

Enfuvirtide

Manuel Battegay

Einleitung

Die Schweiz ist das erste europäische Land, in dem Enfuvirtide (Fuzeon®) zugelassen wurde. Enfuvirtide ist der erste antiretrovirale Wirkstoff, der den Eintritt des HI-Virus in CD4-T-Lymphozyten verhindert bzw. blockiert. Diese Blockierung kommt durch ein kleines Peptid zustande, das die Fusion des Virus mit der CD4-Zellmembran blockiert, in dem es an das Glycoprotein-41 der HIV-Hülle bindet. Dadurch werden konformationelle Änderungen verhindert, die das HI-Virus benötigt, um in die Zelle einzudringen. In einer 1998 publizierten Studie zeigten Kilby et al. [1], dass dieses Wirkungsprinzip zu einer Reduktion der Viruslast bei HIV-infizierten Patienten führt. Erste Phase-I- und -II-Studien fanden die optimale Dosierung und das Dosierungsintervall, so dass Patienten derzeit Enfuvirtide zweimal täglich subkutan applizieren.

In vitro zeigt Enfuvirtide eine Aktivität gegen verschiedene HIV-1-Subtypen (A–G). Die Wirkung ist additiv und eventuell synergistisch mit anderen antiretroviralen Substanzen, welche entweder an der viralen Reverse-Transkriptase oder an der Protease ansetzen. Weil es einen gegenüber bisherigen Medikamenten anderen Wirkungsmechanismus besitzt, ist es auch gegen resistente Stämme wirksam, d.h. gegen Reverse-Transkriptase- und Protease-resistente HI-Viren. Entsprechend (siehe unten) wird es bei vorbehandelten Patienten eingesetzt, welche über limitierte Therapieoptionen verfügen.

Klinische Studien

Enfuvirtide wurde in zwei sehr ähnlichen grossen Phase-III-Studien in Nord- und Südamerika, Europa und Australien untersucht (randomisiert, kontrolliert). Diese als TORO-1 und TORO-2 bezeichneten Studien wurden kürzlich im New England Journal of Medicine publiziert [2, 3]. Alle Patienten, welche in diese Studien randomisiert wurden, hatten eine detektierbare Viruslast (>400 Kopien/mL) und waren mit verschiedenen Klassen antiretroviraler Substanzen (Nukleosid Reverse-Transkriptase Hemmer, Nicht-Nukleosid Reverse-Transkriptase Hemmer und Protease-Hemmer) vorbehandelt. Die Teilnehmer wurden hinsichtlich Resistenzen geprüft und es wurde aufgrund

dieser Resistenzprüfung ein optimaler Medikamenten-Background, d.h. eine zusätzliche Therapie, zusammengestellt. Die meisten Patienten erhielten somit insgesamt 4 oder mehr Medikamente als Kombination.

Beide Studien zeigten in der zusätzlich mit Enfuvirtide behandelten Gruppe einen virologischen und immunologischen Nutzen. In einer kombinierten Analyse beider Studien an 995 Patienten bei Woche 24 zeigte sich mit Enfuvirtide eine zusätzliche Viruslast-Reduktion von 0,8 log₁₀ Kopien/mL (median) und ein zusätzlicher CD4-Zellanzahlanstieg von 36 Zellen/mm³ [2–4]. Diese Daten wurden von den Auswertungen der Ergebnisse nach 48 Wochen Behandlungsdauer bestätigt. Auch wenn dieser Anstieg bzw. der Abfall der Viruslast gering ist, weiss man aus neueren Kohorten-Analysen, dass auch kleine CD4-Zellanstiege bei Patienten mit wenig CD4-Zellen mit einem signifikanten klinischen Nutzen assoziiert sind [5].

Pharmakologie und Dosierung

Enfuvirtide muss wegen des Peptidcharakters subkutan appliziert werden. Die empfohlene Dosis ist 2 mal täglich 90 mg subkutan, die Bioverfügbarkeit ist 84% und die Absorption ist prinzipiell nicht unterschiedlich bei Injektionen abdominal, in den Oberarm oder Oberschenkel. Es sind aufgrund des Wirkungsmechanismus keine Medikamenteninteraktionen bekannt, insbesondere nicht mit anderen antiretroviralen Substanzen.

Nebenwirkungen

Wichtige Nebenwirkungen betreffen die lokalen Hautreaktionen, die bei praktisch allen Patienten (98% bei den erwähnten Studien) auftraten. Diese beinhalten Schmerzen, Indurationen, Erytheme, Knötchen und Pruritus. Schwere Hautreaktionen, die zu einem Abbruch der Therapie führen, waren jedoch selten und betrafen 3% der Patienten. Hypersensitivitätsreaktionen traten bei weniger als 1% der Patienten auf und bis anhin traten keine anderen schweren Nebenwirkungen auf. Gehäuft trat eine Eosinophilie bei Patienten, welche mit Enfuvirtide therapiert wurden, auf (11,2% in TORO-1). Allerdings war kein Zusammenhang mit einer Hypersensitivität ersichtlich.

