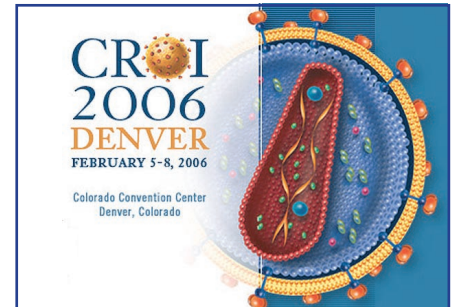


13<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 5.-8. Februar 2006 in Denver

# Neue Substanzklassen im Aufwind

Die 13. CROI hatte einiges zu bieten. Wie immer wurden viele neuartige Substanzen und neue Erkenntnisse zu bekannten Regimen vorgestellt. Bei den neuen Medikamenten gelang den Integrasehemmern der Durchbruch. Das größte Interesse galt jedoch den Therapiepausen, schließlich lag der Abbruch der SMART-Studie erst wenige Wochen zurück. Neu waren in diesem Jahr die Schwerpunkte Prävention, Kinder und das Thema Therapie in Entwicklungsländern. Die zahlreichen Kooperationen amerikanischer und afrikanischer Universitäten haben Früchte getragen. Zum ersten Mal wurden auf der CROI auch Studien aus Afrika vorgestellt.



Hauptthema bei der Eröffnung der 13. CROI war die Prävention. Die HIV-Pandemie hat ihren Höhepunkt noch nicht erreicht. Auf weltweit 3 Millionen AIDS-Tote pro Jahr kommen 5 Millionen Neuinfektionen. Insbesondere dort, wo Armut und Diskriminierung herrscht, breitet sich HIV weiterhin aus. Und dies gilt nicht nur für Entwicklungsländer, sondern auch für die westliche Welt. „Es ist eben überall schwer, bei Sex und Drogen rational zu bleiben“, meinte James Curran, Atlanta, und forderte neue Präventionsstrategien<sup>(14)</sup>.

## Prävention geht neue Wege

Bei der Prävention gibt es auch einige neue Ansätze. In den USA beispielsweise plädiert das Center for Disease Control (CDC) für den HIV-Test unabhängig vom Risiko. „Jeder sollte einen HIV-Status kennen“, meinte Myron Cohen, Chapel Hill<sup>(54)</sup>. Erste Gespräche mit der FDA über die OTC-Zulassung eines Speicheltests laufen. Die Spezifität des Tests, der in den USA bereits in großem Umfang

eingesetzt wird, liegt bei 99,6%. Jüngste Berichte über gehäufte falsch positive Testergebnisse konnte Bernard Brenson von der CDC in Atlanta auf interne Probleme in drei Zentren zurückführen (<sup>34LB</sup>Brenson B et al.). Weitere Strategien, die geprüft werden sollen, sind die Behandlung der primären Infektion zur Transmissions-Prävention sowie die Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) mit Tenofovir. In früheren Tierexperimenten konnte TDF die Infektionsrate senken, die infizierten Tiere entwickelten jedoch rasch Resistenzen (<sup>609</sup>Johnson J et al.).

## Besser ist die Kombination TDF/FTC

In einer Untersuchung trat bei sechs Rhesus-Affen unter TDF/FTC in „therapeutischer“ Dosierung trotz 14-maliger rektaler Exposition keine HIV-Infektion auf. In der Kontrollgruppe reichten dagegen im Schnitt bereits zwei Expositionen, um die Affen zu infizieren. „Ob sich dies Affenmodell auf den Menschen übertragen lässt, muss allerdings erst noch bewiesen werden“, betonte Walid Heneine, CDC Atlanta (<sup>32LB</sup>Garcia-Lerma J et al.).

Vielzahl innovativer Ansätze. Im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit standen die beiden Integrasehemmern MK-0518 und GS-9137 sowie der Entry-Inhibitor TNX-355. Unter der Merck-Substanz MK-0518, die zweimal täglich gegeben wird, erreichten in einer Phase-II-Studie 67% von 132 stark vorbehandelten Patienten (VL 4,7 bzw. 4,8 log, 30% ohne weitere aktive Substanz) nach acht Wochen eine Viruslast <50 Kopien/ml im Vergleich zu 8% in der Placebo-Gruppe (Abb. 1).

