

4<sup>TH</sup> IAS CONFERENCE 2007, SYDNEY VOM 22.-25. JULI 2007

# Neuer Trend – Früher behandeln!



Auf der 4<sup>th</sup> IAS-Konferenz in Sydney wurden politisch wie wissenschaftlich neue Trends gesetzt. Bei der Frage nach dem optimalen Therapiebeginn bewegt sich das Pendel wieder in Richtung eines früheren Starts, bei den antiretroviralen Strategien gab es erste Daten zu den neuen Substanzklassen in der Firstline. Die wichtigste politische Aussage war die Forderung nach wissenschaftlicher Evaluation von Hilfsprojekten.

Die vierte Konferenz der Internationalen AIDS-Gesellschaft fand in Sydney, im weit entfernten Australien statt. Dennoch war die Konferenz mit über 5.000 Teilnehmern gut besucht und zwar keineswegs nur von Delegierten aus westlichen Ländern. Die IAS-Tagung, die 2001 als „wissenschaftlicher“ Weltkongress lanciert wurde, hat sich in ihrer Diversität und Ausrichtung der IAC, der Welt-AIDS-Konferenz angenähert. Politische Themen standen weit oben auf der Agenda. Der wichtigste Punkt war hier die so genannte „Sydney Declaration“. Diese Deklaration enthält im Wesentlichen die Forderung, dass mindestens 10% der Gelder für Hilfsprojekte in die Forschung investiert werden sollen. „Gute Forschung ist die Grundlage guter Programme und sie weist uns den Weg in die Zukunft“, betonte Kongresspräsident Pedro Cahn, Buenos Aires.

## KONVENTIONELLE ERÖFFNUNG

Die Eröffnungsveranstaltung bot keine Überraschungen und war (vielleicht auch deshalb) nicht sehr gut besucht. Die Vorsitzende der Australasian Society for HIV Medicine Sharon Lewin, Sydney, begrüßte die Delegierten zunächst im Namen der australischen Gadigal-Ureinwohner. Nach Tanz und Didgeridoo-Musik der Aboregenies sprachen der IAS-Präsident Pedro Cahn, der australische Gesundheitsminister Tony Abbott, die Gesundheitsministerin von New South Wales Reba Meagher, der Direktor des Global Funds Michel Kazatchkine, Anthony Fauci vom amerikanischen NIH und Maura Elaripe, Aktivistin aus Papua Neuguinea. Es wurden die vorbildliche Rolle Australiens im Kampf gegen HIV/Aids betont, der Zugang zur Therapie für alle gefordert und die Verstärkung der Anstrengungen von Wissenschaft und Weltgemeinschaft angemahnt.

## WISSENSCHAFTLICHES PROGRAMM

Wissenschaftlich hatte die IAS-Konferenz einiges zu bieten. Die Anzahl der eingereichten Arbeiten war mit 3.100 doppelt so hoch wie bei der letzten Tagung in Rio de Janeiro und die Qualität der Präsentationen und Poster war sehr gut. Es gab spannende neue Daten aus der Grundlagenforschung sowie zur antiretroviralen Therapie. Der Anteil der Studien aus Ländern mit geringen Ressourcen war groß. Unter den 10 am meisten beitragenden Ländern stammten mehr Arbeiten aus Entwicklungsländern (986 aus Indien, Nigeria, Uganda, Brasilien und Nepal) als aus den westlichen Industrienationen (814 aus USA, Australien, Canada, Spanien und Italien). Diese politisch korrekte Mischung traf auf ein gleichermaßen verteiltes Interesse der Delegierten. Man hatte das Gefühl von zwei parallel laufenden Veranstaltungen. In den Sessions zur Therapie in Afrika waren nur wenige westliche Delegierte zu sehen und in den Late-Breaker-Sessions zu den neuen Substanzklassen nur wenige afrikanische Gesichter.

