

Proteasehemmer in der HIV-Therapie



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Inhaltsverzeichnis

■	Therapie mit Proteaseinhibitoren: Einführung	14
1.1.	Literatur	16
■	Virologische Grundlagen der Wirkung von Proteaseinhibitoren	17
2.1.	Einleitung.....	17
2.2.	Wozu hat HIV eine Protease? Was ist ihre Aufgabe?.....	17
2.3.	Wie ist die HIV-Protease aufgebaut?.....	17
2.4.	Wo und wann spaltet die HIV-Protease?.....	19
2.5.	Wie kann die Funktion der HIV-Protease gehemmt werden?	20
2.6.	Welche Mechanismen führen zur Resistenz gegen Proteaseinhibitoren?	20
2.7.	Literatur	21
■	Indinavir (Crixivan®)	23
3.1.	Physikochemische Eigenschaften	23
3.2.	Pharmakologie.....	23
3.3.	Dosierung.....	24
3.4.	Wirksamkeit.....	24
3.5.	Substanzspezifische Nebenwirkungen	25
3.6.	Wechselwirkungen.....	26
3.7.	Bewertung	26
3.8.	Literatur	26
■	Saquinavir (Invirase®/Fortovase®/Invirase 500®)	28
4.1.	Klinische Wirksamkeit	28
4.2.	Pharmakokinetik	29
4.3.	Wirksamkeit.....	29
4.4.	Dosierung.....	29
4.5.	Resistenzen/Kreuzresistenzen	30
4.6.	Nebenwirkungen.....	30
4.7.	Wechselwirkungen.....	30
4.8.	Bewertung.....	33
4.9.	Literatur	33
■	Ritonavir (Norvir®)	35
5.1.	Physikochemische Eigenschaften	35
5.2.	Pharmakologie.....	35
5.3.	Wirkung	36
5.4.	Substanzspezifische Nebenwirkungen	36
5.5.	Resistenz.....	37
5.6.	Dosierung.....	37
5.7.	Substanzspezifische Wechselwirkungen	37
5.8.	Wertung	38
5.9.	Literatur	38
■	Nelfinavir (Viracept®)	39
6.1.	Klinische Wirksamkeit	39
6.2.	Pharmakokinetik	39

6.3.	Dosierung.....	40
6.4.	Wirkung.....	40
6.5.	Resistenzen.....	40
6.6.	Nebenwirkungen.....	40
6.7.	Wechselwirkungen.....	40
6.8.	Bewertung.....	42
6.9.	Literatur.....	42

Lopinavir (Kaletra®) 45

7.1.	Pharmakologie.....	45
7.2.	Klinische Wirksamkeit.....	45
7.2.1.	Anwendung bei Erwachsenen.....	45
7.2.2.	Anwendung bei Kindern.....	46
7.3.	Pharmakokinetik.....	47
7.4.	Dosierung.....	47
7.5.	Nebenwirkungen.....	48
7.6.	Wechselwirkungen.....	48
7.7.	Resistenzen.....	50
7.8.	Bewertung.....	50
7.9.	Literatur.....	51

Fosamprenavir (Telzir®) und Amprenavir (Agenerase®) 53

8.1.	Physikochemische Eigenschaften.....	53
8.2.	Pharmakologie.....	53
8.3.	Dosierung.....	55
8.4.	Wirksamkeit.....	55
8.4.1.	Klinische Studien bei therapie-naiven Patienten.....	55
8.4.2.	Klinische Studie bei Therapie-erfahrenen Patienten.....	57
8.5.	Substanzspezifische Nebenwirkungen.....	58
8.6.	Wechselwirkungen.....	59
8.7.	Bewertung.....	59
8.8.	Literatur.....	60

Atazanavir (Reyataz®) 61

9.1.	Physikochemische Eigenschaften.....	61
9.2.	Pharmakologie.....	61
9.3.	Wirkung.....	62
9.4.	Dosierung.....	63
9.5.	Nebenwirkungen.....	63
9.6.	Substanzspezifische Wechselwirkungen.....	64
9.7.	Wertung.....	65
9.8.	Literatur.....	65

Tipranavir (Aptivus®) 67

10.1.	Physikochemische Eigenschaften.....	67
10.2.	Pharmakologie.....	67
10.3.	Wirkung.....	67
10.4.	Resistenzen.....	68
10.5.	Klinische Wirksamkeit.....	68
10.6.	Dosierung.....	69