Die häufigsten Nebenwirkungen (>5%) waren Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen Flush, Juckreiz sowie Reizung der Injektionsstelle (<sup>159LB</sup>Grinszteijn B et al.). Der Integrase-Hemmer GS-9137 führte in verschiedenen Dosierungen über 10 Tage zu einem Abfall der VL um bis zu -2log. Die Gilead-Substanz kann mit 100 mg Ritonavir geboostert einmal täglich gegeben werden (<sup>160LB</sup>DeJesus E et al.).

Der Entry-Inhibitor TNX-355 ist ein monoklonaler Antikörper, der bei CCR5- und CXCR4-tropen sowie dualen HIV-Viren wirkt. Er führte in einer Phase-II-Studie an 82 Patienten über 24 Wochen zu einer Senkung der Viruslast um bis zu -1,4log (<sup>158LE</sup>Duensing T et al.).

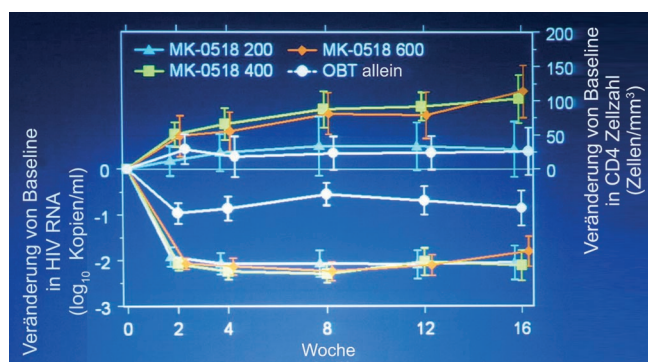


Abb. 1: Virologische und immunologische Wirksamkeit des Integrasehemmers MK-0518 in einer Phase-II-Studie an stark vorbehandelten Patienten

## Beeindruckend: Integrase-Hemmer MK-0518

Neue Substanzen waren wie immer ein ganz wichtiges Thema der CROI. Dazu gab es vielversprechende klinische Daten sowie eine

## Vicriviroc: Optimale Dosis gesucht!

Die Vicriviroc-Studie an Therapie-naiven Patienten war Ende letzten Jahres wegen einer schlechteren virologischen Wirksamkeit gestoppt worden. In der Untersuchung hatten die Patienten zunächst 14 Tage Monotherapie und anschließend entweder ZDV/3TC/Vicriviroc oder ZDV/3TC/EFV erhalten.

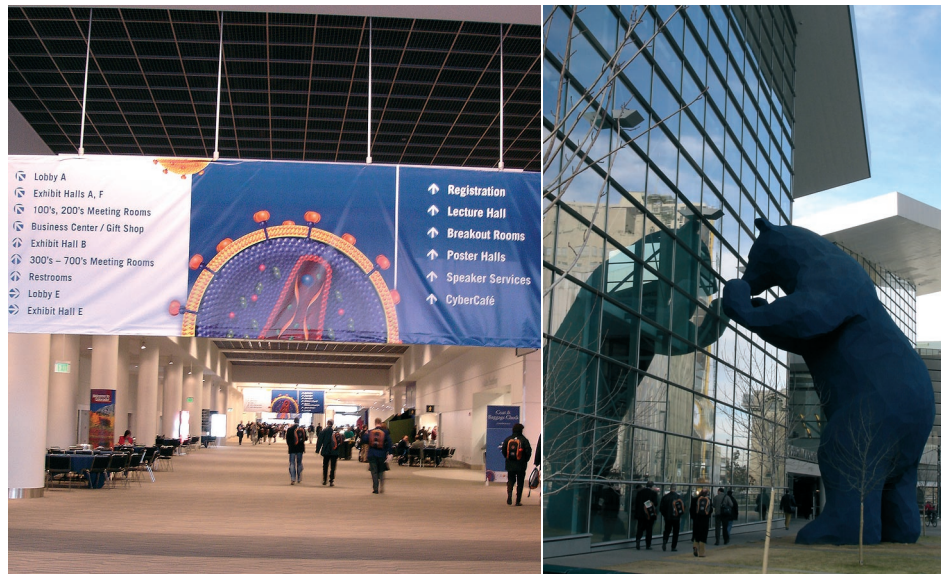
32 Wochen später war die Viruslast unter Vicriviroc 25 mg bei 13/23, unter 50 mg bei 9/22 und unter 75 mg bei 4/23 auf >50 Kopien/ml gestiegen (<sup>161LB</sup>Greaves W et al.). Dies schlechte Ergebnis sei, so war in der Diskussion zu hören, möglicherweise auf eine zu niedrige Dosierung oder auf die lange Monotherapie-Phase zurückzuführen. Ein Tropismus-Shift war jedenfalls nicht zu beobachten und die Verträglichkeit war gut. Schering-Plough will deshalb nach Worten von Wayne Greaves, Kenilworth, die Entwicklung von Vicriviroc weiter fortsetzen, allerdings soll erst nochmals nach der optimalen Dosierung gesucht werden.