## THERAPIEBEGINN WIEDER FRÜHER

Ein neuer Trend, der in Sydney deutlich zu spüren war, ist der Trend zu einem früheren Therapiebeginn. Ausgangspunkt des Richtungswechsels ist die SMART-Studie. In dieser größten HIV-Therapiestudie überhaupt waren über 5.000 Patienten entweder kontinuierlich bei einer CD4-Zahl >350/μl oder mit Unterbrechungen (Therapie ab CD4 <250/μl bis >350/μl) behandelt worden. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, weil die Pausen-Gruppe ein signifikant höheres Risiko von Komplikationen hatte. Dieses Ergebnis hat alle überrascht, insbesondere da auch nicht-AIDS-definierende Erkrankungen wie kardiovaskuläre Ereignisse und Nebenwirkungen signifikant

## Heilung – kein Thema?

Heilung ist immer ein medienwirksames Thema und auch der lokale Kongresspräsident David Cooper, Sydney, hat sich die Gelegenheit nicht entgehen lassen. Angesichts der neuen Substanzklassen und anderen vielversprechenden wissenschaftlichen Entwicklungen sei die Eradikation eine „realistische Möglichkeit“, erklärte Cooper. Anthony Fauci, Bethesda, und Brian Gazzard, London, sind anderer Ansicht. Fauci forderte in der Tageszeitung Sydney Morning Herald „Stop talking about cure for Aids“, von einer Heilung sei

man noch sehr weit entfernt. Gazzard stieß ins gleiche Horn und meinte: „Zum einen ist es nicht wahr und zum anderen wird die falsche Botschaft gesendet“, Cooper war zudem ein gefragter Chairman bei den Industrie-Symposien. Von den anderen australischen HIV-Experten wie Andrew Carr oder Simon Mallal war leider weitaus weniger zu sehen.



Kongresspräsident  
David Cooper, Sydney

häufiger aufgetreten waren. Bislang war man davon ausgegangen, dass zumindest die unerwünschten Wirkungen der antiretroviralen Therapie durch die geringere Medikamentenexposition im Pausen-Arm geringer sein müssten.

Die in Sydney vorgestellten neuen Analysen der SMART-Studie und anderer Untersuchungen gehen in die gleiche Richtung. So war in SMART die Rate bakterieller Pneumonien im Pausenarm signifikant höher (#MOPEB100 Gordin F et al.). Ein frühzeitiger Therapiebeginn scheint dagegen Nutzen zu bringen. In der Subgruppe der 477 therapienaiven SMART-Patienten waren Tod und Komplikationen bei früherem Therapiestart (434 CD4/ $\mu$ l) seltener als bei verzögertem Beginn (243 CD4/ $\mu$ l) (#WEPEB018 Emery S et al.). Auswertungen großer Kohorten wie ATHENA (#WEPEB016 van Sighem AI et al.), CASCADE (#WEPEB019 Marin B et al.) und der Studie ACTG 384 (#WEPEB080 Robbins G et al.) bestätigen die schlechtere Prognose beim Therapiebeginn mit einer CD4-Zellzahl <350/ $\mu$ l. Gleichzeitig mehren sich die Anzeichen, dass Nachteile seltener sind als bisher angenommen.

Eine Einleitung der Behandlung >350 CD4/ $\mu$ l halbierte das Risiko von Resistenzen (#WEPEB017 Uy J et al.). Klassische NRTI-Nebenwirkungen Anämie, Polyneuropathie und Niereninsuffizienz traten seltener auf (HOPS-Kohorte) (#MOPEB016 Lichtenstein K et al.).

### INTERNATIONALE STUDIE „START“ BEREITS GEPLANT

„Es gibt heute kaum noch einen Grund, die HIV-Therapie hinauszuzögern“, meinte Mauro Schechter, Brasilien, zumal die Gründe für die frühere Zurückhaltung nicht mehr vorlägen. „Die modernen HIV-Medikamente sind sehr viel wirksamer, verträglicher und einfacher einzunehmen und bei Resistenzen stehen heute mehr Therapieoptionen zur Verfügung als früher“, erklärte der Brasilianer. Eine kontrollierte Studie ist allerdings zweifelsohne notwendig und

der Entwurf dafür liegt bereits auf dem Tisch. In der geplanten START-Studie sollen rund 3.800 therapienaive Patienten entweder bei >450 CD4/ $\mu$ l oder erst bei einer Zellzahl zwischen 325-275/ $\mu$ l behandelt werden. Endpunkte sind die Rate der schweren AIDS- und nicht AIDS-assoziierten Ereignisse nach fünf Jahren. Die Finanzierung der Studie scheint ebenfalls schon gesichert zu sein. Anthony Fauci vom NIH befürwortet die Studie mit klaren Worten (Special Session #MOSS1).

