

Once Daily Therapy – Eine neue Option

Von M. BICKEL, A. HABERL, C. ROTTMANN, A. CARLEBACH, M. MOSCH und S. STASZEWSKI, Frankfurt

Durch die Einführung neuer Behandlungsmöglichkeiten mit den nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs, z. B. Efavirenz und Nevirapin) und der Tripel-NRTI-Therapie (nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) ist die Behandlung der HIV-1-Infektion in den letzten Jahren für Patienten und Ärzte deutlich einfacher geworden (STASZEWSKI et al. 1999 und 2001, KATLAMA et al. 1999). Durch diese neuen Therapieformen ist die Definition der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) deutlich erweitert worden. Die Einnahmehäufigkeit und die Pillenanzahl konnten so deutlich gesenkt werden. Nahrungs- und Flüssigkeitsrestriktionen fallen ganz weg, und auch die Wechselwirkungen mit oft notwendigen Begleitmedikamenten (Tuberkulostatika, Methadon, Betablocker, Antikonvulsiva etc.) stellen für die Behandlung keine Hindernisse mehr dar. Auch ist in Studien zur Vereinfachung der HAART deutlich geworden, dass die Lebensqualität, die Adhärenz und der Therapieerfolg von der Komplexität des Regimens stark abhängig sind.

Inwieweit eine einmal tägliche Einnahme der HIV-Therapie (EMT) einen weiteren Vorteil bedeutet, ist zur Zeit

noch unklar. Die bisherigen Erfahrungen sind nur gering und stammen meist nicht aus kontrollierten Studien. Durch die lange Halbwertszeit unterschiedlicher Substanzen bzw. durch gleichzeitige Gabe den Abbau hemmender Medikamente (z. B. Ritonavir) erscheint eine einmal täglich einzunehmende Therapie mittlerweile möglich zu sein. So wurde die einmal tägliche Therapie bereits im klinischen Alltag bei Patienten erfolgreich eingesetzt, bei denen aufgrund schwieriger Lebenssituationen keine andere Alternative sinnvoll erschien (z. B. als „direct observed therapy“ – DOT, bei drogenabhängigen Patienten) (STASZEWSKI et al. 2000).

Die Gruppe der NNRTIs hat im Vergleich zu den anderen Substanzklassen die längste Halbwertszeit und ist bereits mit sehr guten Erfolgen im breiten klinischen Einsatz – auch wenn im Falle von Nevirapin noch keine offizielle Zulassung für eine einmal tägliche Gabe vorliegt. Die bisher eingesetzten Proteasehemmer lassen sich fast alle durch die Zugabe von Ritonavir (in niedriger Dosierung, 200 mg) im Abbau hemmen, so dass die Halbwertszeit deutlich verlängert wird und ausreichend hohe Spiegel über 24 Stunden erreicht werden können (gilt nur bedingt

