

FAXREPORT

zu HIV und AIDS

Ausgabe Nr. 20-21/2003 vom 19.12.2003

Impressum

Redaktion: Bernd Vielhaber
Fon: 0 30 – 62 70 48 02/ Fax: 0 30 – 62 70 48 03
email: bernd.vielhaber@snaflu.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
Herstellerfirmen 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, Gilead Science, GlaxoSmithKline,
Hoffmann La Roche AG, MSD Sharp & Dohme
GmbH**

INHALT

Steering Komitee „Metabolische Komplikationen der HAART“: Bericht an die Community.....	2
Hintergrund.....	2
Studienergebnisse zu Lipodystrophie und kardiovaskulären Risiken	2
Sitzung der Arbeitsgruppe Lebertoxizität (Liver Toxicity Working Group)	3
Weitere Informationen:	4
Positionspapier Antiretrovirale Kombinationstherapie und das Risiko von Myokardinfarkten – Ergebnisse der D:A:D-Studie	5
Patienten unter HAART haben ein höheres Risiko, an schweren Nebenwirkungen zu leiden, als an AIDS zu erkranken	7
Kommentar	9
Niedrig dosiertes d4T hat eine vergleichbare Wirkung aber weniger Nebenwirkungen	9
Kommentar	11
Phase II Studie zur Behandlung des HIV-assoziierten Lipodystrophie- Syndoms vollständig rekrutiert	12
Über die Studie	12
Über ThGRF	12
Über Theratechnologies	13



Steering Komitee „Metabolische Komplikationen der HAART“: Bericht an die Community

Es folgt ein Ergebnisprotokoll des Treffens des „HAART Oversight Committee“ vom 5. – 6. November 2003 in New York. Dieses Protokoll wurde von den Patientenvertretern Bob Munk, James Learned und Simon Collins verfasst. Am ersten Tag wurde über den Stand der Dinge und das eigentliche Mandat des Komitees (Untersuchung der Beziehung zwischen HAART und Herz/Kreislaufkrankungen) diskutiert. Am zweiten Tag trafen sich das Komitee und Leberexperten als Teil der neu gegründeten „Arbeitsgruppe Lebertoxizität“.

Hintergrund

Vor vier Jahren hat das Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) der Europäischen Medikamentenzulassungsbehörde European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) die pharmazeutischen Hersteller, die zu diesem Zeitpunkt Protease-Inhibitoren auf dem Markt hatten, aufgefordert, zusammenzuarbeiten, um das Ausmaß des Risikos von mit Lipodystrophie vergesellschafteten Herz/Kreislaufkrankungen zu untersuchen.

Das war der Sorge geschuldet, dass die Lipodystrophie und die Erhöhungen der Blutfettwerte zu einer Erhöhung der Häufigkeit von Herz-Kreislaufkrankungen führen könnten. Außerdem wurde vermutet, dass dieses Risiko hoch genug sein könnte, um zu einer Anpassung der Therapieempfehlungen zu führen.

Das Steering Komitee „Metabolische Komplikationen der HAART“ wurde ins Leben gerufen, um unabhängige Forschung zur Beantwortung dieser wichtigen Frage anzuschließen und zu finanzieren. Seine Mitglieder setzen sich zusammen aus Repräsentanten der Hersteller antiretroviraler Medikamente (eher aus Medizin und Klinik denn aus dem Marketing stammend) und hat sich letztlich erweitert und Gilead aufgenommen. Das Komitee wird geleitet von Ian Weller (Universität/unabhängig) und David Pizzuti (Bristol-Myers Squibb). Außerdem sind Repräsentanten der European AIDS Treatment Group (EATG) für die europäischen HIV-Patienten, Repräsentanten aus den USA für die amerikanischen HIV-Patienten, Repräsentanten der europäischen Medikamentenzulassungsbehörde EMA (Orjan Mortimer) und der amerikanischen Medikamentenzulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) (Jeff Murray) Mitglieder des Komitees.

Verschiedene wichtige Studien zur Lipodystrophie und ihrer Beziehung zu Herz/Kreislaufkrankungen wurden initiiert finanziert. Die Ergebnisse wurden in führenden Wissenschaftsmagazinen veröffentlicht. Zwei dieser Studien laufen noch.

Studienergebnisse zu Lipodystrophie und kardiovaskulären Risiken

Aus Sicht der HIV-Patienten war es von erheblicher Bedeutung, dass die Zulassungsbehörden in der Lage waren, eine firmenübergreifende Forschungs-kooperation bei Phase IV-Studien (Studien, die nach der Zulassung durchgeführt werden – beispielsweise zu Fragen der Arzneimittelsicherheit) zu initiieren. Anders ausgedrückt: die Zulassungsbehörden haben erkannt, dass alle Firmen ein gemeinsames Interesse an und eine gemeinsame Verantwortung für Dinge/n haben, die nicht unbedingt eindeutig auf ihre individuellen Produkte zurückgeführt werden können.



Besonders wichtig war, dass diese Forschung gemeinsam von den Herstellern finanziert wurde. Einmal initiiert, wurde diese Forschung jedoch von unabhängigen Wissenschaftlern durchgeführt.

