgesetzt und die Patienten konnten ihre HAART optimieren.

Ergebnisse:

Die VL reduzierte sich in diesen 14 Tagen in den Armen A um 1,24 log, im Arm B um 1,50 log, im Arm C um 1,13 log und stieg im Arm D um 0,02 log RNA-Kopien/ml an. Die maximale Absenkung in den TMC114-Armen betrug -2,49 log, der Median lag bei -1,35 log.

Die wesentlichen Nebenwirkungen waren auch hier aufgrund der verwendeten Formulierung gastrointestinaler Natur (32 %). Ein Patient entwickelte unter TMC114 ein Grad IV Arzneimittellexanthem. In den TMC114-Armen zeigten 2, 2 bzw. 1 Patient Erhöhungen der Leberwerte des Grades III/IV.





Kommentar:

Noch ein PI, der geboostet werden muss. Unter dem Aspekt steigender KHK-Risiken insbesondere der Entgleisungen der Fett- und Zuckerstoffwechsel ist das nicht besonders günstig. Allerdings könnte – sollten sich die bisherigen Resistenzdaten in vivo bestätigen lassen – dieser Nachteil durch die hervorragende Wirksamkeit gegen PI-resistente Stämme wieder ausgleichen.

Es bleibt allerdings abzuwarten, wie die weiteren Arbeiten an einer Kapsel-Formulierung ausgehen werden. Darüber hinaus ist die Dosisfindung noch nicht abgeschlossen. Verändert sich das Nebenwirkungsspektrum nicht, wird diese Substanz wenig Anhänger unter den Patienten finden.

RO033-4649

RO033-4649 ist ein, sich noch in der Vorklinik befindender PI der Firma Hoffmann-La Roche. ^[14] RO033-4649 scheint das Transportsystem Pgp oder das CYP 3A4 nicht zu induzieren, inhibiert allerdings CYP 3A4 mässiggradig. Man wird abwarten müssen, ob sich die, in drei Tiermodellen als sehr günstig dargestellte, Pharmakokinetik in der in Kürze beginnenden Phase I bestätigen lässt. Das Molekül unterscheidet sich bezüglich seiner Wirksamkeit gegen multiresistente HIV-Isolate nicht positiv von anderen experimentellen PIs, die jedoch deutlich weiter in der klinischen Entwicklung sind.

¹ Murphy R, Pokrovsky V, Rozenbaum W, et al. Long-term efficacy and safety of atazanavir (ATV) with stavudine (d4T) and lamivudine (3TC) in patients previously treated with nelfinavir (NFV) or ATV: 108-week results of BMS study 008/044. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. [Abstract 555](#)

² Colonna R, Rose R, Cianci C, Aldrovandi G, Parkin N, Friberg J. Emergence of atazanavir resistance and maintenance of susceptibility to other PIs is associated with a 150L substitution in HIV protease. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. [Abstract 597](#)

³ Schooley R, Haubrich R, Thompson M, et al. Effect of amprenavir hyper-susceptibility on the response to APV/ritonavir-based therapy in ART-experienced adults selected by baseline susceptibility (ESS40006): 24-week data. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. [Abstract 143](#)

⁴ Tackett D., Child M., Agarwal S. et al. ATV: A Summary of Two Pharmacokinetic Drug Interaction Studies in Healthy Subjects. Presented at: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Mass. [Abstract 543](#)

⁵ Taburet A.M., Piketty C., Gérard L. et al. Pharmacokinetic Parameters of Atazanavir/Ritonavir when Combined to Tenofovir in HIV Infected Patients with Multiple Treatment Failures: A Sub-study of Puzzle2-ANRS 107 Trial. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. [Abstract 537](#)

⁶ Yeni P., MacGregor T., Gathe J. et al. Correlation of Viral Load Reduction and Plasma Levels in Multiple Protease Inhibitor-Experienced Patients Taking TPV/RTV in a Phase IIB Trial: BI 1182.52. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. [Abstract 528](#)

⁷ Gathe J., Kohlbrenner V. M., Pierone G. et al. TPV/RTV Demonstrates Potent Efficacy in Multiple Protease Inhibitor Experienced Patients: BI 1182.52. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. [Abstract 179](#)

⁸ Nadler J., Rodriguez-French A., Millard J. et al. The NEAT Study: GW433908 Efficacy and Safety in ART-Naive Subjects, Final 48-Week Analysis. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. [Abstract 177](#)

⁹

¹⁰ DeJesus E., LaMarca A., Sension M. et al. The Context Study: Efficacy and Safety of GW433908/RTV in PI-Experienced Subjects With Virological Failure (24-Week Results). Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. [Abstract 178](#)

¹¹ Koh Y, Nakata H, Maeda K. et al. TMC114 (UIC96017): A novel Nonpeptidic Protease Inhibitor Potent Against Multi-PI Resistant HIV In Vitro. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. [Abstract 553](#)

¹² Hoetelmans R, Van der Sandt I, De Pauw M, et al. TMC114, a next generation HIV protease inhibitor: pharmacokinetics and safety following oral administration of multiple doses with and without low doses of





ritonavir in healthy volunteers. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. Abstract 549.

¹³ Arasteh K, Clumeck N, Pozniak A, et al. First clinical results on antiretroviral activity, pharmacokinetics, and safety of TMC114, an HIV-1 protease inhibitor, in multiple PI-experienced patients. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Massachusetts. Abstract 8

¹⁴ Cammack N., Swallow S., Heilek-Snyder G., et al. RO033-4649: A New HIV-1 Protease Inhibitor Designed for Both Activity Against Resistant Virus Isolates and Favorable Pharmacokinetic Properties. Presented at: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, Mass. [Abstract 7](#)

