HIV·REPORT.DE

HERAUSGEGEBEN VON DER DEUTSCHEN AIDS-HILFE E.V.

Ausgabe Nr. 05/2007 vom 01.05.2007

INFO+ sexuell übertragbare Krankheiten 1

14. Konferenz über Retroviren und Opportunistische Infektionen (CROI), Los Angeles, 25.-28. Februar 2007 – Teil 1 2

Experimentelle antiretrovirale Substanzen 2

Entry-Inhibitoren 2

CCR5-Inhibitoren: Maraviroc 3

Ergebnisse 4

Integrase-Inhibitoren 7

Raltegravir (MK-0518) 7

Ergebnisse 8

Resistenzen 9

Kommentar 9

Elvitegravir 10

Ergebnisse 10

Resistenzen 10

Kommentar 10

Resistenzen 11

Entry-Inhibitoren: Chemokinrezeptoren-Blocker 11

CXCR4-Inhibitoren: AMD11070 11

Kommentar 11

NRTI-Inhibitoren 11

Cytidin-analoge RT-Inhibitoren: Racivir 11

Kommentar 12

Entecavir und 3TC 12

Kommentar 12

Kreuzresistenz zwischen Darunavir und Amprenavir 13

Probleme mit den Expanded Access-Programmen für Raltegravir und Maraviroc 13

INFO+ sexuell übertragbare Krankheiten

Übertragungswege, Epidemiologie, Sexualpraktiken, Prävention, Diagnostik, Therapie

Die Broschüre informiert ausführlich über sexuell übertragbaren Krankheiten (STDs). Sie richtet sich an Mitarbeiter/innen in Beratungsstellen und Arztpraxen sowie an interessierte Laien.

Der Schwerpunkt der Broschüre liegt in den genauen Beschreibungen von Übertragungswegen und Möglichkeiten zum Schutz vor Infektionen. Dabei wird auf die Besonderheiten in Zusammenhang mit HIV hingewiesen, z.B. auf die leichtere Übertragung von HIV bei Vorliegen von STDs als auch auf Besonderheiten bei Erkrankungsverlauf, Diagnostik und Therapie im Falle von Koinfektionen.

1. Auflage (April 2007), DIN A5, 176 Seiten, Bestellnummer: 026133

Online-Bestellung bei der Deutschen AIDS-Hilfe:

http://www.aidshilfe.de/produkte.php?id=10355&sessionLanguage=de&sessionCountry=DE&BROSCHUEREN-LIMIT%5Bzielgruppe%5D=&BROSCHUEREN-LIMIT%5Bart%5D=BROSCHUEREN-LIMIT[art]

14. Konferenz über Retroviren und Opportunistische Infektionen (CROI), Los Angeles, 25.-28. Februar 2007 – Teil 1

Experimentelle antiretrovirale Substanzen

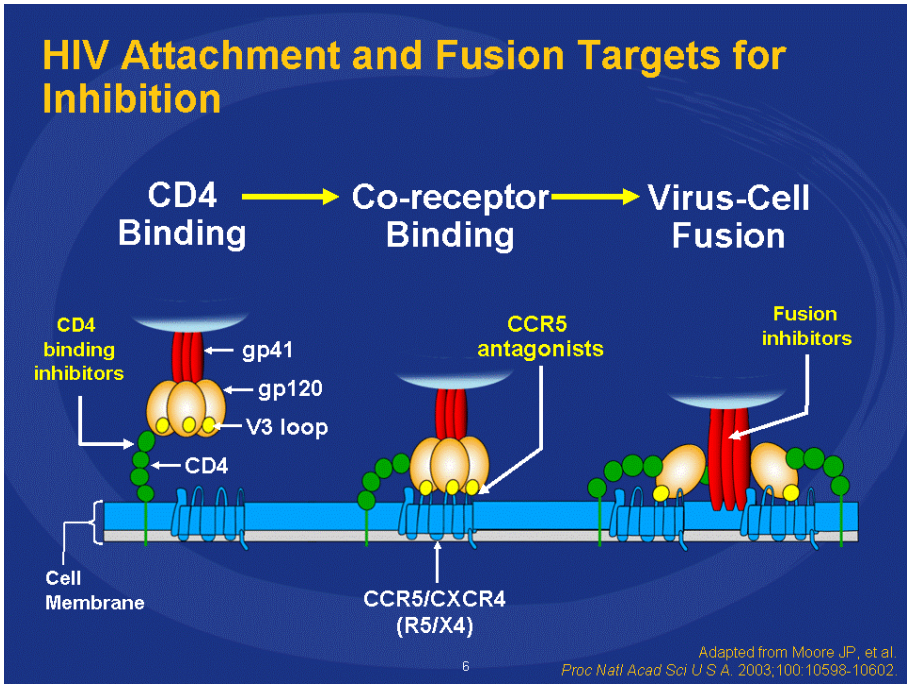
Die 14. CROI wird sicher auch für ihre zahlreichen Präsentationen über neue gegen HIV gerichtete Substanzen in der Erinnerung bleiben. Die zwei am weitesten in der klinischen Forschung vorangeschrittenen Substanzen – Maraviroc und Raltegravir – stellen erste erfolgversprechende Substanzen dar, die an zwei neuen Ansatzpunkten des Vermehrungszyklus ansetzen. Maraviroc ist ein Antagonist des CCR5-Rezeptors und setzt als solcher nicht am Virus oder an einem seiner Enzyme an, sondern an den Zielzellen und Raltegravir ist ein Hemmstoff des viralen Enzyms Integrase.