**Wayne Greaves von Schering-Plough: „Wir werden Vicriviroc auch bei Therapie-naïven Patienten weiter entwickeln.“**

**TMC-125 und TMC-114**

Zu den beiden Tibotec-Substanzen TMC-125 und TMC-114 wurden erste Resistenzdaten vorgestellt. TMC-125 wirkt auch bei NNRTI-Resistenz. 800 mg TMC-125 BID führte bei 79 stark vorbehandelten Patienten ohne NNRTI-Mutation zu einem Abfall der Viruslast um -1,82log, bei einer NNRTI-Mutation um -1,65log, bei zwei NNRTI-Mutationen um -1,00log, aber bei drei und mehr Mutationen allerdings nur um -0,66log (<sup>154Vingerhoets et al.</sup>). Zum Proteasehemmer TMC-114 wurden erste Resistenz-Daten aus den POWER-Studien vorgestellt. Diese Patienten hatten im Schnitt 8 PI-Mutationen und TMC-114 war unabhängig von der Anzahl der Mutationen besser als der Vergleichs-PI. Lagen bei Therapiebeginn die Mutationen V32I, I47V sowie I54M vor, war der Abfall der Viruslast



**Kongresszentrum Denver**

in Woche 24 geringer ausgeprägt, jedoch immer noch höher als in der Kontrollgruppe. Patienten, die zunächst auf TMC-114 ansprachen, dann aber resistent wurden, hatten die Mutationen V32I, L33F, I47V und I54L und L89V. Die Isolate der versagenden Patienten waren auf Tipranavir empfindlich (<sup>157De Meyer S et al.</sup>).

**Innovative Ansätze**

In der Session zu den neuen Medikamenten wurde eine Vielzahl spannender Substanzen vorgestellt. Gegen NRTI-resistente Viren wurden das Nukleotid-Analogon GS9148 (<sup>45Cihlar T et al.</sup>) und das Tymidin-Analogon DOT (1-β-D Dioxolan) (<sup>46Lennerstrand J et al.</sup>) sowie als neues Wirkprinzip ein NcRTI (Nucleotid-competing reverse transcriptase inhibitor) (<sup>47Ehteshami M et al.</sup>) entwickelt. Die Nachfolger von Enfuvirtide TR-290999 und TR-291144 könnten die einmal wöchentliche Applikation ermöglichen (<sup>48Delmedico M et al.</sup>). Eine japanische Entwicklung sind die oralen CXCR4-Antagonisten KRH-3955 und KRH-3140 (<sup>49LBTanaka Y et al.</sup>). UK-201884 ist ein von Pfizer entwickelter neuartiger Hüllen-Maturationshemmer (<sup>50LBlair W et al.</sup>). Erste klinische Daten gab es zu PA-457, einem oralen Maturationshemmer mit einer Halbwertszeit von 63 Stunden, der die Spaltung von CA-SP1 verhindert. Bei 10 HIV-Infizierten führte 200 mg PA-457 über 10 Tage zu einem Abfall der Viruslast um -1,05log (<sup>52Smith P et al.</sup>).

**Herzinfarktrisiko unter HAART**

Die Diskussion um das kardiovaskuläre Risiko unter HAART geht weiter. In der DAD-Studie sind im Lauf von sieben Jahren bei 23.400 HIV-Infizierten mittlerweile 345 Herzinfarkte (3,65/1.000 Personenjahre) beobachtet worden. Die schlechte Nachricht: Die Einnahme von PIs über längere Zeit erhöht das Infarktrisiko von 1,53 auf 6,01/1.000 Patientenjahre, wobei eine PI-induzierte Dyslipidämie eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Die gute Nachricht: Die jährliche Infarktrate ist trotz zunehmender Therapiedauer gleich geblieben. „Vermutlich weil immer weniger rauchen“, meinte Nina Friis-Moller, Kopenhagen (<sup>144Friis-Moller et al.</sup>).

