

## INTERVIEW



Prof.  
Bernd  
Salzberger,  
Regensburg

### Auch in Deutschland laufen viele Studien mit neuen Medikamenten an

*Eines der Highlights der CROI 2005 war der neue Proteasehemmer TMC-114. Wie schätzen Sie die Potenz dieser Substanz ein?*

**Prof. Salzberger:** TMC-114 ist der stärkste Proteasehemmer, der für die Salvage-Therapie bisher vorgestellt wurde. Eine so ausgeprägte Senkung der Viruslast innerhalb von 24 Wochen bei diesem Kollektiv habe ich vorher noch nicht gesehen. Und wie die amerikanischen Kollegen munkeln, hält die starke Wirkung auch weiter an.

*Wie steht es mit der Verträglichkeit?*

**Prof. Salzberger:** Bislang ist nichts Negatives bekannt. Die Substanz scheint gut vertragen zu werden.

*Wann werden Studien mit TMC-114 in Deutschland beginnen?*

**Prof. Salzberger:** Die ersten Studien laufen auch in Deutschland schon, bis zur Zulassung werden aber sicher noch 12-18 Monate vergehen.

*Welche anderen Möglichkeiten der Salvage sehen Sie in absehbarer Zukunft?*

**Prof. Salzberger:** Da gibt es mehrere Optionen. Als nächstes Salvage Medikament wird zunächst Tipranavir eingeführt. In Deutschland und weltweit laufen Studien mit den neuen NNRTIs und CCR5-Antagonisten.

*Was raten Sie den Ärzten bei versagenden Patienten mit wenig Optionen?*

**Prof. Salzberger:** Diese Patienten sollten – wenn möglich – solange nicht neu eingestellt werden, bis zwei aktive Substanzen zur Verfügung stehen. Es hat sich gezeigt, dass es wenig Sinn macht, T-20 oder eine andere neue Substanz als funktionelle Monotherapie zu geben, da sich schnell Resistenzen bilden. Und auf der anderen Seite haben wir gesehen, dass T-20 zusätzlich zu einer neuen



## Viel spannende Zukunftsmusik – CROI 2005

*Im Mittelpunkt der 12th CROI standen wie immer neue Medikamente und Therapieansätze. Noch nie war die Pipeline so voll von neuen Ideen und Molekülen. Dagegen gab es zu den derzeit gebräuchlichen Therapiestrategien nur wenig Neues. Lediglich bei der MTCT deutet sich ein Umdenken an. Somit blieb viel Platz für Resistenzen, die Therapie bei Kindern und natürlich last, but not least den „New York Case“.*

Das Highlight bei den neuen Medikamenten war ganz klar der Proteasehemmer TMC 114/r. In einer Phase-IIb-Studie an 497 stark vorbehandelten Patienten (Viruslast 4,6 log, CD4-Zahl 141/μl) führte TMC 114/r zu einer Senkung der Viruslast um -1,85 log im Vergleich zu -0,27 log unter optimierter Therapie. Sollte die Entwicklung reibungslos weitergehen, könnte der Proteasehemmer in rund zwei Jahren zur Verfügung stehen (#164LB). Erfolgversprechend ist auch der neue NNRTI TMC278, der in einer Dosisfindungsstudie die Viruslast bei Therapie-naiven Patienten um -1,2 log vermindert hat (#160).

### Noch in den Kinderschuhen

Der erste Reifungsinhibitor, der die Bildung des Hüllenproteins p24 blockiert, sowie der erste Integrase-Inhibitor stecken dagegen noch in den Kinderschuhen. In beiden Fällen konnte allerdings schon der Nutzen des Wirkprinzips bei Therapie-naiven Patienten nachgewiesen werden (#159, #161). Mifepriston, ein spezifischer Hemmer der Glukokortikoid-Rezeptoren, konnte im Tiermodell die HIV-Replikation vermindern (#158). Außerdem wurden zwei neuartige NRTI vorgestellt. Das Tibotec Compound-1 inhibiert die Nukleotid-Bindung und KMMP05 blockiert das Enzym RnaseH, das einzelne in doppelte DNA-Stränge überführt (#156, #157).

### CCR5-Antagonisten ante portas

Den CCR5-Antagonisten war eine ganze Sitzung gewidmet.