Vom Komitee initiierte Studien sind unter anderem:

- Eine Studie, die eine objektive Definition der Lipodystrophie erarbeiten sollte – Studienleiter: Andrew Carr. Diese Studie ist beendet und die Ergebnisse sind publiziert.
- Eine retrospektive Studie der Datenbank der Veterans Administration um die Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen herauszufinden – Studienleiter: Sam Bozzette. Die initiale Phase der Studie ist abgeschlossen und publiziert.
- Eine retrospektive Studie über die Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten verschiedener Kohorten (vor allem aus Europa), die D:A:D-Studie – Studienleiter: Jens Lundgren. Die initiale Phase der Studie ist abgeschlossen und publiziert.
- Eine Metaanalyse großer Studien, die die Stoffwechselfparameter von Patienten unter HAART mit PIs mit den Parametern von Patienten unter HAART mit NNRTIs vergleichen soll. Diese Analyse kann erst erfolgen, wenn die jeweiligen Studien beendet und ausgewertet worden sind, was noch einige Jahre dauern wird.

Diese Forschung läuft weiter. Eine erste Analyse der D:A:D-Studie (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) zeigt eine – mit jedem Jahr unter Kombinationstherapie – erhöhte relative Rate kardiovaskulärer Erkrankungen. Allerdings ist das absolute Risiko für einen individuellen Patienten im Allgemeinen sehr gering – weil das Ausgangsrisiko für die meisten Patienten ebenfalls sehr gering ist. Der Nutzen der HAART ist deutlich größer, als ein geringfügig erhöhtes Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung. Allerdings muss die Vermeidung zusätzlicher Risiken (Nikotinkonsum, Bewegungsmangel, Fehl- und Mangelernährung) und der Einsatz von Lipidsenkern (falls angemessen) bei HIV-Positiven als ebenso bedeutsam eingeschätzt werden, wie sie in der Allgemeinbevölkerung auch sind.

Die D:A:D-Studie hat kürzlich ein Positionspapier veröffentlicht (siehe nächster Artikel), dass das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung in den Gesamtzusammenhang der gegen HIV gerichteten Behandlung stellt. Die laufenden Forschungen untersuchen die Ergebnisse detaillierter. Diese Studie wird zudem noch über einen langen Zeitraum laufen.

Das Komitee überlegt, die D:A:D-Kohorte auszuweiten und weitere Patienten zu rekrutieren, die neuere Substanzen und Kombinationen einnehmen, um auch die Auswirkungen neuer Substanzen und Kombinationen auf die kardiovaskulären Risiken untersuchen zu können.

Das Komitee diskutiert ebenfalls Vorschläge, einige der Analysen der Datenbank der Veterans Administration auszuweiten und zu verfeinern.

Sitzung der Arbeitsgruppe Lebertoxizität (Liver Toxicity Working Group)

Vor einiger Zeit hat die EMEA das Komitee gebeten, herauszufinden, inwieweit die antiretroviralen Substanzen bei Patienten mit Leberschäden anders eingesetzt werden müssen. Diese Anfrage der EMEA an die Pharmafirmen war sehr breit angelegt und schlussfolgerte, dass „es erschreckend große allgemeine und produkt-spezifische Wissenslücken gibt“.



Die EMEA erwartete eine Reaktion seitens der Industrie auf die nicht vorhandene Datenlage zur Arzneimittelsicherheit in diesem Einsatzgebiet. Im Mai 2003 veröffentlichte darüber hinaus die FDA „Leitlinien für die Industrie“ bezogen auf von der FDA gewünschte Studiendesigns und pharmakokinetische Daten bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion. Das Komitee beschäftigt sich nun recht breit mit der Beeinträchtigung der Leberfunktion und wie sie am besten zu definieren und zu identifizieren ist. Diese Debatte wurde fachlich von führenden Leberspezialisten unterstützt (Yves Benhamou, Massimo Puoti und Douglas Dieterich). Gemeinsam gelang es, in Richtung einer ersten Standarddefinition zu arbeiten, wenngleich es bis jetzt noch nicht klar ist, wie weitergearbeitet werden soll.

Die Pharmaunternehmen werden ihre Datenbanken aus klinischen Studien überprüfen und sich möglicherweise entscheiden, neue Forschungen zu finanzieren, die die Beziehung zwischen den Auswirkungen individueller antiretroviraler Substanzen bei ko-infizierten Personen auf virale Hepatitiden (HBV/HIV und HCV/HIV) und andere Lebererkrankungen identifizieren soll. Die Dringlichkeit derartiger Forschungen liegt in der Tatsache begründet, dass klinische Studien mit HIV-Medikamenten weitestgehend an Patienten durchgeführt werden, die keine Ko-Infektionen haben. Sind diese Substanzen allerdings zugelassen, werden sie natürlich auch von Ko-Infizierten eingenommen. Etwa 10 % der HIV-Infizierten in Europa sind mit Hepatitis B und etwa 20 % – 50 % (abhängig von der Region) mit Hepatitis C ko-infiziert. In den Vereinigten Staaten liegt der Anteil der HIV-Infizierten mit gleichzeitiger Hepatitis B etwa bei 25 % und etwa 25 % – 30 % (ebenfalls abhängig von der Region) der HIV-Infizierten haben gleichzeitig eine Hepatitis C.