In beiden Substanzklassen sind weitere Substanzen in der Erprobung, die allerdings in der Entwicklung noch nicht so weit fortgeschritten sind.

Entry-Inhibitoren

Auf der CROI wurden mehrer Studien mit neuen Entry-Inhibitoren vorgestellt. Vor etwa vier Jahren wurde von der EMEA und der FDA der Entry-Inhibitor Enfurvitid (Handelsname Fuzeon) zugelassen. Nach einigen Rückschlägen und Verzögerungen in der Entwicklung, sind nun die Chemokinrezeptoren-Blocker in der klinischen Prüfung.

Neben dem CD4-Rezeptor benötigt HIV einen der beiden Chemokinrezeptoren CCR5 oder CXCR4, um in Zellen eindringen zu können. Das folgende Dia zeigt eine schematische Darstellung Abläufe der Interaktionen zwischen den Hüllproteinen gp120, gp41 und den Rezeptoren.



© Pfizer

HIV-Stämme können anhand der Verwendung der Ko-Rezeptoren unterschieden werden. Als R5-Viren bezeichnete HIV-Stämme verwenden den Chemokinrezeptor 5 (CCR5), als X4-Viren bezeichnete Stämme verwenden den Chemokinrezeptor 4 (CXCR4), als „dual-tropic“ oder R5X4 bezeichnete Stämme können beide Chemokinrezeptoren verwenden. Da CCR5-Rezeptoren auf Monozyten/Makrophagen

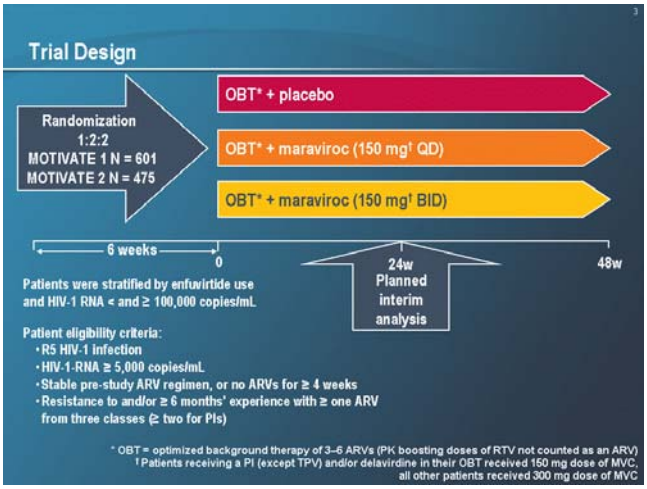
und CD4+-Zellen vorkommen, werden R5-Viren gelegentlich auch als „M-tropisch“ bezeichnet. CXCR4-Rezeptoren kommen auf CD4+- T-Zellen, B-Zellen, Monozyten und Neutrophilen vor. X4-Viren werden daher gelegentlich auch als „T-tropisch“ bezeichnet. Primäre CD4-+ T-Zellen haben beide Co-Rezeptoren und können daher sowohl von R5, als auch von X4-Viren infiziert werden. Aufgrund der unterschiedlichen Fähigkeiten, Synzytien [1] zu verursachen (induzieren), werden R5-Viren auch als NSI (=nicht Synzytien induzierend) und X4-Viren als SI (Synzythien induzierend) bezeichnet.