### NEUE KLASSEN IN DER FIRSTLINE

Die 48-Wochen-Daten der Studien mit dem Integrasehemmer Raltegravir und dem CCR5-Antagonisten Maraviroc bei therapienaiven Patienten wurden am letzten Kongressstag vorgestellt. In beiden Fällen wurde gegen Efavirenz als Goldstandard in der Firstline geprüft. Unter Raltegravir (100, 200, 400 und 600 mg BID) und Efavirenz (600 mg QD) jeweils in Kombination mit TDF/FTC hatten rund 80% der Patienten eine Viruslast <50 Kopien/ml erreicht (#TUAB104 Markowitz M et al.). Auffallend in der Untersuchung war der deutlich raschere Abfall der Viruslast unter Raltegravir im Vergleich zu Efavirenz (Abb. 1). Diese besondere Kinetik könnte nach Meinung von John Murray auf die Blockade neuer produktiver Infektionen durch Viren aus langlebigen Zellen oder die Hemmung der aktiven Replikation in Zellen mit integrierter proviraler DNA zurück gehen. Welche kli-

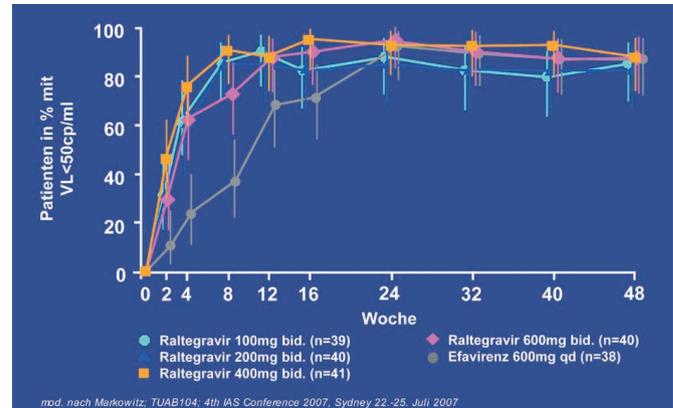


Abb. 1: Raltegravir wirkt zwar gleich stark wie Efavirenz, aber deutlich schneller

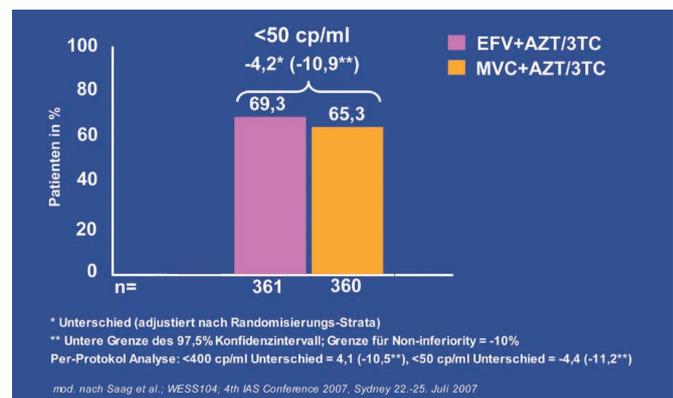


Abb. 2: MERIT-Studie. Maraviroc ist Efavirenz bei Endpunkt Viruslast <50 Kopien/ml unterlegen

nische Bedeutung dieses Phänomen hat, ist noch unklar (#TUAB103 Murray J et al.).

### MERIT: MARAVIROC VS. EFAVIRENZ

Die Ergebnisse der MERIT-Studie mit Maraviroc (300 mg BID) versus Efavirenz (600 mg OD) jeweils in Kombination mit Zidovudin/Lamivudin sind schwierig zu beurteilen. Nach 48 Wochen hatten in beiden Armen gleich viele Patienten eine Viruslast <400 Kopien/ml erreicht (70% vs. 73%), jedoch mehr Patienten unter Efavirenz eine Viruslast <50 Kopien/ml (64% vs. 69%) (Abb. 2). Diese Differenz war nur bei den Patienten mit einer hohen Ausgangsviruslast nachweisbar (60% vs. 67%), nicht bei Patienten mit <100.000 Kopien/ml bei Therapiebeginn (70% vs. 72%). Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der Differenzierung in nördliche und südliche Hemisphäre. Im Norden war das Ansprechen vergleichbar (68% vs. 68%), im Süden war Efavirenz besser >

(62% vs. 71%). „Bisher können wir diesen Unterschied nicht erklären“, meinte Michael Saag, Birmingham, und spekulierte über einen möglichen Einfluss des Subtyps, der Adhärenz sowie der Transportwege für den Tropismus-Test (#WESS104 Saag M et al.). Die Zulassung für den CCR5-Antagonisten ist eingereicht. Kurz vor der IAS Konferenz erhielt die Substanz auch ein positives Votum von der Europäischen Zulassungsbehörde EMEA. Maraviroc wird in Deutschland somit voraussichtlich im Herbst zur Verfügung stehen. In den USA erhielt Maraviroc Mitte August die Zulassung.