10.7.	Nebenwirkungen.....	69
10.8.	Substanzspezifische Wechselwirkungen	70
10.9.	Wertung	71
10.10.	Literatur	71
■	TMC 114 (Darunavir)	72
11.1.	Wirkung	72
11.2.	Klinische Wirksamkeit	72
11.3.	Pharmakokinetik	72
11.4.	Dosierung.....	72
11.5.	Medikamenteninteraktionen Proteaseinhibitoren	72
11.6.	Resistenzen	73
11.7.	Nebenwirkungen.....	73
11.8.	Wechselwirkungen	73
11.9.	Bewertung	73
11.10.	Literatur	73
■	Substanzen in der Entwicklung und Ausblick	75
12.1.	Breacanavir (BCV).....	75
12.1.1.	Bisher verfügbare Daten.....	76
12.1.2.	Bewertung	77
12.1.3.	AG-001859.....	78
12.1.4.	Bisher verfügbare Daten.....	78
12.1.5.	Bewertung	78
12.2.	SM-309515.....	78
12.2.1.	Bisher verfügbare Daten.....	78
12.2.2.	Bewertung	79
12.3.	Ausblick für Neue PI	79
12.4.	Literatur	80
■	Resistenzentwicklung und Resistenzprofil von Proteaseinhibitoren (PI)	81
13.1.	Natürliche Variabilität von HIV	81
13.2.	Resistenzentwicklung gegen frühe PI und virale Fitness	81
13.3.	Neuartige PI.....	82
13.4.	Das Boostern - Pharmakokinetik als Potenzmittel	83
13.5.	PI-Resistenz im Gag-Pol-Vorläuferprotein	84
13.6.	Kreuzresistenz.....	85
13.7.	Selektive Resistenzprofile, Hypersuszeptibilität und Resensitivierung	86
13.8.	Zusammenfassung	87
13.9.	Literatur	87
■	Pharmakologie und Therapeutisches Drug Monitoring	89
14.1.	Pharmakologie	89
14.1.1.	Cytochrom P450	89
14.1.2.	p-Glykoprotein	90
14.1.3.	Ritonavir-boost.....	91
14.1.4.	Pharmakokinetische Parameter von Proteaseinhibitoren	91
14.1.5.	Interaktionen von PI mit NNRTI und NRTI.....	92
14.1.6.	Interaktionen bei der Kombination von PI.....	93
14.1.7.	Interaktionen von PI mit Begleitmedikamenten	94

14.2.	Therapeutisches Drug Monitoring	96
14.3.	Literatur	97
■	Gruppenspezifische Nebenwirkungen von Proteaseinhibitoren	99
15.1.	Gerinnungsstörung	99
15.2.	Hyperlipidämie	99
15.3.	Glukosestoffwechsel	100
15.4.	Hypertonie	100
15.5.	Lipohypertrophie	101
15.6.	Literatur	102
■	Proteaseinhibitoren bei Kindern	104
16.1.	Epidemiologie der HIV1-Erkrankung bei Kindern	104
16.2.	Aufgaben der Kinderärzte im Rahmen der HIV1-Infektion	104
16.3.	Einsatz von Proteaseinhibitoren in der Kinderheilkunde	104
16.3.1.	Einsatz von Proteaseinhibitoren bei HIV1-exponierten Kindern	104
16.3.2.	Einsatz von Proteaseinhibitoren bei HIV1-positiven Kindern	105
16.3.2.1.	Stadieneinteilung der kindlichen HIV1-Infektion	105
16.3.2.2.	Indikation zur antiretroviralen Therapie bei HIV1-positiven Kindern	106
16.3.2.3.	Empfehlungen zur Initialtherapie von HIV1-positiven Kindern	108
16.3.2.4.	Therapieziele, Therapieversagen und Sekundärtherapie von HIV1-positiven Kindern	109
16.3.2.5.	Probleme bei der antiretroviralen Therapie bei HIV1-positiven Kindern	109
16.3.2.6.	Spezielle Probleme bei der Therapie mit Proteaseinhibitoren bei Kindern	113
16.4.	Literatur	113
■	Proteaseinhibitoren in der Schwangerschaft	115
17.1.	Schwangerschaftsrisiken	115
17.2.	Frühgeburtlichkeit	117
17.3.	Hyperglykämie	117
17.4.	Fehlbildungen	117
17.5.	Proteaseinhibitoren in der Schwangerschaft: einzelne Substanzen	119
17.5.1.	Amprénavir, APV (Agenerase®)	119
17.5.2.	Atazanavir, ATV (Reyataz®)	119
17.5.3.	Fosamprenavir, FPV (Telzir®)	120
17.5.4.	Indinavir, IDV (Crixivan®)	120
17.5.5.	Lopinavir/Ritonavir, LPV/r (Kaletra®)	120
17.5.6.	Nelfinavir, NFV (Viracept®)	120
17.5.7.	Ritonavir, RTV (Norvir®)	120
17.5.8.	Saquinavir, SQV-SGC und SQV-HGC (Fortovase® und Invirase®)	120
17.5.9.	Tipranavir, TPV (Aptivus®)	121
17.6.	Literatur	121
■	Abkürzungsverzeichnis	122
■	Index	124