Ein, auf dem Treffen des Komitees am 6. November 2003 präsentiertes Ergebnis der genauen Überprüfung der Nevirapin (Viramune)-assoziierten Toxizität, ist, dass das Risiko einer mit dem Arzneimittlexanthem vergesellschafteten Lebertoxizität signifikant mit der CD4-Zellzahl bei Therapiebeginn (bei Frauen über 250 Zellen/ μ l und bei Männern über 400 Zellen/ μ l) zusammenhängt. Diese Ergebnisse werden in der Fachinformation und der Packungsbeilage von Nevirapin berücksichtigt werden.

Wir begrüßen und unterstützen diese gemeinsamen Aktivitäten und zusätzliche Forschung. Die EMEA und die FDA haben sich bezüglich der Bedeutung, die mangelhafte Datenlage bei ko-infizierten Patienten zu beheben, klar positioniert. Wir werden alles in unseren Kräften stehende tun, um das Komitee darin zu unterstützen, eine gemeinsame Definition der Hepatotoxizität zu entwickeln und werden gemeinsam daran arbeiten, die aussagekräftigsten Daten aus den vorhandenen Kohorten und Datenbanken der Firmen herauszuholen.

Weitere Informationen:

Fragen, Anmerkungen oder Vorschläge über anzusprechende Problembereiche können an die Repräsentanten der Community im Komitee geschickt werden:

Simon Collins, HIV i-Base, London, simon.collins@i-Base.org.uk

James Learned, AIDS Community Research Initiative of America (ACRIA), jlearned@acria.org

Bob Munk, New Mexico AIDS InfoNet, bobmunk@ix.netcom.com



Positionspapier Antiretrovirale Kombinationstherapie und das Risiko von Myokardinfarkten – Ergebnisse der D:A:D-Studie

Kopenhagen, den 20. November 2003 – Heute hat das *New England Journal of Medicine* die Daten der D:A:D-Studie (Sammlung von Daten über unerwünschte Wirkungen der gegen HIV gerichteten Medikamente) über die Beziehung zwischen Herzinfarkten und dem Einsatz antiretroviraler Kombinationstherapie veröffentlicht.

Der Nutzen der antiretroviralen Kombinationstherapie hat die Behandlung HIV-1 infizierte Patienten revolutioniert, obwohl häufig – und gelegentlich schwere – medikamentenassoziierte metabolische Nebenwirkungen beobachtet worden sind. Viele dieser Nebenwirkungen sind bekannte Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen – Dyslipidämie, Insulinresistenz und gelegentlich overter Diabetes mellitus.

Die D:A:D-Studie ist eine seit 1999 laufende prospektive Beobachtungsstudie an 23.468 Patienten aus 11 Kohorten dreier Kontinente (USA, Europa und Australien). Alle in diese Kohorten eingeschlossenen Patienten werden – unabhängig davon, ob sie eine HAART einnehmen oder nicht – in die D:A:D-Studie eingeschlossen. Als die Studie begonnen wurde, hatten einige Patienten bereits seit mehreren Jahren eine antiretrovirale Therapie eingenommen. Die Studie ist gepowert, eine zweifach gestiegene Rate von Myokardinfarkten unter antiretroviraler Kombinationstherapie zu entdecken. Dazu muss die Studie die vorgegebene Größe (mindestens 30.000 Personenjahre Follow-Up) erreichen, bevor das primäre Studienziel untersucht werden kann. Zum derzeitigen Stadium der Rekrutierung ist dieser Meilenstein bereits erreicht.

Bei über 36.199 Personenjahren Follow-Up bei den 23.468 Patienten, entwickelten 126 einen Myokardinfarkt. Die Rate der Myokardinfarkte lag bei 3,5 pro 1.000 Personenjahre – 29 % der Infarkte verliefen tödlich. Insgesamt wurden 6,4 % der Todesfälle durch Myokardinfarkte verursacht. Die Rate der Myokardinfarkte erhöhte sich graduell mit zunehmender Einnahmedauer antiretroviraler Kombinationstherapie. Beispielweise lag die Rate bei 2,2 pro 1.000 Patientenjahren in der Patientengruppe, die weniger als 12 Monate eine ART eingenommen hatten – die Rate stieg jedoch auf 5,5 pro 1.000 Patientenjahre in der Patientengruppe, die länger als vier Jahre eine ART eingenommen hatte. Nur wenige Patienten hatten eine ART länger als sechs Jahre eingenommen – weshalb die Studie derzeit noch keine Auswertung der Rate bei einer Einnahmedauer von 5 bis 6 Jahren erlaubt.

Nach der Adjustierung für Alter, Geschlecht und andere Faktoren (inkl. Rauchen), lag die relative Rate für jedes zusätzliche Jahr unter ART bei 1,26 (95 % Konfidenzintervall: 1,12 – 1,41; $p < 0,001$) – also eine relative Steigerung des Risikos eines Myokardinfarktes um 26 % pro Jahr ART-Exposition.

Die Rate der Myokardinfarkte war ebenfalls mit höherem Lebensalter, männlichem Geschlecht, Raucherstatus, Diabetesvorerkrankung, hohen Cholesterin- und Triglyzerid-Werten und kardiovaskulären Vorerkrankungen assoziiert. Immunologische und virologische Faktoren, die bekanntermaßen die Prognose der HIV-Infizierten beeinflussen, waren nicht mit der Myokardinfarktrate assoziiert.

Die in der D:A:D-Studie angewendete Methodologie hat verschiedene Vorteile im Vergleich zur Methodologie früherer Studien, die bereits Ergebnisse zu dieser Fragestellung präsentiert haben – von denen einige im Widerspruch zu unseren Ergebnissen stehen.



Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die D:A:D-Studie eine Kohorten-Studie ist und eine solche Studie nicht in der Lage ist, eine kausale Beziehung zwischen der Einnahme einer antiretroviralen Kombinationstherapie und Myokardinfarkten zu überprüfen, sondern nur eine Vergesellschaftung zwischen beiden darstellen kann. Nur randomisierte Studien können Kausalitäten überprüfen. Darüber hinaus gibt es verschiedenen Beschränkungen der D:A:D-Studie, die berücksichtigt werden müssen. Es war nicht möglich, eine angemessene Kohorte HIV-negativer Personen mit vergleichbaren Grundrisiken für Myokardinfarkte zu identifizieren. Daher war die Auswertung der Studie auf den Vergleich der Myokardinfarktraten zwischen denjenigen Patientengruppen, die keine ART einnehmen und denjenigen, die eine ART einnehmen begrenzt bzw. auf den Vergleich der Myokardinfarktraten zwischen Patientengruppen mit unterschiedlich langer Einnahmedauer. Da die Beobachtungszeit der D:A:D-Studie weniger als zwei Jahre beträgt, vergleicht die Studie Patienten, die in unterschiedlichen Kalenderjahren mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie begonnen haben. Die statistische Analyse legt jedoch nahe, dass das keinen Einfluss auf die Ergebnisse hatte. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die Studie nicht hinreichend gewertet, um die Rolle individueller Medikamente und Medikamentenklassen zu untersuchen.

D:A:D wird mindestens bis Januar 2005 weitere Daten sammeln. Das wird die Fähigkeit der Studie verbessern, die oben dargestellten Beschränkungen zu überwinden. Antiretrovirale Kombinationstherapie hat die Prognose der HIV-Infektion seit 1996 substantiell verbessert. Die Mortalität HIV-infizierter Patienten hat sich um mehr als den Faktor 8 reduziert und dieser Nutzen scheint anzuhalten. Es ist wichtig, dies im Kopf zu behalten, wenn über die Implikationen von Studienergebnissen über potentielle Nebenwirkungen der Therapie nachgedacht wird, wie etwa über die Ergebnisse dieser Studie.

Die Frage inwieweit mit der antiretroviralen Kombinationstherapie assoziierte metabolische Störungen zu frühzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen beitragen, ist – für die Art und Weise, mit der die HIV-Infektion klinisch gemanaged wird – von großer Bedeutung. Dabei sollte allerdings berücksichtigt werden, dass das absolute Risiko eines Myokardinfarktes gering ist und die Wirksamkeit der antiretroviralen Kombinationstherapie bei der Verhinderung HIV-bezogener Komplikationen nicht überwiegen. Die derzeitigen Ergebnisse sollten nicht zu einer Zurückhaltung beim Verschreiben der ART führen, wenn diese indiziert ist.

Patienten – insbesondere jene mit einem bereits hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen – sollten bei Beginn oder beim Wechseln einer antiretroviralen Kombinationstherapie sorgfältig für kardiovaskuläre Risikofaktoren überwacht werden. Sie sollten bei der Veränderung des Lebensstils unterstützt werden, um beeinflussbare Risikofaktoren (insbesondere Rauchen, ungesunde Ernährung und Bewegungsmangel) zu reduzieren.

The D:A:D steering & writing committees
20. November 2003

Writing Committee

N Friis-Møller, CA Sabin, R Weber, A D'Arminio Monforte, W El-Sadr, P Reiss, R Thiébaud, L Morfeldt, S De Wit, C Pradier, G Calvo, M Law, O Kirk, AN Phillips and JD Lundgren



D:A:D Steering Committee:

R Weber, A D'Arminio Monforte, W El-Sadr, P Reiss, F Dabis, L Morfeldt, S De Wit, C Pradier, G Calvo, M Law, O Kirk, AN Phillips F Houyez, E Loeliger, R Tressler, I Weller and JD Lundgren (chair).

D:A:D data managers:

A Sawitz (coordinator), M Rickenbach, P Pezzotti, E Krum, R Meester, V Lavignolle, A Sundström, B Poll, E Fontas, F Torres, K Petoumenos, J Kjær

An der D:A:D-Studie teilnehmende Kohorten:

ATHENA (AIDS Therapy Evaluation Project Netherlands); Aquitaine (France); AHOD (Australian HIV Observational Database, Australia); BASS (Spain); The Brussels St Pierre Cohort (Belgium); CPCRA (USA); EuroSIDA Study Group (Multinational); HivBivus (Sweden); ICONA (Italy); Nice Cohort (France); SHCS (The Swiss HIV Cohort Study, Switzerland).

Bei weiteren Fragen besuchen Sie die CHIP Website <http://www.cphiv.dk> oder rufen Sie Dr. Lundgren (+45 36 32 30 15/ Mobil: +45 40 87 93 03) an.

Patienten unter HAART haben ein höheres Risiko, an schweren Nebenwirkungen zu leiden, als an AIDS zu erkranken

HIV-Positive, die eine HAART einnehmen – so eine in der Ausgabe vom 1. Dezember 2003 des Wissenschaftsmagazins *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* veröffentlichten amerikanischen Studie – leider mit höherer Wahrscheinlichkeit an schweren oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen der Therapie, als dass sie eine AIDS-definierende Erkrankung bekommen. Die Wissenschaftler schlagen vor, dass Ärzte die medizinische Geschichte und Lebensumstände ihrer Patienten sorgfältig begutachten, bevor sie eine HAART verschreiben. So könnten sie den Einsatz von Medikamenten vermeiden, die den existierenden gesundheitlichen Zustand der Patienten verschlechtern.