Derzeit befinden sich mehrere Substanzen in der Entwicklung, von denen drei etwa gleich weit sind. Die Entry-Inhibitoren verhindern die Bindung von HIV an die CD4-Zelle, indem sie den dafür notwendigen

CCR5-Rezeptor blockieren. Das hat den Vorteil, dass CCR5-Antagonisten bei NRTI-, NNRTI- und PI-resistenten Viren voll wirksam sind, aber den Nachteil, dass es unter der Therapie einen Shift zu CXCR4-tropen Viren gibt (#56-59). Unter dem CXCR4-Antagonisten AMD3100 wurde ein entsprechender Shift zu CCR5-tropen Viren beobachtet (#545).

Die Lösung dieses Problems könnte die Kombination beider Rezeptor-Antagonisten darstellen, das deuten zumindest erste in vitro-Daten an (#543).

### Was passiert unter der 50 Kopien/ml-Grenze?

Bei 80% der Patienten mit einer Viruslast <50 Kopien/ml sind mit entsprechend empfindlichen Methoden Viren nachweisbar. In der Abbott-Studie 863 war selbst nach 110 Wochen bei acht von 10 Patienten eine die geringgradige Virämie nachweisbar und zwar unter LPV/r und NFV gleich häufig. Unabhängiger Prädiktor war lediglich die Höhe der Viruslast vor Therapie (#163). Eine solche geringe Virämie ebenso wie vereinzelte Blips <200 Kopien/ml sind phylogenetischen Untersuchungen von F. Siciliano, Baltimore, zufolge nicht Ausdruck einer aktiven Replikation in den CD4-Zellen oder gar einer beginnenden Resistenz. Die Viren stammen vielmehr aus Reservoirs, die über lange Zeit stabil sind (#179).

### Neues zur Resistenz

Wenn sich Resistenzen entwickeln, findet man laut F. Clavel, Paris, zunächst eine Mischpopulation, bei der Minor- und Major-Varianten je nach medikamentösem Selektionsdruck ständig wechseln. Neue Varianten entstehen dabei überwiegend durch Rekombination in Zellen, die mit zwei

HIV-Varianten infiziert sind. Im Proteasebereich können selbst minimale Genveränderungen die räumliche Konfiguration verändern und dadurch die Empfindlichkeit stark einschränken. Der genotypische Resistenztest könne deshalb, so Clavel, ein Nicht-Ansprechen viel besser vorher-sagen als den Therapieerfolg (#180).

Dies ist möglicherwei-se auch der Grund für das unerwartete Ergebnis der detaillierten Resistenzanalyse der RESIST-Studien, in denen Tipranavir gegen eine optimierte Therapie geprüft wurde. Es zeigte sich nämlich, dass alle Patienten besser auf Tipranavir ansprechen unabhängig von der Anzahl der Mutationen und unabhängig von den vier primären Resistenzmutationen 30, 82, 84, und 90 (#104).

## Transmission und Superinfektion

Superinfektionen scheinen – so eine Studie an Prostituierten in Nairobi – in etwa gleich häufig vorzukommen wie Neuinfektionen. Dabei können gleich „starke“ HIV-Stämme über Jahre hinweg nebeneinander bestehen oder aber ein Stamm gewinnt

die Oberhand (#66). Bei der Transmission spielt die replikative Kapazität eine große Rolle und da resistente Varianten meist weniger fit als Wildtyp sind, werden sie auch selten übertragen (#31b). Ausnahmen bestätigen die Regel, das zeigt der „New York Case“, bei dem ein multiresistentes Virus mit einer replikativen Kapazität von über 130% übertragen wurde (#973b). Auch Übertragungen vom Affen auf den Menschen scheinen häufiger vorzukommen als bisher angenommen. In Kamerun wurden kürzlich zwei neue Verwandte des HIV identifiziert, nämlich HTLV-3 und -4 (#155LB).

## WHO überdenkt MTCT-Leitlinien

Die einmalige Gabe von Nevirapin im Rahmen der MTCT führt wie neue, empfindlichere Resistenztests ergaben, bei jeder zweiten Frau zur Entwicklung einer K103N (#100, #102). Die zusätzliche Gabe von ZDV/3TC von der 32. SSW bis 3 Tage



Eingang zum Hynes Convention Center

postpartal könnte dies verhindern und senkt gleichzeitig die Transmissionsrate auf <5% (#72LB).

