

# DER ARZNEIMITTELBRIEF

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

**Zusammenfassung:** Mit Enfuvirtid (T-20, Fuzeon<sup>®</sup>) 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 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 CD4- und Chemokin-Ko-Rezeptor führt zu einer Konformationsänderung von gp120 und gp41, wodurch der letzte Schritt, die Fusion des Virus mit der Wirtszelle, eingeleitet wird. Die eigentliche Fusion wird durch gp41 vermittelt. Die molekulare Sequenz von gp41 enthält sogenannte „Hapted-repeat“-Regionen (HR-1 und HR-2), die das Eindringen des Virus durch die Wirtsmembran vermitteln. Für eine erfolgreiche Fusion bedarf es allerdings einer Stabilisierung der molekularen Struktur der HR-1-Region durch die Anlagerung der HR-2-Region (6-12). Der Fusionsinhibitor Enfuvirtid greift in diesen letzten Schritt, die Anlagerung von HR-2 an HR-1, ein. Das synthetisch hergestellte Peptid Enfuvirtid ähnelt dabei in seiner molekularen Struktur einem Segment der HR-2-Region, so daß eine Bindung dieses Peptids an die HR-1-Region kompetitiv die Anlagerung der HR-2-Region inhibiert und so die Fusion des Virus mit der Wirtszelle blockiert (13, 14).

**Klinische Wirksamkeit:** Nach ersten erfolgsversprechenden Ergebnissen aus Phase-I/II-Studien erfolgte die Zulassung von Enfuvirtid bereits nach Veröffentlichung der 24-Wochen-Daten von zwei auf insgesamt 48 Wochen angelegten Phase-III-Studien (TORO 1 und TORO 2) im Mai 2003 (15, 16). Im Enfuvirtid-Arm wurden Patienten mit Enfuvirtid (zweimal 90 mg s.c./d) plus einem optimierten Hintergrundregime bestehend aus 3-5 antiretroviralen Medikamenten behandelt. Im Kontrollarm erfolgte die Behandlung lediglich mit einem optimierten Hintergrundregime bestehend aus 3-5 antiretroviralen Medikamenten. Die Randomisation in beide Therapiearme erfolgte im Verhältnis 2:1. Beide Studien wurden multizentrisch und im Design nahezu identisch durchgeführt, TORO 1 in Nord- und Südamerika, TORO 2 in Europa und Australien. Die Einschlußkriterien umfaßten Patienten mit einer HIV-1-Infektion, bei denen eine Vortherapie mit NRTI, NNRTI und PI über 6 (TORO 1) bzw. 3 Monate (TORO 2) versagt hatte und bei denen zumindest gegen ein Medikament aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen eine Resistenz bestand. Im Median waren die Patienten mit 12

Medikamenten über einen Zeitraum von 7 Jahren vorbehandelt. Ferner war eine Viruslast von mindestens 5000 Kopien/ml Plasma gefordert. Die antiretrovirale Hintergrundregime wurden nach geno- und phänotypischer Resistenztestung zusammengestellt. Dabei zeigte sich bei ca. 65% der eingeschlossenen Patienten lediglich noch eine antiretrovirale Aktivität bei 0-2 der getesteten Medikamente und bei ca. 35% bei 3-4 Medikamenten. Bezüglich der „Base-line“-Charakteristika beider Therapiearme (Alter, Geschlecht, Rasse, HIV-Viruslast [im Mittel 50000 Kopien/ml Plasma], T-Helferzellen [im Mittel 100 Zellen/mm<sup>3</sup>], AIDS-definierende Erkrankungen und Sensitivitäts-Score bei der Resistenztestung) erfolgte eine ausgeglichene Randomisation. Beobachtet wurde das virale Ansprechen bzw. Therapieversagen. In beiden Studien (TORO 1 und 2) waren zum Zeitpunkt der Analyse (Intention-to-treat) nach 24 Wochen noch insgesamt 661 Patienten in den Enfuvirtid- und 334 Patienten in den Kontrollarm eingeschlossen. Die Auswertung nach 24 Wochen zeigte in beiden Studien einen signifikanten Vorteil der mit Enfuvirtid behandelten Patienten hinsichtlich der gewählten Beobachtungsparameter (Abfall der HIV-Viruslast und Anstieg der CD4+-Zellzahlen) im Vergleich zur Kontroll-Gruppe. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Die zuletzt im Juli 2003 bei der 2. IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment in Paris vorgestellten 48-Wochen-Daten bestätigten die Verbesserung der virologischen und immunologischen Marker bei den mit Enfuvirtid behandelten Patienten (17). Die Subgruppenanalysen zeigten, daß die Häufigkeit und die Zeit bis zum Auftreten eines virologischen Therapieversagens in Korrelation zur Wirksamkeit des Hintergrundregimes und der CD4-Zellzahl zu Therapiebeginn standen. Patienten mit  $\geq 2$  aktiven Medikamenten im Hintergrundregime und einer CD4-Zellzahl von  $\geq 100/\text{mm}^3$  profitierten signifikant häufiger von einer Behandlung mit Enfuvirtid. Ferner gaben die mit Enfuvirtid behandelten Patienten eine signifikante Verbesserung ihrer Lebensqualität an.