Die Wissenschaftler haben die Ergebnisse von fünf US-amerikanischen multizentrischen Studien zur HAART analysiert. Diese zwischen 1996 und 2001 durchgeführten Studien verwendeten das übliche Berichtssystem für unerwünschte Arzneimittelwirkungen, AIDS-definierende Erkrankungen und Todesfälle. Teilweise wurden die Ergebnisse bereits 2002 auf der 9. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections präsentiert.

Die Wissenschaftler versuchten, die Inzidenz und die Determinanten schwerer oder lebensbedrohlicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen, AIDS-definierender Erkrankungen und Tod herauszufinden.

Dazu analysierten die die Daten von 2.947 Patienten, die median über 20,7 Monate beobachtet wurden – was insgesamt 5.940 Personenjahre Follow-Up ergab. Zum Zeitpunkt der Einschleusung in die Studien waren 53 % der Studienteilnehmer nicht antiretroviral vorbehandelt. Das durchschnittliche Lebensalter lag bei etwas über 39 Jahren. 83 % der Teilnehmer waren Männer, 55 % schwul, 16 % IVDU (sowohl aktuell als auch in der Biografie). Die mediane CD4-Zellzahl betrug 211 Zellen/ μ l, 40 % hatten bereits eine AIDS-definierende Erkrankung gehabt.



Alle Studienteilnehmer erhielten eine antiretrovirale Kombinationstherapie. Nach 12 Monaten Follow-Up erhielten 89 % eine HAART (70 % eine PI-haltige und 19 % eine NNRTI-haltige Kombination), 3 % eine Mono- oder Zweifachkombinationstherapie aus NRTIs und 8 % hatten die Therapie entweder vorübergehend oder dauerhaft wieder angesetzt.

675 Studienteilnehmer hatten schwere oder lebensbedrohliche (Grad 4) Nebenwirkungen (11,4 Fälle pro 100 Personenjahre), 332 entwickelten eine AIDS-definierende Erkrankung (5,6 Fälle pro 100 Personenjahre) und 272 Teilnehmer verstarben (4,6 Fälle pro 100 Personenjahre).

Der kumulative Prozentanteil der Patienten mit schweren oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen zum Zeitpunkt Monat 12 betrug 15,6 %, zum Zeitpunkt Monat 24 23,7 % und zum Zeitpunkt Monat 36 30,8 %. Die korrespondierenden Prozentanteile der AIDS-definierenden Erkrankungen waren 7,3 %, 10,8 % und 16,5 %, der Todesfälle 3,9 %, 7,9 % und 13,1 %.

Mit der Leber im Zusammenhang stehende Nebenwirkungen waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (148 Patienten, 2,6 Fälle pro 100 Personenjahre).

Die Forscher untersuchten die Risikofaktoren der schweren oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen und fanden, dass das Risiko bei jüngeren Patienten (Hazard Ratio [HR] = 0,86 für jede Dekade; $p = 0,0001$) und bei Patienten, die noch nie vorher antiretrovirale Medikamente eingenommen hatten (HR = 0,59; $p = 0,0001$) geringer war. Das Risiko erhöhte sich bei Patienten mit intravenösem Drogenkonsum (in der Geschichte) (HR = 1,14; $p = 0,0006$), niedriger Ausgangs-CD4-Zellzahl (HR = 1,06 für jede 100 Zellen/ μ l weniger; $p = 0,04$) und vorheriger AIDS-definierende Erkrankung (HR = 1,22; $p = 0,03$).

Des Weiteren fanden die Wissenschaftler heraus, dass Frauen ein erhöhtes Risiko schwerer oder lebensbedrohlicher Neutropenie haben (HR = 1,76; $p = 0,03$), während Afro-Amerikaner ein erhöhtes Risiko für Neutropenie (HR = 3,78; $p = 0,0001$), Anämie (HR = 2,46; $p = 0,008$) und Nierenschäden (HR = 22,41; $p = 0,0025$) haben. Menschen lateinamerikanischer Abstammung hatten ein erhöhtes Risiko für Neutropenie (HR = 2,75; $p = 0,01$). Von den 272 Todesfällen hatten 159 sowohl Grad 4 Nebenwirkungen als auch eine AIDS-definierende Erkrankung.

Ko-Infektionen mit Hepatitis B (HR = 5,97; $p = 0,0001$) und Hepatitis C (HR = 2,74; $p = 0,009$) waren signifikant mit schweren leberbezogenen Nebenwirkungen assoziiert.

Die Autoren merkten an: "Unser wichtigstes Ergebnis ist, dass die Rate der Grad 4 Events größer ist, als die Rate der AIDS-definierenden Erkrankungen, und dass das Risiko in Verbindung mit diesen Grad 4 Nebenwirkungen zu versterben, für viele dieser Nebenwirkungen sehr groß war."

Die Autoren sind der Überzeugung, dass ihre Studie zwei wichtige Implikationen hat. Erstens muss das Verfahren der Datensammlung über Nebenwirkungen in klinischen Studien dringend verbessert werden. Zweitens müssen Ärzte ihre Patienten sorgfältig auf die Existenz anderer medizinischer Probleme bewerten und den sozioökonomischen Status, Drogen- und Alkoholkonsum der Patienten mit berücksichtigen.