Bei der Messung der Intima-Media-Dicke der Karotis, die als zuverlässiger Surrogatparameter für die Atherosklerose gilt, waren in einer kleinen, aber gut kontrollierten Studie die PIs ebenfalls als Risikofaktor für Progression identifiziert worden, allerdings war der Effekt ausgesprochen gering.

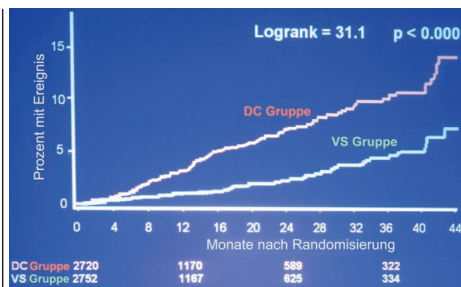
**Therapiepausen am Ende?**

Therapiepausen haben verschiedene Ziele. Bei der primären Infektion ging es darum, die körpereigene Kontrolle der Immunabwehr zu verbessern, bei der Salvage hoffte man auf ein besseres Ansprechen auf die Medikamente durch Reversion des Virus zum Wildtyp. Beide Strategien hatten in klinischen Studien keinen überzeugenden Effekt und wer-

den derzeit nicht propagiert. Strukturierte Therapieunterbrechungen bei der chronisch stabilen Infektion sollten in erster Linie unerwünschten Wirkungen der Therapie verringern und die Lebensqualität verbessern. Doch auch dies Konzept hat nun einen schweren Rückschlag erlitten. Mitte Januar war überraschenderweise die SMART-Studie aufgrund einer höheren Progressionsrate im STI-Arm abgebrochen worden. Die Session 23 „New Insights and Treatment Strategies“ wurde deshalb mit Spannung erwartet. In der Sitzung wurden insgesamt sechs Studien mit drei unterschiedlichen Ansätzen präsentiert. In ACTG 5170 wurde nur abgesetzt und anschließend kontrolliert. In Staccato, Trivacan und SMART waren die Pausen CD4-gesteuert und in Window und einer italienischen Studie wurde zyklisch therapiert.

### CD4-gesteuerte Pausen

In Staccato wurde bei CD4 >350/µl abgesetzt und bei <350/µl wieder therapiert. Dies Vorgehen hatte außer einer erhöhten Rate an Soor und Thrombozytopenien keine ernste Folgen (<sup>102</sup> und <sup>622b</sup>Ananworanich J et al.). In SMART (<sup>106LB</sup>EI-Sadr W et al.) und Trivacan (<sup>105LB</sup>Danel C et al.) wurde ebenfalls bei >350/µl abgesetzt, jedoch erst bei <250/µl wieder behandelt. Beide Studien wurden abgebrochen, da der STI-Arm signifikant schlechter abgeschnitten hat. In Trivacan war es die erhöhte „gravierende Morbidität“ (17,6 vs 6,7/100 Patientenjahren), die laut Christine Danel, Abidjan, in erster Linie auf bakterielle Infektionen zurückging. In SMART war es die „HIV-bedingte klinische Progression und Mortalität“ (3,1 vs 1,5/100 Patientenjahren, p<0,0001), die nach einer mittleren Beobachtungszeit von 10 Monaten zum Abbruch geführt hatte. An dieser größten klinischen HIV-Studie überhaupt hatten weltweit 5.472 Patienten (CD4 598/µl, CD4-Nadir 253/µl, sechs Jahre HAART, 70% VL <400 Kopien/ml, 24% AIDS) teilgenommen. Das Risiko einer Verschlechterung war bereits im ersten Jahr der Studie angestiegen (Abb. 2). Im weiteren Verlauf der Studie verdoppelte sich dann das Risiko für den Endpunkt Tod und verzehnfachte sich für den Endpunkt gravierende Progression. Gleichzeitig hatte auch das Risiko für Leber-assoziierte, renale und kardiovaskuläre Komplika-



**Abb. 2: SMART-Studie: CD4-gesteuerte Therapiepausen erhöhen das Risiko der Krankheitsprogression**

tionen zugenommen. Prädiktoren für ein schlechteres Abschneiden konnten trotz aller Bemühungen bislang nicht identifiziert werden. SMART scheint somit momentan mehr Fragen aufzuwerfen als zu beantworten.