**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW):** Die häufigste UAW von Enfuvirtid waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Sie traten bei 98% (!) der behandelten Patienten auf. Es wurden lokale Schmerzen und Juckreiz, Verhärtungen, Knoten- und Zystenbildung, Erytheme und Ekchymosen beschrieben. Gelegentlich war eine medikamentöse oder lokale Behandlung dieser UAW erforderlich. Nur selten war eine stationäre Behandlung nötig. Die meisten lokalen Reaktionen wurden während der ersten Woche der Behandlung beobachtet; sie verschlimmerten sich nicht im Verlauf der Behandlung. Die Abbruchrate wegen Reaktionen an der Injektionsstelle betrug 4,4% nach 48 Wochen. Signifikant häufiger wurden in den Enfuvirtid-Gruppen Pneumonien und Eosinophilie beobachtet. Die Ursachen dafür sind unklar, müssen aber dringend geklärt werden. Ansonsten fand sich kein Unterschied im Profil der UAW bei den mit Enfuvirtid plus einem optimierten Hintergrundregime behandelten Patienten im Vergleich zu den Patienten, die mit dem optimierten Hintergrundregime allein behandelt wurden (15-17). Die Beobachtungszeit ist allerdings noch viel zu kurz.

**Pharmakologie:** Enfuvirtid ist ein aus 36 Aminosäuren synthetisch hergestelltes Peptid mit einem Molekulargewicht von 4492. Die Herstellung eines so großen Peptids ist äußerst komplex und erfordert nach den Angaben des Herstellers insgesamt 106 Arbeitsschritte. Enfuvirtid ist das bisher einzige antiretrovirale Medikament, das seine Wirkung nicht intra- sondern extrazellulär entfaltet. Seine Wirksamkeit beruht auf einer Blockade der Fusion des HIV mit der Wirtszelle. Nach s.c.

Verabreichung von 90 mg Enfuvirtid beträgt die absolute Bioverfügbarkeit  $84,3 \pm 15,5\%$ . Es ist zu 92% an Plasmaproteine, hauptsächlich an Albumin, gebunden und interagiert in *In-vitro*-Studien nicht mit anderen, an Plasmaproteine gebundenen Medikamenten. Der Metabolismus ist nicht hinreichend geklärt. Es wird vermutet, daß Enfuvirtid bei seinem Abbau in einzelne Aminosäuren zerlegt wird. Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt  $3,2 \pm 0,42$  Stunden. Untersuchungen zum Ausscheidungsweg wurden bei Menschen bisher nicht durchgeführt. Nach den bisher vorliegenden Daten ließ sich keine Kumulation von Enfuvirtid bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz erkennen. Unterschiede bei der Anwendung im Hinblick auf Geschlecht, Alter, Körpergewicht oder Rasse bestehen nach derzeitigen Erkenntnissen nicht (18-21). Enfuvirtid wurde in der Standarddosierung von max. zweimal 90 mg/d auch bei pädiatrischen Patienten (6-16 Jahre) eingesetzt (22). Die präklinischen Daten zur Genotoxizität oder Kanzerogenität beim Menschen ließen bisher keine besonderen Gefährdungen erkennen.

**Resistenzentwicklung:** Enfuvirtid hemmt die HIV-Fusion mit der Membran der Zielzelle durch eine kompetitive Bindung an die HR-1-Region am N-Terminus von gp41. In *In-vitro*-Experimenten ließ sich eine Resistenz gegenüber Enfuvirtid bei Auftreten von Mutationen an Position 36, 37 und 38 in der HR-1-Region nachweisen. Diese Befunde konnten in Phase-II-Studien bestätigt werden. Alle Patienten mit Therapieversagen unter Enfuvirtid hatten Mutationen in den Positionen 36-45 der HR-1-Region. Durch Mutationen in der HR-1-Region bedingte, primär resistente Virusstämme werden allerdings nur selten nachgewiesen. Untersuchungen deuten darauf hin, daß Mutationen in der HR-1-Region von gp41 mit einer verminderten Replikationsfähigkeit des Virus einhergehen (23-25). Enfuvirtid scheint mit seinem neuartigen Wirkmechanismus und seiner Peptidstruktur keine metabolischen Interaktionen oder Kreuzresistenzen mit den herkömmlichen antiretroviralen Medikamenten zu haben. Somit können die Medikamente aus den Klassen der NRTI, NNRTI und PI mit Enfuvirtid kombiniert werden, ohne daß Dosierungen angepaßt werden müssen oder Kreuzresistenzen zu befürchten wären. Ein wirksames Hintergrundregime ist allerdings von entscheidender Bedeutung, da eine Monotherapie mit Enfuvirtid sehr rasch zu Resistenzen und damit zum Wirkverlust führt, wie in Phase-I-Studien gezeigt wurde (26).

