



**Rio de Janeiro**  
24-27 July 2005



3<sup>rd</sup> IAS Conference on HIV  
Pathogenesis and Treatment  
Rio de Janeiro 24.-27. Juli 2005

# Viel Politik und ein paar klinische Rosinen

*Im Mittelpunkt der dritten IAS-Konferenz stand die Bekämpfung der globalen HIV-Epidemie. Die Forderung nach antiretroviraler Therapie für alle ist mittlerweile akzeptiert und entsprechende Programme sind angelaufen. Offen sind allerdings noch die Fragen: welches ist das optimale Therapieregime und wie geht man bei Resistenzen vor? In einigen Sessions kamen aber auch für Europäer interessante Themen zur Sprache, beispielsweise die neuen Medikamente, Resistenzen, Hepatitis-Koinfektionen usw.*

Die IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment soll, so hieß es zumindest noch vor zwei Jahren, das internationale Pendant zur amerikanischen CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) werden. Dies gelang der IAS 2003 in Paris auch. Auf der dritten IAS-Konferenz in Rio de Janeiro hatte man dagegen eher das Gefühl, auf einem kleinem „Welt-AIDS-Kongress“ zu sein. Die Kongress- und IAS-Präsidentin

Dr. Helene Gayle, Vancouver, die viele Jahre für UNAIDS tätig war und nun die Leiterin der HIV, TB and Reproductive Health Programs der Bill und Melinda Gates Foundation ist, hat die inhaltlichen Schwerpunkte entsprechend ihrem Arbeitsbereich gesetzt. Die rund 5.500 Teilnehmer aus 128 Ländern (28% Europa, 22% Nordamerika, 34% Südamerika und Karibik) hörten bzw. sahen daher 1.422 wissenschaftliche Beiträge, die sich überwiegend mit Epidemiologie, Prävention und Therapie in Entwicklungs- und Schwellenländern beschäftigten. Die Arbeiten stammten in erster Linie aus den USA und Brasilien, aber auch Frankreich und Italien waren stark vertreten.

## Beschneidung halbiert Infektions-Risiko für Männer

Eines der Highlights der Tagung war die Studie zur HIV-Prävention durch Beschneidung. Im Rahmen dieser ersten prospektiven Untersuchung überhaupt wurden rund 3.000 junge Männer (18-24 Jahre) nach Randomisierung entweder beschnitten oder beobachtet. Beide Gruppen wurden beraten und erhielten Kondome. Nach 21 Monaten wurde die Studie abgebrochen, denn bei den



Oben: Ricocenter; unten: Industrieausstellung

unbeschnittenen Männern waren signifikant weniger HIV-Neuinfektionen aufgetreten (18 vs. 51) (TuOa0402). Dieses Ergebnis wurde von IAS, UNAIDS und WHO erfreut zur Kenntnis genommen, doch sehr vorsichtig interpretiert. Neben der üblichen Forderung nach weiteren bestätigenden Studien wurde u.a. die Sorge geäußert, dass traditionelle Heiler durch unsachgemäße Eingriffe Schaden anrichten könnten und dass Männer, die sich in falscher Sicherheit wiegen, weniger geneigt sind, Kondome zu benutzen.

## Triple Nuke für Afrika?

Heiße Diskussionen gab es bei der Frage nach der optimalen Firstline-Therapie für Entwicklungsländer. Proteasehemmer scheiden wegen fehlender Kühlmöglich-

keiten aus, Nevirapin wegen fehlender Möglichkeiten, die CD4-Zahl zu bestimmen. Efavirenz-haltige Regime sind hochwirksam, haben aber mehrere Nachteile. Efavirenz interagiert mit Tuberkulostatika, wirkt in der Frühschwangerschaft möglicherweise teratogen, wird initial oft schlecht vertragen und hat eine geringe Resistenzbarriere. Deshalb sind für Diane Havlir, USA, drei NRTI Mittel der ersten Wahl – auch wenn diese Therapien in europäischen und amerikanischen Studien der divergenten Strategie klar unterlegen waren. Und auch in der großen afrikanischen DART-Studie, in der rund 300 therapienaive Patienten (VL 260.000 Kopien/ml, CD4-Zahl 100/µl) mit ZDV/3TC/TDF behandelt werden, hatten nach 48 Wochen 61% der Patienten eine Viruslast <50 Kopien/ml erreicht (WeOaLB0203). „Dies ist deutlich weniger als man bei einem Efavirenz-basierten Regime erwarten würde“, meinte Joep Lange, Holland, und plädierte für Efavirenz plus 2 NRTI als Strategie der Wahl.