#### DUET: ETRAVIRIN IN DER SALVAGE

In den Studien DUET 1 und 2 (n=1.203, VL 4,8 log, CD4-Zahl 100 µl) wurden stark vorbehandelte Patienten mit Etravirin (TMC 125) vs. Placebo plus optimiertes Regime behandelt. Zwei Drittel der Patienten hatten zuvor 10-15 Medikamente eingenommen, 66% hatten >2 NNRTI-Mutationen und 60% >4 PI-Mutationen. 25% waren Enfuvirtid-naiv, 95% waren Darunavir-naiv. Nach 24 Wochen hatten deutlich mehr Patienten unter Etravirin eine Viruslast <50 Kopien/ml erreicht (DUET 1/2 39/44% vs. 56/62%).

Ein wichtiger Prädiktor für die Wirksamkeit von Etravirin war die Zahl der vorliegenden NNRTI-Mutationen. Insgesamt 13 Mutationen waren mit einem schlechteren Ansprechen assoziiert, wobei erst bei drei und mehr davon die Wirksamkeit auf Placebo-Niveau zurückging (Abb. 3). „Klinisch wichtig ist hier“, so Christine Katlama, Paris, „dass nur wenige Patienten so viele Mutationen gleichzeitig haben“. In DUET 1 und 2 lagen lediglich bei 14% der Studienteilnehmer mindestens drei NNRTI-Mutationen vor (#WESS204:2 Katlama C et al, #WESS204:1 Mills A et al.).

#### TITAN: DRV/R VS. LPV/R

In TITAN wurden weniger stark vorbehandelte Patienten als in den POWER-Studien mit Darunavir/r oder Lopinavir/r behandelt. Ein Drittel der Teilnehmer (n=595, 4,3 log,



Dies Phänomen war auch bei einigen Kongresseteilnehmern zu beobachten. Der Jetlag hat vielen zu schaffen gemacht...

CD4 230/µl) hatte noch nie einen Proteasehemmer eingenommen. Rund 60% standen zwei und mehr aktive Substanzen zur Verfügung. Nach 48 Wochen hatten im Darunavir-Arm 71% der Patienten eine Viruslast <50 Kopien/ml und im Lopinavir-Arm 60%. Damit war geboostertes Darunavir Lopinavir/r nicht nur nicht unterlegen (p<0,0001), sondern per definitionem statistisch signifikant überlegen (p<0,005) (#TUAB101 Valdez-Madruga J et al.). Hier muss man allerdings einschränkend hinzufügen, dass diese Überlegenheit nur gegenüber Isolaten mit einer verminderten Empfindlichkeit auf Lopinavir/r (FC>10) galt (#WEPEB038 De Meyer S et al.). Diarrhoen wurden unter Lopinavir/r häufiger beobachtet (42% vs. 32%, Grad 2-4 15% vs. 8%). Sie führten allerdings nur selten zum Therapieabbruch (1,7% vs. 0,7%).

#### FVP, ATV, SQV UND NVP

Die ALERT-Studie vergleicht zwei einmal tägliche PI-basierte Strategien bei therapie-naiven Patienten (n=106). Nach 48 Wochen war die Wirksamkeit von Fosamprenavir/r (1.400/100) OD vs. Atazanavir/r (300/100) OD jeweils mit TDF/FTC vergleichbar (ITT <50 Kopien/ml 75% vs. 83%). Die glomeruläre Filtrationsrate wurde jedoch durch Atazanavir stärker beeinträchtigt (#WEPEB023 Smith K et al.). Atazanavir/r in Kombination mit ABC/3TC hat bei therapie-naiven Patienten eine gute Wirksamkeit (#WEPE033 Elion R et al.), scheint aber geboostert virologisch und immunologisch besser zu wirken als ungeboostert (#WEPEB025 Horberg M et al.). In der Interim-Analyse der GEMINI-Studie war nach 24 Wochen SQV/r dem LPV/r nicht unterlegen (#WEPEB027 Raffi E et al.). Die 3-Jahres-Daten der 2 NN-Studie belegen erneut die Gleichwertigkeit von Nevirapin und Efavirenz (#WEPEB032 Wit F et al.).