**Bewertung und Ausblick:** Nach einem Beobachtungszeitraum von 48 Wochen konnte in den sehr sorgfältig durchgeführten TORO-1- und TORO-2-Studien die Wirksamkeit von Enfuvirtid bei Patienten, die bisher als „austherapiert“ galten, gezeigt werden. Deshalb ist die sehr rasche Zulassung nach Veröffentlichung der 24-Wochen-Daten zu begrüßen. Die Indikation zur Behandlung mit Enfuvirtid ist beschränkt auf Patienten mit Therapieversagen als Folge von Resistenzen bzw. mit Unverträglichkeit gegenüber herkömmlichen antiretroviralen Medikamenten. Dabei sollten die Resistenzen zumindest gegenüber jeweils einem Medikament aus der Gruppe der NRTI, NNRTI und PI unbedingt vor Beginn einer Therapie mit Enfuvirtid nachgewiesen sein. Diese Forderung ist wichtig, da die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung mit Enfuvirtid nur in Kenntnis der Resistenzlage der herkömmlichen antiretroviralen Medikamente getroffen werden kann. Zudem kann nur auf der Grundlage der Resistenztestung ein wirksames antiretrovirales Hintergrundregime zusammengestellt werden. Die Gesamtkosten für ein derartiges Vorgehen setzen sich zusammen aus der Resistenztestung (ca. 400 EUR; wird von vielen Kassen noch nicht ersetzt), dem optimierten konventionellen Therapieregime (ca. 10000 EUR/Jahr) und aus der Enfuvirtid-Behandlung in Höhe von ca. 20000 EUR/Jahr. Es handelt

sich also um ein Behandlungsverfahren für die sogenannte Erste Welt. Die weitere Ausbreitung der Epidemie kann dadurch nicht verhindert werden. Sie entscheidet sich mit der Zahl der Erstinfektionen in Afrika und Osteuropa und der Möglichkeit zu erschwinglicher Therapie in den betroffenen Ländern.

Ein Hauptproblem bei der Behandlung der HIV-Infektion ist die Compliance der Patienten. Vergegenwärtigt man sich, daß Enfuvirtid immerhin zweimal pro Tag s.c. verabreicht werden muß und bei über 95% der Patienten mehr oder weniger unangenehme Lokalreaktionen und andere UAW verursacht, so sind bei dieser prinzipiell lebenslangen Therapie Probleme mit der Compliance zu erwarten. Deshalb sollte die Entscheidung über den Einsatz von Enfuvirtid streng individualisiert und von Ärzten bzw. Zentren getroffen werden, die umfangreiche Erfahrungen mit der Behandlung von HIV-Patienten haben. Es bleibt abzuwarten, ob bei einer erfolgreichen Behandlung mit Enfuvirtid in Kombination mit einem optimierten Hintergrundregime (Viruslast 50 Kopien/ml Plasma und signifikantem Anstieg der CD4-Zellzahlen) die Möglichkeit einer "Deeskalation" besteht, wie sie bereits im Rahmen konventioneller antiretroviraler Therapien erprobt wird. Darüber hinaus läßt sich, im Hinblick auf den Mechanismus der Fusionsinhibition, über eine Indikation für Enfuvirtid im Rahmen der HIV-Postexpositionsprophylaxe spekulieren. Die Grundlagen der Fusions- und Entryinhibition bzw. die therapeutischen Eingriffsmöglichkeiten in dieses System werden an vielen Stellen intensiv untersucht. So werden bereits weitere Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, wie z.B. einer Interaktion mit dem CD4- oder Chemokin-Rezeptor, in Phase-I/II-Studien getestet (27). Relativ weit fortgeschritten ist die Entwicklung eines zweiten Fusionsinhibitors auf der Basis eines Peptids (T-1249), der sich ebenfalls an die HR2-Region anlagert und der nach bisherigen Erkenntnissen auch bei Resistenz gegen Enfuvirtid noch wirksam ist. Zudem soll T-1249 nur einmal täglich s.c. zu applizieren sein (28, 29). Mit der Entwicklung neuer Fusions- bzw. Entry-Inhibitoren könnten Kombinationsbehandlungen mit noch besserem Wirkspektrum und langsamerer Resistenzentwicklung, mit der Möglichkeit zur Dosisreduktion und selteneren und geringeren UAW möglich werden.