## Bei NRTI kommt es auf die Kombination an

Bei den NRTI gehört Tenofovir plus Didanosin offenbar zu den ungünstigen Kombinationen. Nach einer englischen Studie ist nun auch die deutsch-französische TEDDI-Studie gescheitert. Unter TDF/ddl 250 mg plus Efavirenz entwickelten 25% (10/39) der Patienten bereits nach 12 Wochen ein Therapieversagen.

Bei neun Patienten wurde der Genotyp bestimmt und sieben NNRTI-Mutationen sowie viermal K65R und viermal L74V/I gefunden (TuPp0306). >

### Neue Medikamente

Die Pipeline an neuen Medikamenten ist prall gefüllt. TMC 114, der mit Spannung erwartete neue Proteasehemmer, hat in der europäischen POWER 1-Studie die Viruslast von stark vorbehandelten Patienten nach 24 Wochen um 2 log<sub>10</sub> vermindert und bei 53% vs. 18% der Patienten sogar unter <50 Kopien/ml gesenkt (WeOaLB0102) (Vergleiche Artikel Rockstroh). Zu den CCR5-Antagonisten wurden keine relevante Daten vorgestellt. Die neue Substanzklasse wurde dennoch intensiv diskutiert. Gemäß der derzeit gängigen Auffassung ist ein von den CCR5-Antagonisten ausgelöster Shift von reinen R5- zu X4-tropen bzw. dual-tropen Viren nicht zu befürchten, auch wenn in Einzelfällen neu aufgetretene X4-trope Viren beobachtet wurden. Die Sensitivität der derzeitigen Tests sei nicht hoch genug, um sehr geringe Konzentrationen von X4-tropen Viren bei Studienbeginn festzustellen. Interessant dürfte auch die Kombination von CCR5-Antagonisten mit anderen Entry-Inhibitoren sein. In vitro hatte die Kombination eines CCR5-Antagonisten mit dem monoklonalen Antikörper mAb PRO 140 einen synergistischen Effekt (TuOa0206).

Reverset (D-d4FC), ein neues einmal tägliches Cytidin-Analogon, führte in einer Phase-IIb-Studie an 199 Patienten als add on zur laufenden Therapie nach zwei Wochen zu einer maximalen Viruslastsenkung von 0,8 log<sub>10</sub>, wenn nur eine M184V oder weniger als 3 NAMS vorhanden waren. In Kombination mit ddI stieg die Rate an Hyperlipidämien und Pankreatidien (WeOaLB0130).

Weniger spektakulär, aber klinisch dennoch sehr relevant ist die neue Applikationsform von T-20 mit dem nadelfreien Hochdruck-Injektor („Biojector“, in den USA erhältlich). Der Entryinhibitor wird durch das neue Gerät per Luftdruck ins Gewebe gepresst, verteilt sich dadurch besser und führt vermutlich zu weniger lokalen Reaktionen.

### Monotherapie

Zur Monotherapie mit geboosterten Proteasehemmern laufen mehrere Studien. In der OK-Studie wurden 42 Patienten nach mindestens sechsmonatiger voll suppressiver Therapie mit zwei NRTI plus LPV/r nach Randomisierung entweder unverändert oder nur mit LPV/r weiterbehandelt. Nach Absetzen der NRTI waren selbst im hochsensitiven Test (Nachweisgrenze <3 Kopien/ml) keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festzustellen. Nach 48 Wochen lag die

Viruslast unter LPV/r allein bei 81% immer noch <50 Kopien/ml. Bei den vier Patienten mit Therapieversagen war im hochsensitiven Test bereits vier Wochen vorher dem Versagen ein Trend zu einem Anstieg der Viruslast festgestellt worden (Abb. 1).