#### NEUE SUBSTANZEN IN DEN STARTLÖCHERN ...

Die Pipeline der HIV-Substanzen ist prall gefüllt. Bei den bekannten sowie den neuen Substanzklassen sind viele weitere Vertreter bereits in der klinischen Prüfung. Hier stichpunktartig die wichtigsten Daten: Zwischen dem Integrasehemmer Elvitegravir und Raltegravir besteht Kreuzresistenz (#TUPB032 de Jesus E et al.). Vicriviroc war bei vorbehandelten Patienten wirksam (#TUAB102 R Gulick et al.). Der CCR5-Antagonist Fosalvudin ist noch in einer frühen

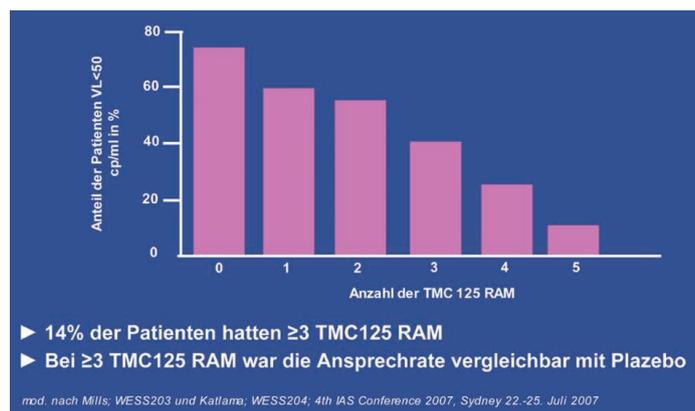


Abb. 3: Virologisches Ansprechen in Abhängigkeit der Resistenzmutationen zu Baseline

Phase (#WEPEB 114-LB Cahn P et al.). Der NNRTI TMC 278 scheint genauso wirksam wie Efavirenz zu sein, hat aber einen geringeren Einfluss auf Lipid- und Zuckerstoffwechsel (#TUAB105 Ruxrungtham K et al.). Der monoklonale Antikörper Pro 140 muss einmal wöchentlich subkutan gespritzt werden und führte bei CCR5-tropen Viren zu einer dosisabhängigen Senkung der Viruslast (#WEPEA093 Ketas TJ et al.). Der Maturationshemmer Bevirimat hatte in der Phase 1 keine Wechselwirkung mit Ritonavir (#WEPEA090 Bullock P et al.).

### PREP BEI KINDERWUNSCH

Prävention ist auf internationalen Kongressen immer ein wichtiges Thema – so auch in Sydney. Es gab dazu allerdings nur wenig neue Daten. Die Zirkumzision halbiert bei heterosexuellen Männern bekanntermaßen das Infektionsrisiko, bei schwu-

len Männern gibt es widersprüchliche Ergebnisse. In einer australischen Kohorte jedenfalls hatte die Beschneidung keinen protektiven Effekt gehabt (#WEAC103 Templeton DJ et al.). Bei den Mikrobiziden gab es ebenfalls nichts Neues. Cellulose allein ist nicht wirksam und Formulierungen mit antiretroviralen Substanzen sind noch nicht evaluiert. Zur Präexposition prophylaxe gab es eine interessante Arbeit aus der Schweiz. Hier wurden bei 22 serodiskordanten Paaren (Männer HIV + mit Viruslast in Blut und Sperma <50 Kopien/ml), die Frauen prophylaktisch mit Tenofovir behandelt. Sie nahmen beim LH-Peak sowie 24 Stunden später jeweils einmal Tenofovir. 12 Stunden später erfolgte der ungeschützte Verkehr. Die Schwangerschaftsrate war deutlich höher als bei künstlicher Insemination und in keinem Fall kam es zur Infektion (#MOPDC01 Vernazza P et al.). *RV*