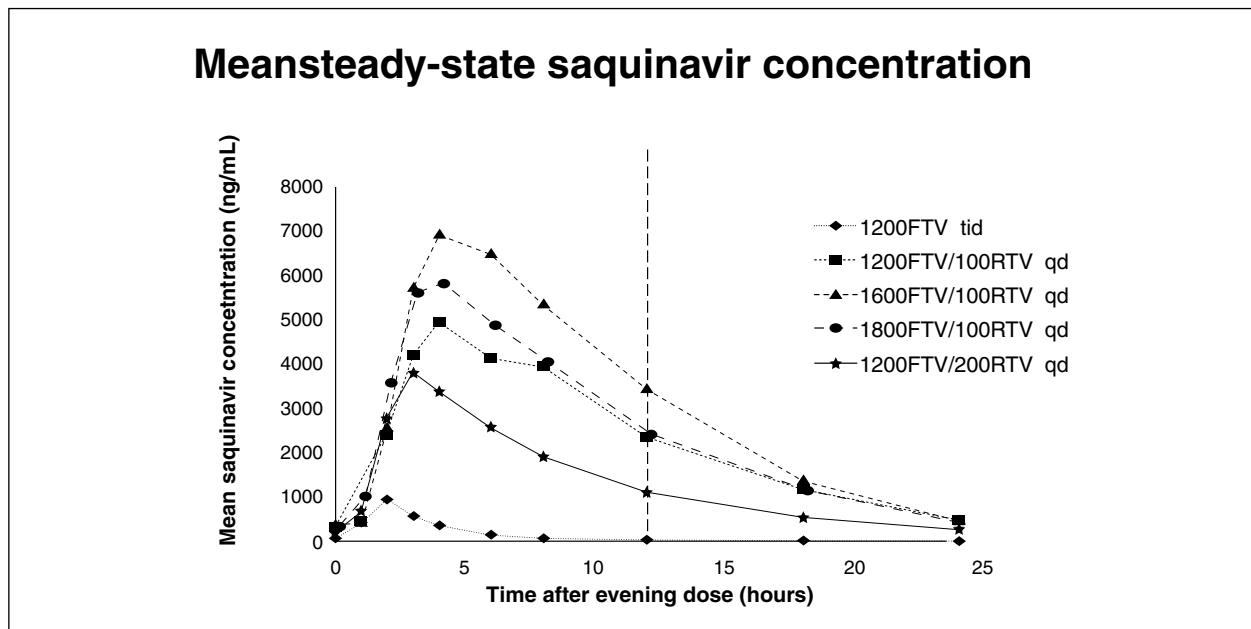


Abbildung 1: Mittlere Saquinavir-Konzentration bei einmal täglicher Gabe in Kombination mit Ritonavir bei HIV-negativen Individuen. Deutlich werden die Spiegel von Saquinavir bereits durch eine niedrige Dosis von Ritonavir (100 mg/qd) angehoben, dieser Effekt konnte aber nicht durch eine Erhöhung der Ritonavir (200 mg/qd) verstärkt werden. Im Gegenteil kommt es dadurch zu einer Abnahme der Saquinavir-Spiegel bei gleicher Saquinavir-Konzentration. (modifiziert nach SAAG et al. 1999).

RTV, Ritonavir; FTV, Fortovase = Saquinavir; tid, dreimal täglich; qd, einmal täglich

Once Daily Therapy

Tabelle 1: Substanzen, die für eine einmal tägliche Therapie in naher Zukunft in Frage kommen bzw. bereits dafür zugelassen sind. Quellen: Produktmonografie (zugelassene Substanzen), Sicherheitsdaten aus präklinischen Studien (nicht zugelassene Substanzen) und aus Pilotstudien

Substanz	Tagesdosis (mg)	Halbwertszeit (Stunden)	für qd zugelassen
Efavirenz	600, qd	40–55	ja
Didanosine	250–400, qd	1.5 ± 0.4	ja
Tenofovir	300, qd	16.6 ± 3.04	ja
Lamivudine	300, bid	5–7	beantragt
Nevirapine	400, bid	25–30	beantragt
Abacavir	600, bid	1.45 ± 0.32	in Studien
Stavudine (slow release)	80–100, qd	1.6 *	in Studien
Saquinavir/ Ritonavir	1600/200, bid	6.8 (4.6–10.2)	in Studien
BMS 284 756	400, qd	7.7	in Studien
GW 433 908/Ritonavir*	700/200, qd	8	in Studien

bid, zweimal täglich; qd, einmal täglich

* gleiche Halbwertszeit wie Stavudine, aber durch die Slow release Formulierung kontinuierliche Freisetzung

für Nelfinavir). Eine Ausnahme ist BMS 284 756 (Atazanavir), da dieser PI auch ohne Zugabe von Ritonavir eine ausreichend lange Halbwertszeit hat, die eine EMT möglich machen könnte.