„Beispielsweise könnten Patienten mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen davon profitieren, auf ein HAART-Regime ohne PIs gesetzt zu werden. Gleichmaßen könnten Patienten mit einer Vorgeschichte schwerer Depressionen besser dran sein, kein Efavirenz verschreiben zu bekommen.“

Literatur:

Reisler RB et al. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. JAIDS 34: 379 - 386, 2003.

Quelle: www.aidsmap.org

Kommentar

Das Verfahren der Datensammlung über Nebenwirkungen ist mir seit vielen Jahren ein Dorn im Auge. In vielfältigen Gesprächen mit Studienleitern und der Industrie als Hauptsponsor für Medikamentenstudien ist immer und immer wieder deutlich geworden, welchen Beschränkungen dieses System unterliegt. Einhellig war immer und immer wieder zu hören, dass – solange wie die Zulassungsbehörden keine anderen Vorschriften erlassen – aus ökonomischen Gründen nichts verändert würde. Hier ist also die Politik gefragt. Davon einmal abgesehen, ist es aber nun nicht so, dass nach der Zulassung mit dem dann gesetzlich vorgeschriebenen Berichtsverfahren über (mögliche) unerwünschte Arzneimittelwirkungen offensiv umgegangen werden würde. Viele Ärzte scheuen sich, die entsprechenden Berichtsbögen auszufüllen. Und nach wie vor ist eine der häufigsten Beschwerden von Patienten über ihre behandelnden Ärzte die, dass diese die Nebenwirkungen zu bagatellisieren versuchen.

Niedrig dosiertes d4T hat eine vergleichbare Wirkung aber weniger Nebenwirkungen

Der erste Ansatz, d4T-bezogene periphere Neuropathien und Lipoatrophie zu managen ist, auf eine andere Substanz umzustellen, die diese Nebenwirkungen nicht verursacht. Patienten ohne weitere Therapieoptionen und solche, die aufgrund ihrer Therapiegeschichte d4T (Stavudin, Handelsname Zerit) eingesetzt werden muss, sind häufig erfolgreich mit einer Dosisreduktion gemanaged worden. Ein Poster auf der International AIDS Society-Konferenz im Juli dieses Jahres in Paris berichtete, dass eine Dosisreduktion von d4T bei einer Gruppe von Patienten aus Thailand die Lipoatrophie verbesserte oder zurückbildete ohne zu virologischen Therapieversagen zu führen [1].

Zwei Poster, die auf der 9. Europäischen AIDS-Konferenz im Oktober in Warschau präsentiert wurden, lieferten weitere Daten zu dieser Herangehensweise.

Koegl und Kollegen aus der Jäger-Praxis in München führten eine retrospektive Analyse der Patientenakten von 508 Patienten, die mit d4T zwischen 1995 und 2003 begannen durch [2].

Bei 369 dieser Patienten wurde die Standarddosis (30 mg BID bei KG < 60 kg und 40 mg BID bei KG > 60 kg) verschrieben und eine reduzierte Dosis (20 mg BID bei KG < 60 kg und 30 mg BID bei KG > 60 kg) wurde bei 139 Patienten verordnet.



Obwohl d4T bezogen auf das jeweilige Körpergewicht der Patienten dosiert wurde, betrug die mediane Tagesdosis in der Niedrigdosisgruppe 0,857 mg/kg im Vergleich zu 1,073 mg/kg in der Standarddosisgruppe ($p < 0,0001$).

Beide Gruppen waren bezüglich ihrer demografischen Parameter vergleichbar (medianes Alter 41, Bereich 25 – 70; CD4-Zellzahl 230 bzw. 250; VL 4,5 log). In der Niedrigdosisgruppe waren jedoch mehr Frauen, als in der Standarddosisgruppe (30 % versus 14 %). Insgesamt erhielten 45 % der Frauen im Vergleich zu 23 % der Männer eine niedrigere d4T-Dosis.

Während der siebenjährigen Beobachtungsperiode konnten zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede bei den CD4-Werten und den Viruslasten gesehen werden.

Etwa 70 % der Patienten jeder Gruppe brachen die d4T-Therapie ab – die Inzidenz und die Gründe für die Abbrüche waren vergleichbar: 18 % versus 20 % aufgrund virologischen Therapieversagens, 26 % versus 27 % aufgrund von Nebenwirkungen und 20 % versus 25 % aus anderen Gründen in der Niedrigdosis- bzw. der Standarddosisgruppe.

Allerdings lag die Inzidenz der peripheren Neuropathie in der Niedrigdosisgruppe um 50 % niedriger, als in der Standarddosisgruppe (13 % versus 26 %, $p = 0,001$). Patienten in der Niedrigdosisgruppe setzten darüber hinaus d4T signifikant länger ein ($p = 0,02$, log rank test) und die Kaplan Meier Wahrscheinlichkeit auf d4T zu bleiben betrug 84 % versus 74 %, 67 % versus 52 % und 52 % versus 41 % nach einem, zwei und drei Jahren in der Niedrigdosisgruppe versus der Standarddosisgruppe.

