

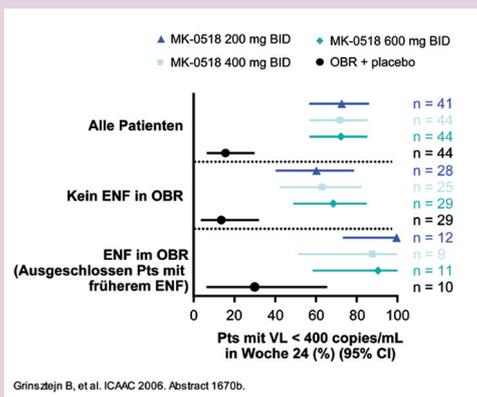
## Darunavir – Vorsicht Interaktionen!

Zu Interaktionen mit dem neuen Proteasehemmer Darunavir wurden drei relevante Arbeiten vorgestellt. Die Spiegel oraler Kontrazeptiva (getestet wurde Ethinylöstrodiol, das in fast jeder Antibabypille enthalten ist) sanken unter Darunavir so deutlich, so dass die gleichzeitige Gabe der Antibabypille wohl eher nicht empfohlen werden kann. Bei gleichzeitiger Gabe von Sildenafil steigen die Spiegel des PDE-Hemmers, so dass seine Dosis um den Faktor 4 reduziert werden sollte. Diese Interaktionen sind allerdings nicht einzigartig für Darunavir, sie wurden auch bei anderen Proteasehemmern in unterschiedlicher Ausprägung beobachtet. Die Kombination mit Lopinavir schließlich, eine denkbare Salvage-Variante, kann man getrost vergessen. Trotz Dosisverdopplung sanken die Darunavir-Spiegel bei gleichzeitiger Lopinavir-Gabe um 40% gegenüber der normalen Dosis.

#Sekar et al., #A0367 Sekar et al., #A0368 Sekar et al., #A0369

## Neues zu MK-0518

Trotz einer medianen Vorbehandlung von etwa 9 Jahren und einer dokumentierten Dreiklassenresistenz erreichten über 70% der Patienten in den Verarmen eine Viruslast unter der Nachweisgrenze von 400 Kopien/ml nach 24 Wochen – gegenüber 16% im Placeboarm.



### MK-0518: Wirksamkeit in Abhängigkeit von ENF

Der Erfolg war umso größer, wenn noch eine weitere wirksame Substanz eingesetzt werden konnte, was meist Enfurvitid war. Die Verträglichkeit war bislang hervorragend. In einer weiteren Phase-II-Studie an therapienaiven Patienten, in der unterschiedliche Dosierungen gegen Efavirenz getestet werden, waren im Gegensatz zu Efavirenz keine Veränderungen der Lipide zu beobachten. Mit Tenofovir, Efavirenz und Tipranavir scheint es keine relevanten Interaktionen zu geben.

Grinsztejn et al., # H1670b, Teppler et al., # H256a, Iwamoto et al., # A-373, Wenning et al., # A-374, # A-375

## 46. Annual ICAAC, San Francisco, 27. - 30. September 2006

# Mehr News als erwartet

Über 10.500 Besucher, rund 1.700 Abstracts – auch die diesjährige ICAAC in San Francisco wartete einmal mehr mit beeindruckenden Zahlen auf. Erfreulich sei auch, witzelte Kongresspräsident David C. Hooper in seinen Eröffnungsworten, dass man dieses Jahr nun wieder auch an vorgesehener Stelle tagen könne (die letzte ICAAC hatte von New Orleans Hurrican-bedingt verlegt werden müssen).