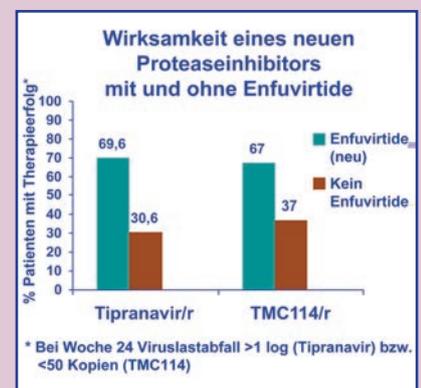
## Nur Patienten mit akuter Infektion profitieren

Die Therapie der Primärinfektion war auf 12<sup>th</sup> CROI nur ein kleines Randthema. In einer Studie des amerikanischen AIEDRP-Netzwerkes profitierten lediglich Patienten in der akuten Phase der Infektion (<zwei Wochen) von der 12-wöchigen Therapie (#568). Auf jeden Fall sollten Patienten mit Primärinfektion jedoch engmaschig kontrolliert werden. >

Substanz, den Therapieerfolg deutlich erhöht das gilt auch für Tipranavir wie TMC114.

*Gab es wichtige Neuigkeiten zu den derzeit gängigen Substanzen bzw. Regimen?*

**Prof. Salzberger:** Nein, im wesentlichen wurden die bekannten Ergebnisse der Langzeitwirksamkeit der verschiedenen Regimes bestätigt, so z.B. in der grossen INITIO-Studie, an der ja auch viele deutsche Zentren teilgenommen haben, die gute Langzeitwirksamkeit von Efavirenz in der Kombination mit zwei Nuks.



## Kommentar Politische Aspekte

Schon beim Lesen des Programms fiel auf, dass die CROI politisch nicht mehr so abstinent ist wie früher.

Neu auf der CROI waren auch Themen wie „Behavioral Changes“ und „Mental Health and Substance abuse“. Die zunehmende Sorglosigkeit beim Sex, abzulesen an der steigenden Zahl von Geschlechtskrankheiten, hat die amerikanische HIV-Elite auf den Plan gerufen. Der „New York Case“ ist deshalb viel mehr als eine interessante Kasuistik. Er ist der Realität gewordene Alptraum von Experten und Gesundheitsbehörden. Er unterstreicht die Notwendigkeit neuer Ansätze bei der Prävention und Therapie. Und dazu braucht man Geld. A. Fauci vom NIH, Bethesda, betonte in diesem Zusammenhang, dass es kein „cut“ der Budgets gegeben habe, doch leider sei die Steigerung so gering ausgefallen, dass durch Inflation usw. unter dem Strich weniger für die Forschung übrig bleibt als früher. ■

## Hoffnung in Afrika

Die HIV-Pandemie war erstmals nicht nur Eröffnungsthema (diesmal ohne Medien-wirksame Prominenz), sondern es gab auch zahlreiche gute wissenschaftliche Beiträge zu Epidemiologie und Therapie aus der dritten Welt – offenbar das Ergebnis der Zusammenarbeit lokaler Zentren mit hochrangigen amerikanischen oder europäischen Institutionen. Große Beachtung fand beispielsweise die ugandische DART-Studie, in der 56% der Patienten unter ZDV/3TC/TDF innerhalb von 24 Wochen eine Viruslast <50 Kopien/ml erreichten (#22).

Generell scheint der Zugang zur antiretroviralen Therapie in Afrika besser geworden zu sein. „Allein in den letzten sechs Monaten hat sich die Zahl der Behandelten verdoppelt“, erklärte Jim Kim von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Genf und nannte als Hauptgrund die klare Formulierung des Ziels („3 by 5“) und die pragmatischere Vorgehensweise. Die meisten Länder hätten ihr Ziel schon fast erreicht bzw. große Fortschritte gemacht, lediglich in Südafrika, Nigeria und Indien bewegt sich laut Kim noch nicht genug.

Derzeit erhalten in Afrika rund 700.000 Menschen eine HAART, das sind etwa 12% der 5,8 Millionen therapiebedürftigen Menschen. Von Entwarnung kann daher nicht die Rede sein. So ist der Rückgang der HIV-Inzidenz in Uganda nicht Folge des besseren Zugangs zur Therapie, sondern des Überwiegens von AIDS-Todesfälle und weniger Neuinfektionen (#27LB). Das neue Motto für die dritte Welt wartet schon im Hintergrund. Es lautet „free by five“ – freie Medikamente ab 2005.

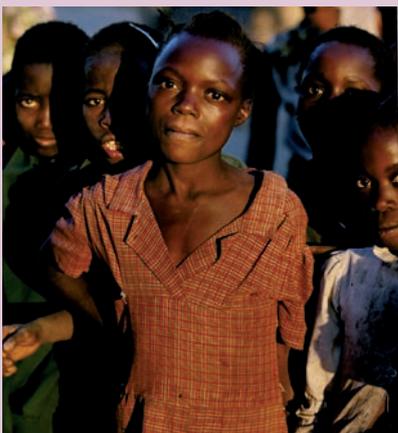


Foto: BMS

In der italienischen PRIMO-Kohorte wurde bei 36% (27/75) der Patienten eine klinische bzw. immunologische Verschlechterung beobachtet (#571).