Abteilung für Infektiologie,
Universitätskliniken,
Kantonsspital Basel

Korrespondenz:
Prof. Manuel Battegay
Abteilung für Infektiologie
Leiter Kantonsspital Basel
Universitätskliniken
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

battegaym@uhbs.ch

Kommentar

Die Behandlung der HIV-Krankheit hat in den letzten 8 Jahren mit einer ca. 85prozentigen Senkung der Morbidität und Mortalität dramatische Erfolge erzielt [5, 6]. Trotzdem verläuft die Behandlung bei vielen Patienten nicht unproblematisch, bedingt durch Nebenwirkungen, einer ungenügenden Wirkung auf die Senkung der Viruslast und einem ungenügenden Anstieg der CD4-Zellzahl, welcher für die Immunkompetenz entscheidend ist.

Enfuvirtide ist seit 7 Jahren das erste Medikament einer neuen Klasse (den sogenannten Fusionshemmer, Tabellen 1 und 2). Die subkutane Applikation und die Hautnebenwirkungen sind zu beachten und ein Patient hierüber zu infor-

mieren. Vor allem stellen die Medikamentenkosten (32 551 SFr. pro Jahr) eine Limitation dar, d.h. die Indikation muss richtig gestellt werden. Entsprechend wird Enfuvirtide optimalerweise für Patienten reserviert sein, welche extensiv vorbehandelt sind und bei welchen frühere Medikamentenkombinationen nicht erfolgreich waren. Sehr wichtig ist es, eine optimale Kombinationstherapie zusätzlich zu Enfuvirtide hinzuzufügen, da eine Therapie nur dann optimal wirkt, wenn das HIV auf mehrere Medikamente sensibel reagiert. Insofern sollte Enfuvirtide auch nicht zu spät gegeben werden, d.h., wenn alle Therapieoptionen fehlen würden. Aufgrund wirksamer Medikamente, welche zur Zeit auf dem Markt sind, wird Enfuvirtide entsprechend bei einem relativ kleinen Prozentsatz von Patienten indiziert sein. Der Einsatz dieses Medikamentes sollte unbedingt von einem hierfür spezialisierten Arzt empfohlen werden. Trotz dieser Bedenken ist Enfuvirtide wegweisend für weitere Medikamente dieser Klasse, welche bereits geprüft werden und vielversprechende Resultate aufweisen.

Für weitere Informationen siehe Website: <http://www.hiv.ch>

Tabelle 1. Einführung verschiedener HIV-Medikamentenklassen.

Juni 1981	erste Aids-Fälle berichtet
1983	erste Isolate von HIV
März 1987	Zidovudine – 1. Reverse-Transkriptase Inhibitor
Dezember 1995	Saquinavir – 1. Protease-Inhibitor
Juni 1996	Nevirapine – 1. Nicht-Nukleosid Reverse-Transkriptase Inhibitor
März 2003	Enfuvirtide – 1. Fusions-Inhibitor

Tabelle 2. Anti-HIV-Medikamente Schweiz 2003.

	Substanz	Handelsname
Fusions-Inhibitoren	Enfuvirtide	Fuzeon®
Reverse-Transkriptase Inhibitoren		
Nukleosid-Analoga:	Abacavir	Ziagen®
	Didanosin	Videx®
	Lamivudin	3TC®
	Stavudin	Zerit®
	Zalcitabin	Hivid®
	Zidovudin	Retrovir®, AZT®
	Zidovudin + Lamivudin	Combivir®
	ABC + Zidovudin + Lamivudin	Trizivir®
Nukleotid-Analoga:	Tenofovir	Viread®
Nicht-Nukleosid-Analoga:	Efavirenz	Stocrin®
	Nevirapin	Viramune®
Protease-Inhibitoren	Amprenavir	Agenerase®
	Indinavir	Crixivan®
	Lopinavir/RTV	Kaletra®
	Nelfinavir	Viracept®
	Ritonavir	Norvir®
	Saquinavir _{hg}	Invirase®
	Saquinavir _{sg}	Fortovase®

ABC: Abocavir

RTV: Ritonavir

Literatur

- 1 Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, DiMassimo B, Cloud GA, Lee JY, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediate virus entry. *Nat Med* 1998;4:1302-7.
- 2 Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliero PJ, Trottier B, et al.; TORO 1 Study Group. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348:2175-85.
- 3 Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arasteh K, Nelson M, et al.; TORO 2 Study Group. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003;348: 2186-95.
- 4 Battegay M, DeMasi R, Delehanty J, Chung J, Huson L, Salgo M on behalf of the TORO 1 and TORO2 study group. Analysis of virological failure through 24 weeks of treatment in the TORO pivotal studies. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; Abstract #574, Paris, 2003.
- 5 Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al.; ART Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360:119-29.
- 6 Egger M, Hirschel B, Francioli P, Sudre P, Wirz M, Flepp M, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. *Swiss HIV Cohort Study*. *BMJ* 1997;315:1194-9.