Mindestens ebenso erfreulich war indes die Ankündigung, dass man ab 2008 offenbar endlich mit der IDSA (Infectious Diseases Society of America) fusionieren will, dem eher klinischen und auf Fortbildung ausgelegten, ebenfalls jährlichen Kongress der amerikanischen Infektiologen-Vereinigung – angesichts der wahren Kongressflut der letzten Zeit eine sicherlich richtige Entscheidung. Die Frage, warum allein in den USA in den letzten Jahrzehnten jeweils zwei große Infektiologie-Konferenzen pro Jahr stattfinden, hatte zuletzt niemand mehr plausibel beantworten können.

## Über 100 Abstracts

In Sachen HIV-Infektion gab es, obwohl offiziell bei dieser Konferenz nicht so sehr im Vordergrund stehend, einige Neuigkeiten. Weit über 100 HIV-Abstracts, so kurz nach der Welt-AIDS-Konferenz in Toronto, sprachen eine deutliche Sprache. Besonders die Pharmakokinetik ist bei der ICAAC traditionell sehr wichtig. So fand sich gleich eine Reihe von Postern, die sich mit dem neuen Proteasehemmer Darunavir beschäftigten.

Erfreulich war, dass es unter den Vorträgen zum Thema HIV immerhin zwei Wortbeiträge aus Deutschland gab. Eva Wolf aus München berichtete über Toxizität bei Nevirapin. Im Gegensatz zu den vom Hersteller Boehringer-Ingelheim veröffentlichten Daten zeigten sich in der monozentrischen Studie keine Hinweise auf eine Gefährdung bei hohen CD4-Zellen (Abb. 1). Risikofaktoren waren vielmehr erhöhte Transaminasen zu Beginn der Nevirapin-Therapie sowie eine Koinfektion mit Hepatitis B oder C. Martin Vogel aus Bonn berichtete über Erfahrungen in der Therapie akuter HCV-Infektionen bei HIV-infizierten Patienten. Immerhin 19/30 (63%) der Patienten erreichten nach einer sechsmonatigen Therapie mit

pegyliertem Interferon einen dauerhaften Response.

## Neuigkeiten zum Integrasehemmer MK-0518

Vieles drehte sich auch in San Francisco um den neuen Integrasehemmer von MSD, MK-0518, dessen Potenzial seit den ersten Daten auf der CROI Anfang des Jahres mehr und mehr zutage tritt. Mit der Substanz scheinen sich auch bei Patienten mit multiplen Resistenzen Therapieerfolge erzielen zu lassen, die man kaum für möglich gehalten hatte – und das bei einer ausgezeichneten Verträglichkeit. Nach 24 Wochen (die

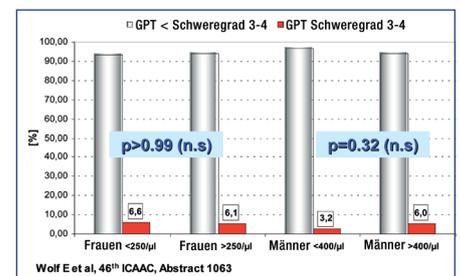


Abb. 1: GPT-Erhöhung Schweregrad 3 bzw. 4 im Verlauf in Abhängigkeit von Geschlecht und CD4-Zahl (LOCF)

16-Wochen-Daten waren in Toronto vorgestellt worden) erreichten in der Phase II-Studie unter dem Integrasehemmer 57-67% der intensiv vorbehandelten Patienten eine Viruslast unter der Nachweisgrenze des ultrasensitiven Assays. Das Expanded-Access-Program (EAP) ist in den USA bereits angelaufen und soll in Deutschland noch Ende des Jahres beginnen.