### Langzeitnebenwirkungen vorbeugen

Für die Lipoatrophie sind nach Worten von Peter Reiss, Amsterdam, in erst Linie Thyminanaloga verantwortlich, allein oder in Kombination mit einem Proteasehemmer (#65). Diese Substanzen sollten deshalb nach Meinung von Reiss in der Firstline-Therapie vermieden werden bzw. es sollte bei Lipoatrophie umgestellt werden. Nach einem solchen Switch führten Tenofovir und Abacavir in einer direkten Vergleichsstudie gleichermaßen zu einem Anstieg des peripheren Fettes um knapp 400 g (bis zu 15%) innerhalb von 48 Wochen. Im Hinblick auf die Verträglichkeit war Tenofovir etwas besser. Abacavir musste häufiger wegen Nebenwirkungen (6% vs. 2%) abgesetzt werden (#44LB).

Die Auswirkungen der metabolischen Störungen sind weniger augenfällig, aber nicht weniger ernst. Die HAART erhöht das Herz-

infarkt-Risiko der jüngsten Analyse der D:A:D-Studie zufolge um 26% pro Jahr. Kardiovaskuläre Prävention ist somit wichtig. Man sollte allerdings, so Wafaa El-Sadr, New York, nicht nur die Lipide im Auge behalten, sondern auch eine Hypertonie behandeln bzw. eine Raucherentwöhnung anbieten (#42). Fischöl ist dabei keine Option. Die Omega-3-Fettsäuren senken zwar die Triglyceride um rund 25%, haben aber einen relevanten Einfluss auf das Cholesterin (#39).

### Neue Optionen bei HIV/HBV-Koinfektion

Zur Therapie der HIV/HBV-Koinfektion gibt es zwei neue Optionen. Tenofovir 300 mg OD war laut den 48-Wochen-Daten der ACTG-Studie 5127 bei behandelten HIV/HBV-Infizierten genauso wirksam und ebenso gut verträglich wie Adefovir 10 mg OD (#124). Entecavir, ein selektiver HBV-Polymerase-Inhibitor, hatte in einer Phase-II-Studie bei HIV/HBV-Infizierten mit Lamivudin-resistentem HBV zu einer signifikanten Reduktion der HBV-Viruslast geführt. Wechselwirkungen mit der HAART sowie Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet (#123).

## Im Fokus: T-20 im klinischen Einsatz

Zu T-20 gab es viele interessante neue Aspekte. Resistenzen gegen T-20 können sich bereits zwei bis vier Wochen nach Therapiebeginn bilden. Es wurden mehrere Mutationen im gp41-Bereich beschrieben, jedoch scheint bereits eine bestimmte Punktmutation auszureichen, um die Empfindlichkeit auf T-20 stark zu vermindern (#718, #717).

Beim Absetzen von T-20 bei Patienten mit solchen Resistenzmutationen scheint es lediglich zu einem moderaten, transienten Anstieg der Viruslast zu kommen und die Mutationen waren bereits nach 16 Wochen verschwunden, was auf eine herabgesetzte Fitness der mutierten Viren deutet (#680). Eine Therapiepause vor Einsatz von T-20 zur Salvage macht keinen Sinn.

Die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens korreliert mit der Aktivität des gesamten Regimes (#581). Ein unabhängiger Prädiktor für das Ansprechen scheint auch die T-20 Konzentration zu sein mit einem  $C_{trough}$  cut-off für die virologische Aktivität von 2.200 ng/ml (#643). Allerdings gelangt T-20 kaum in den Liquor (#402).

### Interessant war auch eine Studie an Therapie-naiven Patienten.

Hier wurde T-20 mit Efavirenz oder einem geboosterten Proteasehemmer kombiniert, was aber im Vergleich zum gleichen Regime ohne T-20 nicht zu einem rascheren Abfall der Viruslast führte (# 576).