Zur Zeit wird Atazanavir noch in Studien getestet. Ein Vorteil der PIs und NNRTIs gegenüber den NRTIs liegt in der Möglichkeit der im klinischen Alltag leicht durchführbaren pharmakokinetischen Spiegelmessung. So kann bei nicht ausreichend hohen Medikamentenspiegeln die Dosis angepasst werden. Eine EMT konnte aus einer Kombination von 2 NRTIs und 1 NNRTI bzw. 2 NRTIs und 1–2 PIs bestehen. Eine Kombination aus PIs und NNRTIs sollte aufgrund der gegenseitigen pharmakokinetischen Wechselwirkung mit Vorbehalt eingesetzt werden. Mit der Zulassung von Tenofovir steht nun ein neben Didanosine ein zweiter zur EMT zugelassener NRTI zur Verfügung. Weitere bereits zugelassene NRTIs werden momentan in klinischen Studien auf die Möglichkeit der EMT überprüft (Lamivudin und Abacavir). Auch neue galenische Formulierungen z.B. für Stavudin (in einer „slow release“ Formulierung) werden bereits getestet, wobei hier die Dosis von 80 mg auf 100 mg erhöht worden ist. In Kürze kann auch mit einer einmal täglichen Triple-NRTI-Therapie gerechnet werden.

Probleme der EMT könnten sein, dass durch die Erhöhung der Einzeldosis und der Spitzenspiegel die Häufigkeit und die Schwere von unerwünschten Wirkungen höher als bei einer zweimal täglichen Einnahme sein könnte. Die Vorteile wären einfache Therapien, die sich auch zur DOT eignen würden und weniger stark in den Tagesablauf der Patienten eingreifen werden.

Literatur

- BRUNO R, REGAZZI MB, CIAPPINA V, VILLANI P, SACCHI P, MONTAGNA M, PANEBIANCO R, FILICE G. Comparison of the plasma pharmacokinetics of lamivudine during twice and once daily administration in patients with HIV. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40(9): 695–700
- CLARKE SM, MULCAHY FM, TJIA J, REYNOLDS HE, GIBBONS SE, BARRY MG, BACK DJ. The pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51(3): 213–7
- KATLAMA C et al. The Atlantic study: A randomized open-label study comparing zwo Protease Inhibitor (PI)-sparing antiretroviral strategies versus a standart PI-containing regimen. 6th CROI 1999; Abstract 18
- KILBY JM, SFAKIANOS G, GIZZI N, SIEMON-HRYCZYK P, EHRENSING E, OO C, BUSS N, SAAG MS. Safety and pharmacokinetics of once-daily regimens of soft-gel capsule saquinavir plus minidose ritonavir in human immunodeficiency virus-negative adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(10): 2672–8
- KRAVCIK S. Pharmacology and clinical experience with saquinavir. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2(2): 303–15
- MOLE L, SCHMIDGALL D, HOLODNIY M. A pilot trial of indinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once-daily four-drug regimen for HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27(3): 260–5
- PARENTI JJ, VERDON R, BAZIN C. Once-daily regimen may increase drug holidays. *J Infect Dis* 2001; 183(10)
- SAAG et al. ICAAC 1999
- STASZEWSKI S, HABERL A, CARLEBACH A, ROTTMANN C, MILLER V, GUTE P. A simple, once-daily dosing regimen for treating HIV-1 infection in intravenous drug users. *HIV Med* 2000; 1(3): 162–3
- STASZEWSKI S, KEISER P, MONTANER J, RAFFI E, GATHE J, BROTA V, HICKS C, HAMMER SM, COOPER D, JOHNSON M, TORTELL S, CUTRELL A, THORBORN D, ISAACS R, HETHERINGTON S, STEEL H, SPREEN W. CNAAB3005 International Study Team. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001; 285(9): 1155–63
- STASZEWSKI S, MORALES-RAMIREZ J, TASHIMA KT, RACHLIS A, SKIEST D, STANFORD J, STRYKER R, JOHNSON P, LABRIOLA DF, FARINA D, MANION DJ, RUIZ NM. Study 006 Team. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999; 341(25): 1865–73
- VAN HEESWIJK RP, VELDAMP AI, MULDER JW, MEENHORST PL, LANGE JM, BEIJNEN JH, HOETELMANS RM. Once-daily dosing of saquinavir and low-dose ritonavir in HIV-1-infected individuals: a pharmacokinetic pilot study. *AIDS* 2000; 14(9): 103–10