## Literatur

1. Domingo, P., et al.: AIDS [1998, 12, 529.](#)
2. Hogg, R.S., et al.: JAMA [1998, 279, 450.](#)
3. Li, T. S., et al.: Lancet [1998, 351, 1682.](#)
4. Report of the NIH Panel To Define Principles of Therapy of HIV Infection. Ann. Intern. Med. [1998, 128, 1057.](#)
5. Earl, P.L., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA [1990, 87, 648.](#)
6. Lasky, L.A., et al: Cell [1987, 50, 975.](#)
7. Kowalski, M., et al.: Science [1987, 237, 1351.](#)
8. Dragic, T., et al.: Nature [1996, 381, 667.](#)
9. Deng, H., et al.: Nature [1996, 381, 661.](#)
10. Choe, H., et al.: Cell [1996, 85, 1135.](#)
11. Gallaher, W.R., et al.: AIDS Res. Hum. Retroviruses [1989, 5, 431.](#)
12. Chen, C.H., et al.: J. Virol. [1995, 69, 3771.](#)
13. Wild, C., et al.: AIDS Res. Hum. Retroviruses [1993, 9, 1051.](#)

14. Kilby, J.M., et al.: Nat. Med. [1998, 4, 1302.](#)
15. Lalezari, J.P., et al. (TORO 1 = T-20 vs. **Optimized Regimen Only** study 1): N. Engl. J. Med. [2003, 348, 2175.](#)
16. Lazzarin, A., et al. (TORO 2 = T-20 vs. **Optimized Regimen Only** study 2): N. Engl. J. Med. [2003, 348, 2186.](#)
17. 2. IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment: Update for Roche Affiliates, Paris, France, 2003.
18. Kilby, J.M., et al.: AIDS Res. Hum. Retroviruses [2002, 18, 685.](#)
19. Zhang, X., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. [2002, 72, 10.](#)
20. Study Ro D01034-2201-Cotler, S.; Final Study Report-No. 29-9800: 2002.
21. Study T20-502-Lalezari, J.; Final Study Report-NP16221/T20-502: 2002.
22. Church, J.A., et al.: Pediatr. Infect. Dis. J. [2002, 21, 653.](#)
23. Rimsky, L.T., et al.: J. Virol. [1998, 72, 986.](#)
24. Derdeyn, C.A., et al.: J. Virol. [2000, 74, 8358.](#)
25. Lu, J., et al.: Antivir. Ther. 2002, **7**, S74.
26. Wei, X., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. [2002, 46, 1896.](#)
27. Kilby, J.M., und Eron, J.J.: N. Engl. J. Med. [2003, 348, 2228.](#)
28. Greenberg, M., et al.: Antivir. Ther. 2002, **7**, S140.
29. Miralles, G., et al.: In: Programs and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, February 2003. Alexandria, Va.: Foundation for Retrovirology and Human Health, 2003, 63. Abstract.

**20**  
**Tabelle 1**  
**Vergleich der Ergebnisse von TORO 1 und TORO 2 nach 24 Wochen (15, 16)**

Senkung der Viruslast bzw. Anstieg der CD4+-Zellen	TORO 1 Enfuvirtid- vs. Kontroll- Gruppe (n = 491)	TORO 2 Enfuvirtid- vs. Kontroll- Gruppe (n = 504)
HIV-1-RNA (log <sub>10</sub> Kopien/ml)	-1,696 vs. -0,764 Differenz: 0,933 (p < 0,001)	-1,429 vs. -0,648 Differenz: 0,781 (p < 0,001)
Um ≥ 1,0 log <sub>10</sub> Kopien/ml (% Patienten)	51,8% vs. 29,1% (p < 0,001)	42,7% vs. 20,7% (p < 0,001)
Auf < 400 Kopien/ml (% Patienten)	31,7% vs. 16,4% (p < 0,001)	28,4% vs. 13,6% (p < 0,001)
Auf < 50 Kopien/ml (% Patienten)	19,6% vs. 7,3% (p < 0,001)	12,2% vs. 5,3% (p = 0,01)
Anstieg CD4+-Zellen (Zellen/mm <sup>3</sup> )	76,2 vs. 32,1 (p < 0,001)	65,5 vs. 38,0 (p = 0,02)