

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Unabhängiges
Informationsblatt



Gegründet von
H. Herxheimer, M. Schwab,
H.-W. Spier
Herausgeber
D. von Herrath, W. Thimme

Schriftleitung
D. von Herrath, W.-D. Ludwig,
W. Oelkers, J. Schuler, W. Thimme
Mitarbeiter
A. Michalsen, M. Döring

Jahrgang 38
Nr. 2
Berlin
Februar 2004

Enfuvirtid – der erste Fusionsinhibitor in der Therapie der HIV-Infektion

Zusammenfassung: Mit Enfuvirtid (T-20, Fuzeon®) ist seit Mai 2003 das erste Medikament aus der Gruppe der Fusionsinhibitoren für die Therapie der HIV-Infektion zugelassen worden. Der Einsatz von Enfuvirtid ist auf die Gruppe von HIV-Patienten beschränkt, bei denen eine Mehrfachresistenz gegen herkömmliche antiretrovirale Medikamente nachgewiesen ist. Die Ergebnisse zweier multizentrischer Phase-III-Studien bei Patienten mit einer derartigen „Multidrug-Resistance“ zeigen eine Überlegenheit von Enfuvirtid plus einer dem Resistenzprofil entsprechend optimierten, herkömmlichen antiretroviralen Therapie im Vergleich zum alleinigen optimierten Therapieregime. Da aber die Wirksamkeit dieses Hintergrundregimes auch entscheidenden Einfluß auf die Wirksamkeit von Enfuvirtid hat, sollte vor Beginn dieser Therapie eine Resistenztestung durchgeführt werden. Indikation und Einleitung einer Enfuvirtid-Therapie sollten, im Hinblick auf die unzureichend bekannten UAW und die hohen Kosten (20000 EUR/Jahr), nur von entsprechend versierten Ärzten bzw. Zentren durchgeführt werden.

Hintergrund: Der Fortschritt in der Therapie der HIV-Infektion seit 1996 ist auf den Einsatz von Kombinationen mehrerer Medikamente mit unterschiedlichen antiretroviralen Wirkprinzipien zurückzuführen. Die Kombinationsbehandlung besteht aus den Nukleosid/Nukleotid-Analoga (Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, NRTI), den Protease-Inhibitoren (PI) und den Non-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI). Diese Substanzen wirken innerhalb der befallenen Wirtszelle über eine Hemmung wichtiger Schlüsselenzyme für die Replikation des HIV (Reverse-Transkriptase und HIV-Protease). Inzwischen sind viele unterschiedliche Medikamente aus den jeweiligen Substanzklassen zur Therapie der HIV-Infektion zugelassen. In der Folge einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung (HAART = Highly Active Antiretroviral Therapy) ist unter idealen Bedingungen (Patient therapienaiv und compliant) zumeist eine wirksame und dauerhafte Kontrolle der HIV-Infektion zu erreichen, also die Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze und die damit verbundene Besserung des Immunstatus mit Anstieg der CD4+T-Lymphozyten. Darüber hinaus werden in dieser Situation einer antiretroviral kontrollierten HIV-Infektion kaum mehr HIV-assoziierte opportunistische Erkrankungen (z.B. CMV-Infektionen, Pneumocystis-carinii-Pneumonien, Toxoplasmose, Kryptosporidien-Infektionen) beobachtet (1-4). Weniger erfreulich stellt sich die Situation bei multipel antiretroviral vorbehandelten Patienten dar, bei denen sich (Kreuz-)Resistenzen gegenüber verschiedenen Medikamenten innerhalb der einzelnen Substanzklassen und die Selektion multiresistenter HIV-Stämme entwickeln konnten. Dieses Kollektiv umfaßt Patienten mit einer schon länger bestehenden HIV-Infektion (> 10 Jahre), die meist

Inhalt dieser Ausgabe

Enfuvirtid – der erste Fusionsinhibitor in der Therapie der HIV-Infektion	9
Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker und/oder ACE-Hemmer bei postinfarzieller Herzinsuffizienz. Die VALIANT-Studie	12
Ambulante elektrische Kardioversion	12
Nitroglycerin-Sensibilität von Brustschmerzen differenzialdiagnostisch nicht verwertbar	13
Fortsetzung der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms mit Letrozol nach 5 Jahren Tamoxifen	14
Wann kann man bei Prolaktinom-Patienten die dopaminerge Therapie mit Cabergolin (probeweise) beenden? Nur selten erektile Dysfunktion durch Betablocker? ...	15
Leserbrief	
Plasmapherese und andere Methoden zur Behandlung der Maculadegeneration?	16

Dosisangaben ohne Gewähr!

bereits vor Einführung der HAART antiretroviral behandelt worden waren, ferner Patienten mit Compliance-Problemen bezüglich einer regelmäßigen Einnahme der HAART oder Unverträglichkeiten bzw. Nebenwirkungen gegenüber einzelnen Substanzklassen. Zur Zeit noch selten und regional, in Zukunft jedoch an Bedeutung vermutlich zunehmend, ist das Problem der Primärinfektion mit einem bereits multiresistenten HIV-Stamm. Unter diesen Bedingungen wird, trotz der medikamentösen Vielfalt, rasch eine Situation erreicht, in der eine wirksame HAART nur nach Resistenztestung bzw. gar nicht mehr in befriedigender Weise zusammengestellt werden kann. Für diese Patienten ist Enfuvirtid geeignet, das erste Medikament aus der neuen Wirkstoffklasse der Fusionsinhibitoren, das im Mai 2003 auch in Deutschland für die Therapie der HIV-Infektion zugelassen wurde,

Virusaufnahme in die Wirtszelle und Fusionsinhibition:

Die Oberfläche des HIV-1 besteht aus einer zweischichtigen Lipidmembran, die aus der Wirtszelle stammt und mit viralen Glykoproteinen durchsetzt ist. Die Infektiosität des HIV beruht auf dem Vorhandensein des Glykoproteins gp160 (Envelope protein) bzw. seiner Untereinheiten, dem Oberflächenprotein gp120 und dem Transmembranprotein gp41, die als Trimere („Spikes“) vorliegen (5). Die Aufnahme (Entry) des HI-Virus in die Wirtszelle läßt sich nach derzeitiger Vorstellung in drei unterschiedliche, aber miteinander kooperierende Schritte unterteilen:

1. Attachment („Andocken“), 2. Ko-Rezeptor-Interaktionen und 3. Fusion („Verschmelzung“). Im ersten Schritt erfolgt eine Bindung des viralen Oberflächenproteins gp120 an den CD4-Rezeptor der Wirtszelle. Durch diese Bindung wird in einem zweiten Schritt eine Interaktion des gp120 mit Chemokin-Ko-Rezeptoren an der Oberfläche der Wirtszelle (CXCR4 und/oder CCR5) ermöglicht. Die Bindung von gp120 an den

Ms. B
1375