Die zweite Studie wurde von Delpierre und Kollegen aus der Abteilung für Tropen- und Infektionserkrankungen in Toulouse durchgeführt. Sie bewerteten die Auswirkungen einer reduzierten d4T-Dosis bei 43 Patienten, die vor Reduktion mit der Standarddosis median über 14 Monate stabil unter der Nachweisgrenze lagen, auf den virologischen Therapieerfolg [3].

39 Patienten reduzierten die d4T-Dosis von 40 mg BID auf 30 mg BID und vier Patienten reduzierten von 30 mg BID auf 20 mg BID. Hauptgrund für die Dosisreduktion war Lipoatrophie (46 %), Neuropathie (23 %) und Lebererkrankungen (14 %).

Die Viruslasten, die CD4-Zellzahlen und der Prozentanteil unter der Nachweisgrenze wurden initial unter der vollen Dosis gemessen, zum Zeitpunkt der Dosisreduktion und nach sechs bzw. 12 Monaten Follow-Up unter reduzierter Dosis. Die mediane Dauer unter niedrig dosiertem d4T zum Zeitpunkt der Auswertung der Studie betrug 15 Monate.

13 Patienten brachen die d4T-Behandlung ab. Im Wesentlichen, weil sich die Nebenwirkungen, die ursprünglich zu der Reduktion geführt hatten, nicht deutlich verbesserten (7 wegen Lipoatrophie und 2 wegen Polyneuropathie). Zwei Patienten brachen ohne Angabe von Gründen ab, bei einem wurden die Gründe nicht dokumentiert und nur ein Patient brach aus Gründen eines virologischen Therapieversagens die Behandlung mit niedrig dosiertem d4T ab.

Die kurze, kleine Studie fand keine Hinweis darauf, dass eine Reduktion der d4T-Dosis zu einer verminderten Suppression der Virusvermehrung führt. Die Effekte der Dosisreduktion auf die Nebenwirkungen wurden leider nicht präsentiert.



Kommentar

Der einfachste Weg, die Nebenwirkungen von d4T zu vermeiden, ist, diese Substanz nicht einzusetzen. Leider haben nicht alle Patienten diese Option. Wenn eine niedrigere Dosis die gleiche Wirksamkeit bei einer deutlich reduzierten Toxizitätsrate hat, könnten Daten aus größeren, prospektiven und randomisierten Studien Hinweise für einen breiteren Einsatz von d4T bringen.

Das könnte insbesondere dann von erheblicher Bedeutung sein, wenn eine reduzierte d4T-Dosis auch das Ausmaß der Apoptose, der Störungen der Differenzierung und anderer Dysfunktionen auf zellulärer Ebene im Fettgewebe reduziert. Das herauszufinden könnte die nutzbringendste Forschungsfrage für BMS sein, die sie mit ihrer einmal täglich einzunehmenden Extended-Release-Formulierung untersuchen kann.

Die Studie aus Thailand berichtete ebenfalls, dass eine frühzeitigere Intervention bessere Ergebnisse bei Patienten mit einem schlechten Ansprechen auf die Therapie bringt – ebenso wie eine weitere Reduktion der Dosis auf 50 % der Standarddosis. Hierbei sollte allerdings nicht übersehen werden, dass das durchschnittliche Körpergewicht von Thailändern von dem der Deutschen abweicht.

Aber diese Daten könnten für Kinderärzte von Interesse sein.

Die normale d4T-Dosis bei Kindern ist 1 mg pro KG Körpergewicht zweimal täglich – was etwa dem Doppelten vom dem entspricht, was Erwachsene im Allgemeinen einnehmen. Bei jüngeren Kindern, bei denen die Körperoberfläche ein vielleicht angemesseneres Berechnungsmaß für die Medikamentendosis ist als das Körpergewicht, mag das eine vernünftige Dosierung sein, Bei älteren Kindern könnte es aber durchaus sein, dass die höhere Dosen einnehmen, als sie benötigen.

Bei Kindern unter d4T-Therapie wird zunehmend von Lipodystrophie berichtet. Es könnte hilfreich sein, mit den verbesserten Assays, die es mittlerweile ermöglichen, die intrazellulären Triphosphat-Spiegel und die Metaboliten zu messen, die Pharmakokinetik bei Kindern im Detail nachzuvollziehen.

Literatur:

[1] Hanvanich M et al. Reduction of d4T dosage improves lipodystrophy without virologic failure. 2nd IAS Conf HIV Pathog Treat 2003 Jul 13-16; Abstract No. 749.

[2] Koegl C, Wolf E, Postel N et al. Low dose stavudine: as effective as standard dose but less side effects. European AIDS Conf 2003 Oct 25-29; 9:9.8/5 (Abstract 284).

[3] Delpierre C, Cuzin L, Alvarez M et al. Lowering stavudine dosages does not compromise anti-viral efficacy in HIV-infected patients. European AIDS Conf 2003 Oct 25-29; 9:9.4/2 (Abstract 262)

Quelle: HIV Treatment Bulletin - December 2003 / January 2004



Phase II Studie zur Behandlung des HIV-assoziierten Lipodystrophie-Syndoms vollständig rekrutiert

Theratechnologies hat am 11. Dezember bekannt gegeben, dass die Phase II-Studie zur Behandlung des HIV-assoziierten Lipodystrophie-Syndoms mit ThGRF vollständig rekrutiert hat. Die Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von ThGRF bei der Reduktion von viszeralen Lipohypertrophie untersuchen soll, hat im Mai 2003 begonnen. Die Ergebnisse werden am Ende des ersten Quartals 2004 erwartet.