## Geboosterte PI – alle gleich?

Eine der wichtigsten in 2006 veröffentlichten Studien ist die KLEAN-Studie. In KLEAN wurden Fosamprenavir und Lopinavir (beide geboostert, beide jeweils kombiniert mit Abacavir und Lamivu-

dine) direkt miteinander verglichen. Wie von vielen erwartet, kam es in beiden Armen zu einer gleich niedrigen Rate an virologischem Versagen. Überraschend war dagegen die nahezu identische Rate an Nebenwirkungen – insbesondere bei den Lipidveränderungen und bei der Häufigkeit von Diarrhoen hatte man Unterschiede vermutet. In San Francisco wurde ein weiterer Vergleich von zwei geboosterten Proteasehemmern vorgestellt, diesmal Atazanavir versus Fosamprenavir bei insgesamt 106 therapie-naiven Patienten, beides kombiniert mit Tenofovir und Emtricitabine (ALERT). Die Studie, obwohl nicht ausreichend gepowert, scheint in die gleiche Richtung zu weisen wie KLEAN. Geboosterte Proteasehemmer sind wahrscheinlich relativ ebenbürtig. Erstaunlich war in ALERT, dass die Veränderung der Lipide ähnlich wie in KLEAN in beiden Therapiearmen gleich waren. Angesichts der bisherigen Daten hatte man einen Unterschied zugunsten Atazanavirs erwartet (Abb. 2 und 3).

### Ältere Patienten – eine besondere Patientengruppe?

Ein besonderes Augenmerk lag bei vielen Beiträgen diesmal auf älteren Patienten. Mindestens sechs Poster widmeten sich diesem angesichts der zunehmenden Lebenserwartung der HIV-Patienten immer wichtigeren Forschungsfeld. Dabei wird immer klarer,

dass ältere Patienten trotz eher besserer Compliance und besserem virologischen Ansprechen im Vergleich zu jüngeren ein höheres Risiko für opportunistischen Infektionen haben. Zudem ist die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems mit zunehmender Thymusdegeneration im Alter begrenzt. Es wird nach Meinung vieler Experten Zeit, diese Erkenntnisse auch bei zukünftigen Therapieleitlinien zum optimalen Therapiebeginn zu berücksichtigen.

PD Dr. med. Christian Hoffmann, ifi-Institut, AK St. Georg, Lohmühlenstr. 5, 20099 Hamburg, Tel. 040/181885-3780, Fax -3788, www.hiv.net Email: hoffmann@ifi-infektiologie.de

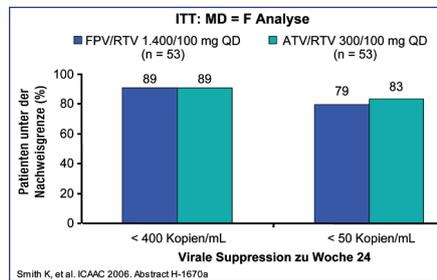


Abb. 2: Alert: FPV/RTV vs ATV/RTV

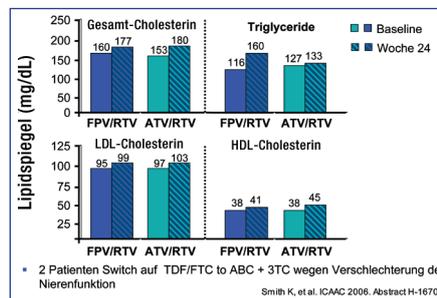


Abb. 3: Alert: Lipidveränderungen

### Elvucitabine – geht es doch weiter?

Nach dem Ende von DAPD, von Dixelvucitabine (Reverset) und einigen anderen Substanzen schien sich im Bereich der NRTIs in den nächsten Jahren nicht mehr viel zu tun. Dachte man. Umso überraschender kam in San Francisco ein Late-Breaker-Beitrag, der von einer Monotherapiestudie mit Elvucitabine berichtete, das eine Wirkung gegen eine ganze Reihe von NRTI-resistenten Viren besitzt. Nachdem in früheren Studien Leukopenien aufgetreten waren und man schon über einen Entwicklungsstopp spekuliert hatte, scheint es nun mit deutlich niedrigeren Dosierungen nun doch weiterzugehen. Unter einer siebentägigen Monotherapie mit Elvucitabine fiel die Viruslast im Durchschnitt immerhin um 0,85 Logstufen – für NRTIs ein ordentliches Resultat.