## Gesundheitsalarm in Manhattan: „The New York Case“

Bei dem als „New York Case“ mittlerweile berühmten Patienten handelt es sich um einen Ende 40jährigen Mann, der nach Infektion mit einem multi-resistenten Virus rasch AIDS entwickelte. Der Patient hatte im Mai 2003 einen negativen HIV-Test und normale Lymphozyten. Im November 2004 traten Fieber, Halsschmerzen, Müdigkeit und Schwäche auf und der HIV-Test im Dezember 2004 war positiv. Die Viruslast lag bei 280.000 Kopien/ml, CD4- und CD8-Zellen betragen 80/µl bzw. 1.012/µl. Als der Patient sich dann Mitte Januar im Aaron Diamond AIDS Research Center vorstellte, war die akute Phase der Infektion schon vorüber. Der Patient war aber immer noch symptomatisch, hatte 4 kg Gewicht verloren und die CD4-Zahl blieb konstant unter 100/µl, so dass die Diagnose AIDS gestellt wurde.

Ein solch rasche Progression von der Primärinfektion zu AIDS ist nicht neu, aber doch sehr selten. Nach Berechnungen von Stephen Gange, Baltimore, anhand der Daten der MACS-Kohorte entwickeln lediglich 7/10.000 Patienten innerhalb von sechs Monaten nach Infektion AIDS. Als mögliche Ursachen für den rasch progredienten Verlauf bei diesem Patienten wurden der X4-Tropismus (40% X4/R5- und 60% R5-Tropismus) sowie die mit 136% hohe Replikationskapazität des Virus diskutiert. Inwieweit eine genetische Prädisposition bei der Progredienz eine Rolle spielt, ist noch unklar. Entsprechende Untersuchungen laufen noch.

Fest steht allerdings, dass die Therapieoptionen des Patienten stark eingeschränkt sind (Tabelle 1). Phänotypisch ist das HIV vom Subtyp-B lediglich auf Efavirenz und T20 empfindlich.

Ausschlaggebend für die Meldung des Falles an die Gesundheitsbehörden sowie den „health alarm“ vom 11. Februar war laut David Ho, New York, die Tatsache, dass der Mann im Lauf der Jahre unter Methamphetamin-Einfluss (Crystal Meth) mit „zahllosen“ Männern ungeschützten Sex hatte und auch in der akuten Phase der Infektion im November/Dezember 10 unbekannte Partner hatte.

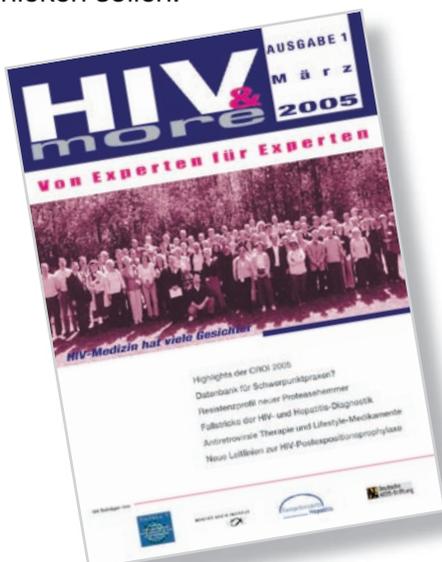
Unabhängig vom Ausgang dieses Einzelfalles, so fordern die Forscher auf dem Poster, sei eine Intensivierung der Präventionsmaßnahmen notwendig, allerdings ohne die betroffenen Gruppen zu diskriminieren. Und ganz am Ende findet sich dann das Sahnehäubchen der political correctness, die Offenbarung, dass David Ho seit 1995 von ViroLogic Beraterhonorare erhält hat und sein Bruder in dieser Firma arbeitet.

<b>NRTI:</b>	M41L, D67D/N, V118I, M184V/I, L210L/G/M/R/V/W, T215C/Y, K219E
<b>NNRTI:</b>	K101E, Y181I
<b>PI:</b>	L10I, L33F, E34Q, M46I, I54M, L63P, A71V, G73S, V77I, I84V, L89V, L90M

Tabelle 1: Resistenzmutationen

## Wollen Sie HIV&more besser kennen lernen?

Die Fortbildungszeitschrift **HIV&more** richtet sich an alle, die sich für HIV/AIDS und die damit assoziierten Themen interessieren. Viermal jährlich praxisrelevante Informationen von Experten für Experten. Wenn Sie **HIV&more** lesen wollen, aber bisher noch nicht erhalten haben, teilen Sie uns mit, wohin wir **HIV&more** schicken sollen.



Name

Straße

PLZ/Ort

Sie erreichen **HIV&more** per Post, per Fax oder per Mail unter

Redaktion **HIV&more** • Hirtenweg 1 • 82031 Grünwald

Tel 0 89 / 64 91 92 20

Fax 0 89 / 64 91 97 55

[redaktion@hivandmore.de](mailto:redaktion@hivandmore.de)