### Zyklische Therapie

In der italienischen Studie (n=273) wurden die Patienten entweder kontinuierlich oder on-off im Rhythmus von 1-1, 2-2 und dann im jeweils 3-monatigen Wechsel behandelt. Dies Schema führte innerhalb von 48 nicht zu einer erhöhten Rate an klinischen Ereignissen, allerdings stieg das Risiko von Resistenzmutationen um 30% (<sup>103</sup>Palmisano L et al.). In der französischen Studie Window ANRS-106 (n=403) wurde im monatlichen Wechsel therapiert. Dabei wurde ebenfalls keine signifikante Progression der HIV-Erkrankung und auch kein Anstieg der Resistenzen beobachtet. Die Patienten verloren jedoch im Lauf der 96 Wochen 155 Zellen/µl (<sup>104</sup>Marchou B et al.).

### „Pause“ bei hohem Nadir

Am wenigsten problematisch scheint eine Pause bei Patienten mit frühem Therapiebeginn zu sein. In ACTG 5170 wurde die HAART bei 167 Patienten (CD4 833/µl, CD4-Nadir 436/µl, HAART seit 4 Jahren) abgesetzt. Die CD4-Zahl fiel in den ersten acht Wochen um 198/µl und dann um 1,7/µl pro Woche. Die mittlere Dauer bis zur Wiederaufnahme der Therapie (CD4 < 200/l oder Progression) betrug 96 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt hatten 17 <250 Zellen/µl und 46 hatten die Therapie wieder begonnen. Bei 5/136 war die Erkrankung progredient. Einziger Prädiktor hierfür war der CD4-Nadir, der mit >400/µl höher war als in den anderen vorgestellten Studien (<sup>101</sup>Skiest et al.).

Ein nach heutigen Gesichtspunkten früher Therapiebeginn scheint auch den klinischen Verlauf und die Verträglichkeit der Medikation zu fördern. Eine Analyse der HOPS-Kohorte (n>7.800), zeigte bei Patienten mit >350 Zellen/µl vor Therapiebeginn im Vergleich mit einem Nadir <200 Zellen/µl nicht nur ein geringeres Risiko einer Progression, sondern auch ein signifikant geringeres Risiko für Komplikationen wie Lipoatrophie, Polyneuropathie und Niereninsuffizienz (<sup>796</sup>Lichtenstein K et al.).

### Atazanavir: ungeboostert vs. geboostert

Atazanavir scheint bei Therapie-naiven Patienten geboostert als auch ungeboostert zu wirken. In einer Studie an 200 fortgeschrittenen Patienten (CD4 235/µl, 46% CD4<200/µl, 50% VL >-100.000 K/ml) erreichten nach 48 Wochen 75% der Patienten unter 300/100 mg ATV/r und 79% unter 400 mg ATV eine VL <50 K/ml und die CD4-Zellen waren um 189 bzw 224/µl gestiegen (<sup>107LB</sup>Malan N et al.). ATV/r als Monotherapie wurde in einer kleinen Pilotstudie getestet. Bei 31/34 Patienten, die vorher mindestens 48 Wochen auf dem ersten PI-Regime voll supprimiert waren, lag die Viruslast auch nach 194 Tagen in Blut und Sperma unter der Nachweisgrenze. Bei 3/34 kam es zum virologischen Versagen. PI-Mutationen waren in keinem Fall nachweisbar, 2/3 Patienten hatten allerdings auch keine messbaren ATV-Plasmaspiegel. Beim dritten Patienten mit relevanten Plasmaspiegeln fiel die Viruslast unter der Monotherapie wieder <50 Kopien/ml (<sup>108LB</sup>Swindells S et al.).

Dr. Ramona Volkert:

### Mein Fazit für die Praxis

- CD4-gesteuerte Pausen in einem Fenster zwischen 250 und 350 CD4-Zellen/µl verdoppeln das Risiko von Progression und Komplikationen, ohne die Toxizität der ART zu vermindern
- Wiederholte Therapieunterbrechungen führen zu einem stetigen Verlust von CD4-Zellen
- Der größte Anstieg der Viruslast bzw. Verlust an CD4-Zellen passiert in den ersten acht Wochen
- Bei einem CD4-Nadir >400/µl scheint ein Aussetzen der Therapie über längere Zeit möglich
- Beim Absetzen funktionelle Monotherapien vermeiden