Colucci et al., # H-1670d

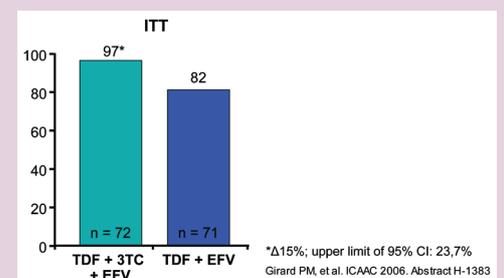
### TMC-114 funktioniert nach Tipranavir

Offenbar kann auch nach Tipranavir-Versagen mit Darunavir (TMC-114) noch unter die Nachweisgrenze kommen – so Analysen der POWER-I, -II und -III-Studien. Unter Darunavir erreichten von 51 Patienten, die zuvor Tipranavir erhalten hatten, immerhin 44% eine Viruslast von < 50 Kopien/ml nach 24 Wochen – was nicht weniger sind als bei Patienten mit einer vorangegangenen Lopinavir- oder Fosamprenavir-Therapie.

Lefebvre et al., # H1387

### Doch uncool: Der COOL-Trial

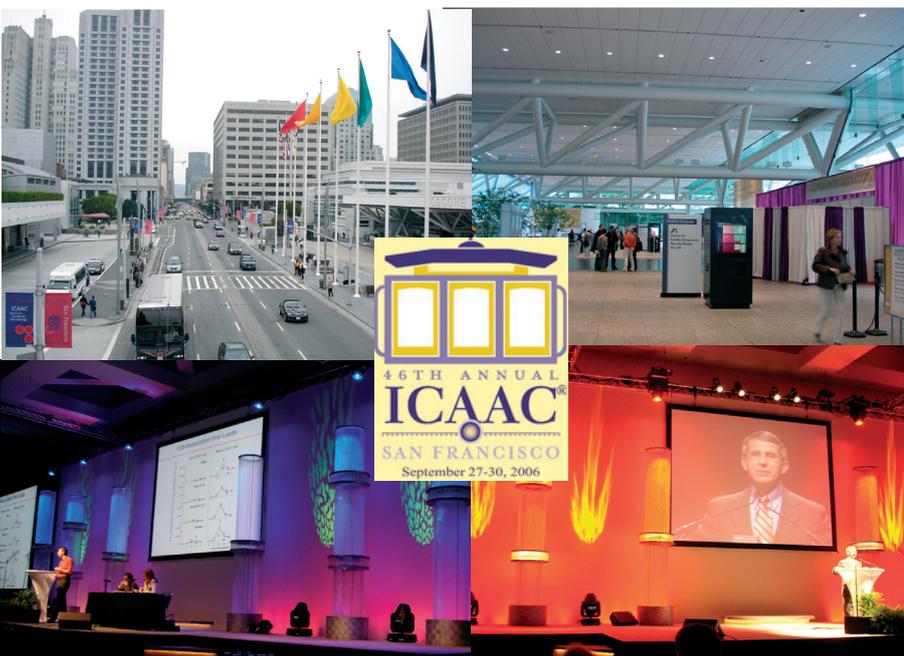
Was viele befürchtet hatten, wurde nun im französischen COOL-Trial bestätigt. Eine „Erhaltungstherapie“ mit Tenofovir und Efavirenz funktioniert nicht. In der gewagten Studie hatten 143 Patienten nach Randomisierung ihre seit mindestens 6 Monaten ausreichend wirksame Therapie entweder beibehalten oder auf TDF+EFV umgestellt. Nach 48 Wochen hatten



### Cool-Trial: Virologische Wirksamkeit

signifikant mehr Patienten im Erhaltungsarm virologisches Versagen und einige leider auch NNRTI-Resistenzen entwickelt. Von dieser Strategie sollte man also besser die Finger lassen.

Girard et al., # H-1383



Eindrücke vom Kongress