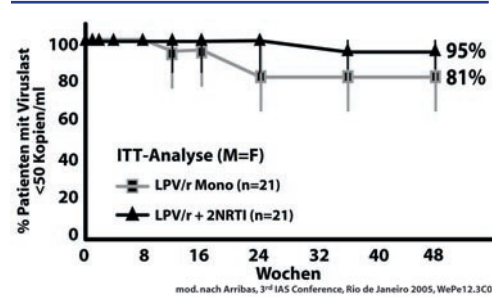


Abb. 1: Lopinavir/r Mono: Erhaltungstherapie über 48 Wochen

Nach Wiederaufnahme der ursprünglichen Nukes konnte die Viruslast erneut unter die Nachweisgrenze gesenkt werden. Prädiktoren für das Versagen waren eine suboptimale Adhärenz und eine vor der Monotherapie kurze Zeit unter der Nachweisgrenze (WePe12.3C05, WePe12.3C06, WeOa0203). In einer ähnlichen Studie, in der zur Zeit 22 Patienten mit Atazanavir/r allein behandelt werden, kam es bislang ebenfalls nur sehr selten zum Therapieversagen. Wichtigster Prädiktor war hier ein früheres Therapieversagen (WeOa0204). RV



Die nächste IAS Konferenz wird in zwei Jahren in Sydney stattfinden

### Vom „New York Case“ zu „Patient Zero“

Anfang des Jahres hatte der „New York Case“ Schlagzeilen gemacht. Der 40jährige Patient (NYC) hatte nach Infektion mit einem multiresistenten Virus eine rasche Krankheitsprogression gezeigt. Nun konnte die „Quelle“ des multiresistenten Virus ausfindig gemacht werden. Die amerikanischen Forscher hatten 135.000 Genotypen gescreent und einen Patienten in Connecticut gefunden, dessen Virus zu 98,5% passte. Dieser Patient wiederum hatte einen Freund, dessen Virus genetisch sogar noch ähnlicher war und der daher als „Patient Zero“ bezeichnet wurde. Die HIV-Infektion von Patient Zero wird seit 1995 behandelt, zunächst mit ZDV-Monotherapie und im weiteren Verlauf mit allen bekannten Substanzen. Seit Ende 2004 erhielt er d4T/ddI/ABC/SQV/r plus T-20. 10/04, also zum Zeitpunkt der Infektion von Patient NYC hatte Patient Zero eine Viruslast von 1.500 Kopien/ml mit einer VRC von 41%. Sein Freund hatte eine Viruslast von 20.000 Kopien. Beide Männer, deren HIV-Infektion mehr oder weniger kontrolliert ist, hatten unter Methamphetamin-Einfluss ungeschützten Sex mit Patient NYC.

**Fazit:** Die rasche Progression der HIV-Infektion bei Patient NYC geht nicht auf ein besonders aggressives Virus zurück, sondern auf Wirt-spezifische Faktoren (MoOa0101).

### Schilddrüsenstörung durch HAART?

Im Chelsea and Westminster Hospital in London ist die Hypo- und Hyperthyreose-Inzidenz in der HAART-Ära gestiegen und zwar von 0,9 auf 10,7 und 0,4 auf 3,4 pro 10.000 (!) Patientenjahre. Die routinemäßige Untersuchung der Schilddrüsenparameter bei 2.437 Patienten (8-11/04) ergab bei 28 (1,15%) eine Hypo- und bei 26 (1,07%) eine Hyperthyreose, wobei erstere signifikant häufiger bei Proteasehemmern und bei NNRTI beobachtet wurde. Einer von vielen möglichen Gründen für die Zunahme der Schilddrüsen-Störungen könnte der Anstieg von Autoantikörpern bei der Immunrestoration sein (TuPe2.3C09).