Nahezu alle sexuell übertragenen HIV-Stämme sind R5-Viren. X4-Viren können sich im Laufe der HIV-Infektion entwickeln, aber etwa 50 % der mit dem Subtyp B infizierten Menschen, die an Aids versterben, haben R5-Viren. Das Auftauchen von X4-Viren ist mit einem schnellen Abfallen der CD4-Zellzahl und einer beschleunigten Krankheitsprogression vergesellschaftet. Bis heute ist allerdings unklar, ob die Veränderung bei der Nutzung des Ko-Rezeptors (Tropismus-Shift) eine Folge oder die Ursache des Immundefektes bzw. der beschleunigten Krankheitsprogression ist und was der Auslöser für diesen Shift ist.

CCR5-Inhibitoren: Maraviroc

Zwei Late-Breaker [2, 3] stellten die Ergebnisse einer geplanten Interimsanalyse der Sicherheit und Wirksamkeit des CCR5-Inhibitors Maraviroc (MVC) der Firma Pfizer zum Zeitpunkt Woche 24 dar. Die beiden präsentierte Studien – MOTIVATE 1 und 2 – haben dasselbe Studiendesign und unterscheiden sich nur in der geografischen Region ihrer Durchführung (Nordamerika bzw. Europa, Australien und USA).

In die beiden Phase IIb/III-Studien wurden therapieerfahrene Patienten eingeschlossen, die bereits Substanzen aus allen drei Klassen eingenommen hatten und eine Viruslast von mindestens 5.000 RNA-Kopien/ml hatten.



Ein Einschlusskriterium für beide Studien war, dass das HIV der eingeschleusten Patienten ausschließlich den CCR5-Rezeptor verwendete, da Maraviroc keinerlei Wirkung gegen HIV hat, was den CXCR4-Rezeptor verwendet. 44 % der gescreenten Patienten konnten daher nicht in die Studie eingeschlossen werden, da ihre Viren entweder X4- oder R5X4-Viren waren. Die Notwendigkeit eines solchen Testes kann sich als Hindernisgrund für den Einsatz dieser oral bioverfügbaren Substanz sein, da bei Patienten vor dem möglichen Einsatz ein zusätzlicher phänotypischer Test durchgeführt werden muss, um den Tropismus festzustellen. Davon einmal abgesehen, ist das derzeit eingesetzte Testverfahren (Trofile Assay von Monogram Biosciences Inc., South San Francisco) mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht sensitiv genug, um ein klinisch relevantes Vorkommen von X4- und/oder R5X4-Viren herauszufinden, da das Assay – wie jedes andere Verfahren auch – eine Nachweisgrenze hat.

---

[1] Synzytium = mehrkernige Riesenzelle; Zellverband, der durch Verschmelzung von Einzelzellen entsteht

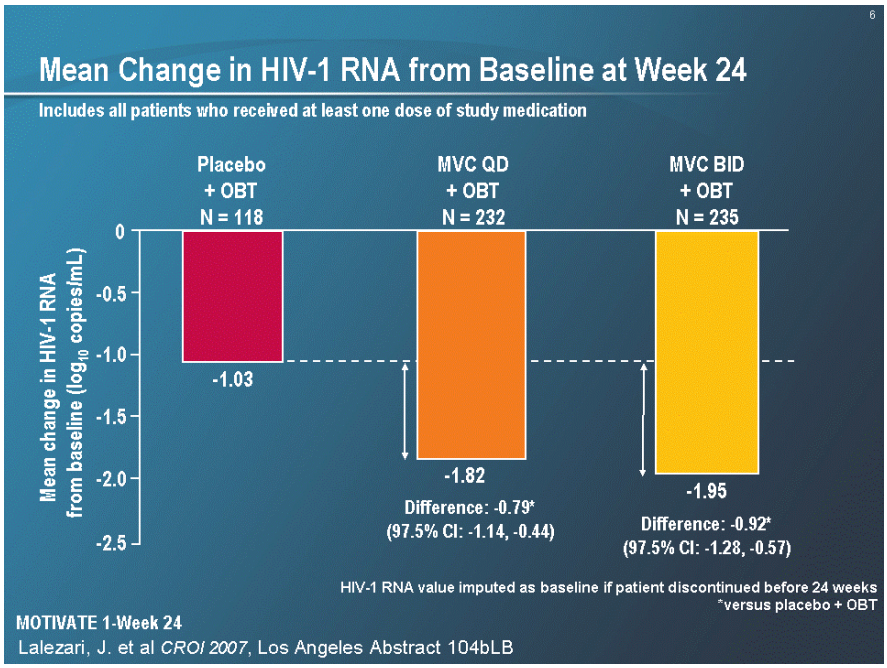
[2] Nelson M, Fätkenheuer G, Konourina I, et al. Efficacy and safety of marvaviroc plus optimized background therapy in viremic, ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia, and North America: 24-week results. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 104aLB