Patienten mit einem HIV-assoziierten Lipodystrophie-Syndrom (HALS) sind anfällig für Diabetes mellitus Typ II und kürzlich veröffentlichte Daten haben gezeigt, dass das metabolische Syndrom mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen vergesellschaftet ist. Das HALS verursacht neben dem negativen Einfluss auf die Lebensqualität, weitere medizinische Probleme wie eine potenzielle Non-Adhärenz. Die Firma schätzt, dass etwa 250.000 Patienten weltweit Anzeichen eines HALS haben. Derzeit ist kein Medikament zur Behandlung dieser Erkrankung zugelassen.

Über die Studie

Die Studie ist doppelblind und placebokontrolliert. Sie findet an sieben Behandlungszentren in Kanada und den USA statt. Ursprünglich sollten bis zu 60 Patienten eingeschlossen werden. Sie sollten täglich zwei subkutane Injektionen mit 1 mg, 2 mg oder Placebo über einen Zeitraum von 12 Wochen erhalten. Gemessen wird die Reduktion der viszeralen Fettansammlung neben verschiedenen anderen Parametern wie Cholesterin, Insulinsensitivität, Zusammensetzung des Körpers und Marker des Knochenstoffwechsels.

Über ThGRF

ThGRF ist ein stabilisiertes Analogon des Wachstumsfaktor freisetzenden Faktors (GRF), der die Produktion und Sekretion von Wachstumsfaktor in einer spezifischen, physiologischen, kontrollierten und rhythmischen Weise induziert. Diese Eigenschaften machen ihn zu einem potenziellen Medikamentenkandidaten bei der Behandlung von alters- und obesitasbezogenen Erkrankungen, da diese Erkrankungen unter anderem durch eine signifikante Reduktion der Sekretion des Wachstumsfaktors charakterisiert sind.

Die bisher durchgeführten klinischen Studien an etwa 500 gesunden und kranken Freiwilligen haben ein Sicherheitsprofil ergeben, dass sich von dem der auf Wachstumsfaktoren basierenden Produkte unterscheidet. Darüber hinaus beginnt sich ein pharmakologisches Profil zu zeigen, welches zwei unterschiedliche Wirkmechanismen beinhaltet. Was die Substanz für zwei therapeutische Bereiche mit sehr attraktivem Marktpotenzial interessant erscheinen lässt.

- Aufgrund der positiven Effekte auf die Sekretion des anabolen Faktors IGF-1, könnte ThGRF eine therapeutische Wirkung bei kataboler Stoffwechsellage, die durch die verminderte Fähigkeit des Körpers Proteine zu synthetisieren, Muskelschwund und Kachexie gekennzeichnet ist, haben. Diese Stoffwechsellage führt häufig zum Verlust der Autonomie und zum Tod. Die Firma hat zwei Wirksamkeitsstudien bei mit chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen (COPD) und mit Rekonvaleszenz nach Hüftfrakturen assoziiertem Wasting durchgeführt.



Vorläufige Daten der COPD-Wasting-Studie zeigen, dass ThGRF bei Patienten, bei denen Muskelschwund prädiktiv für die Mortalität ist, einen klaren anabolen Effekt hat. Andere Ergebnisse zeigen eine Reduktion der Körperfettmasse, ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil und eine Reihe positiver Daten bei Funktionsmessungen. Die endgültige Datenanalyse wird derzeit durchgeführt und die Firma entwickelt gleichzeitig eine Strategie für das Zulassungsverfahren und eine klinische Studie an Patienten im Spätstadium des COPD-Wastings. Patienten nach Hüftfrakturen leiden an akutem und ausgeprägtem metabolischen Stress. In dieser Patientengruppe konnte ThGRF nicht zu einer Verbesserung der Wiederherstellung der Funktion beitragen.

- Das zweite therapeutische Feld bezieht sich auf die cholesterinsenkende Wirkung von ThGRF und den direkten lipolytischen Effekt des Wachstumshormons. Diese Wirkungen begründen das therapeutische Potenzial bei diversen metabolischen Störungen wie etwa dem HALS. Positive Daten bei dieser Indikation könnten das mögliche Einsatzfeld in Richtung einer Untersuchung von ThGRF zur Behandlung des metabolischen Syndroms (Syndrom X) ausweiten.

Über Theratechnologies

Theratechnologies ist eine kanadische Biotechnologie-Firma, die sich mit der Entdeckung und Entwicklung therapeutischer Produkte in den Bereichen Endokrinologie und Metabolismus beschäftigt. Die Firma hat und wird weiterhin ein Portfolio aus Peptiden zur Behandlung kataboler und metabolischer Störungen entwickeln ebenso wie Osteoporose und Diabetes mellitus Typ II. Darüber hinaus will Theratechnologies sein Peptid-Portfolio durch erprobte, patentrechtlich geschützte Technologien ausbauen. Die Substanzen befinden sich in sehr unterschiedlichen Stadien der Entwicklung. Die Tochterfirma Celmed BioSciences entwickelt zellbasierende Therapieansätze für die Behandlung hämatologischer, immunologischer und neurodegenerativer Erkrankungen.

Die Website von ist www.theratech.com.

Quelle: Pressemitteilung von THERATECHNOLOGIES INC vom 11. Dezember 2003