## Global Fund rettet täglich 3.000 Leben

Der Global Fund against AIDS, Tuberculosis und Malaria wurde 2002 gegründet, primär aufgrund der Aids-Epidemie in Afrika und Asien. Die Organisation hat viele Zusagen über Spendengelder von den G8-Staaten erhalten und einige davon wurden auch eingehalten. Bis heute erhielt der Fund private und öffentliche Gelder in Höhe von 11 Milliarden US-Dollar. Insgesamt 8 Milliarden Dollar wurden bereits für mehr als 450 Programme in 136 Ländern mit mittlerem und niedrigem Einkommen investiert. Damit ist der Global Fund der größte internationale Geldgeber für Tuberkulose- und Malaria-Programme und der drittgrößte Finanzier von HIV/Aidsprogrammen. Das Ergebnis des Engagements des Global Funds präsentierte der Direktor

der Organisation Michel Kazatchkine, Paris. „Die Zahl der Menschen unter antiretroviraler Therapie konnte von 2002 bis Mitte 2006 von 200.000 auf 2 Millionen verzehnfacht und in der kurzen Zeit von Mitte 2006 bis Mitte 2007 weiterhin um 100% erhöht werden“, erklärte der Franzose.

Im gleichen Zeitraum stieg die Anzahl der DOT (directly observed therapy)-Tuberkulose-Behandlungen ebenfalls um 100% auf 2,8 Millionen und die Ausgabe von Insektizid-behandelten Moskitonetzen konnte um 165% auf 30 Millionen erhöht werden. „Durch diese Maßnahmen konnten wir allein seit Mitte 2006 bis heute täglich mehr als 3.000 Leben retten“, berichtete Kazatchkine.

Quelle: Opening Session „Access and Hope“, Kazatchkine M., IAS, 22.-25. Juli 2007, Sydney/Australien

### Kongressbericht im Internet

HIV&more ist bei Kongressen immer aktuell dabei. Detaillierte Berichte, Studien und Slides zum Download finden sie unter [www.hivandmore.de](http://www.hivandmore.de).

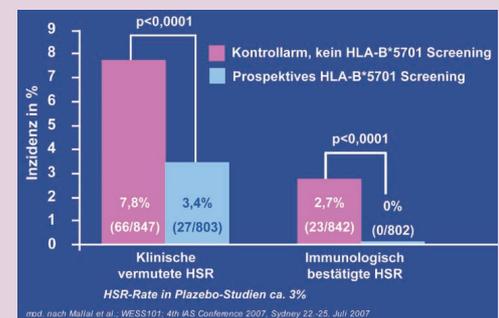
## PREDICT: HLA-Test minimiert HSR-Risiko unter Abacavir

Eines der Highlights der 4<sup>th</sup> IAS Conference in Sydney war die PREDICT-Studie. Das Fazit: Die Bestimmung des genetischen Markers HLA-B\*5701 macht die Abacavir-Therapie sicherer. Der negative prädiktive Wert lag bei 100%.

In PREDICT wurden 1.956 Abacavir-naive Patienten in zwei Arme randomisiert. In einem Arm erhielten alle Patienten Abacavir ohne vorherige HLA-B\*5701-Testung. Im zweiten Arm wurden alle Patienten getestet und nur Patienten mit negativem HLA-B\*5701 behandelt. *RV*

### Unspezifische Symptome erschweren Diagnose

Nach 6 Wochen war bei 7,8% der Patienten im Kontroll-Arm sowie bei 3,4% im getesteten Arm klinisch eine Hypersensitivitätsreaktion (HSR) diagnostiziert worden. Die Diagnose ist aufgrund der unspezifischen Symptomatik nur schwer zu stellen. Als zuverlässiger Nachweis gilt der immunologische Patch-Test, bei dem ähnlich wie bei einem Allergie-Test die Substanz mit einem Pflaster auf die Haut geklebt wird. *RV*



Primäre Endpunkte: Klinisch vermutete und immunologisch bestätigte HSR

### Negativer Test heißt minimales Risiko

Ein solcher immunologischer Test wurde bei allen Patienten mit klinischem Verdacht auf eine HSR durchgeführt. Eine positive Hautreaktion und damit eine Bestätigung der HSR fand sich bei 2,7% der Patienten im Kontrollarm, aber bei keinem einzigen Patienten mit negativem HLA-B\*5701. Der negative prädiktive Wert (d.h. die Wahrscheinlichkeit mit der ein Ereignis dadurch ausgeschlossen werden kann) eines negativen HLA-B\*5701 lag somit bei 100%. „Der HLA-B\*5701-Test minimiert somit das Risiko der HSR und sollte deshalb bei allen Patienten vor Abacavir-Gabe durchgeführt werden“, betonte der Studienleiter Simon Mallal, Sydney (# WESS101 Mallal S et al.). *RV*