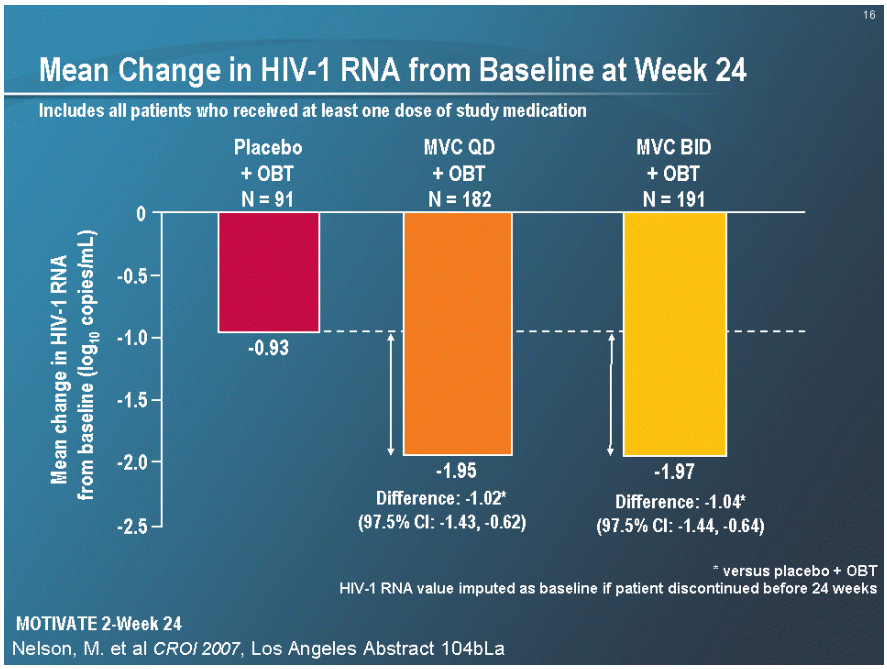
[3] Lalezari J, Goodrich J, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b/3 study in the US and Canada. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 104bLB

Wie dem obigen Dia mit dem Studiendesign entnommen werden kann, erhielten alle Patienten eine optimierte Hintergrundtherapie (OBT) und wurden im Verhältnis 1:2:2 randomisiert, zusätzlich entweder Placebo oder MVC einmal bzw. zweimal täglich einzunehmen. Die eingesetzte MVC-Dosis betrug 300 mg/Einnahme und wurde aufgrund von bekannten Interaktionen halbiert, wenn im Rahmen der OBT Protease-Inhibitoren (mit der Ausnahme von Tipranavir) oder Delavirdin eingesetzt wurden.

Primäre Endpunkte waren die mittlere Veränderung der Viruslast zum Zeitpunkt Woche 24.

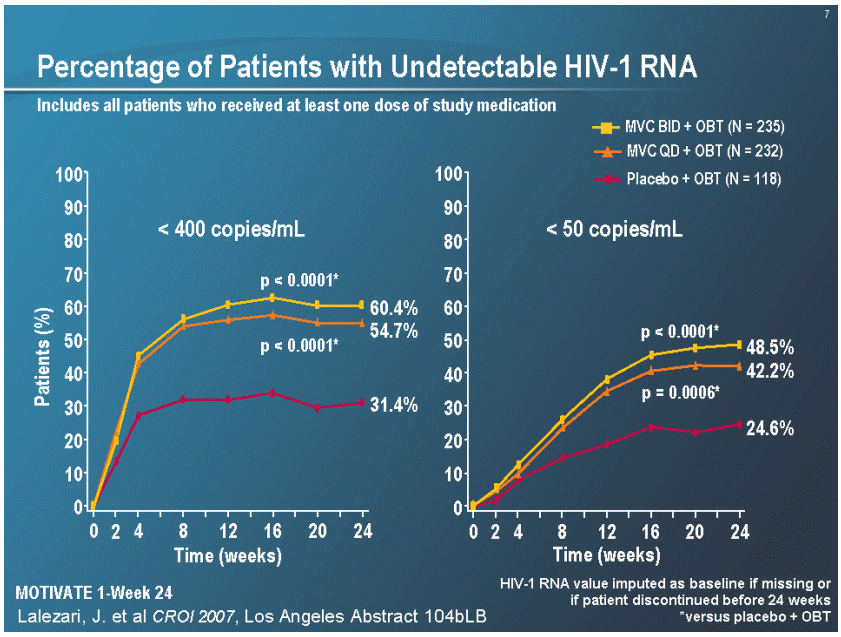
Ergebnisse

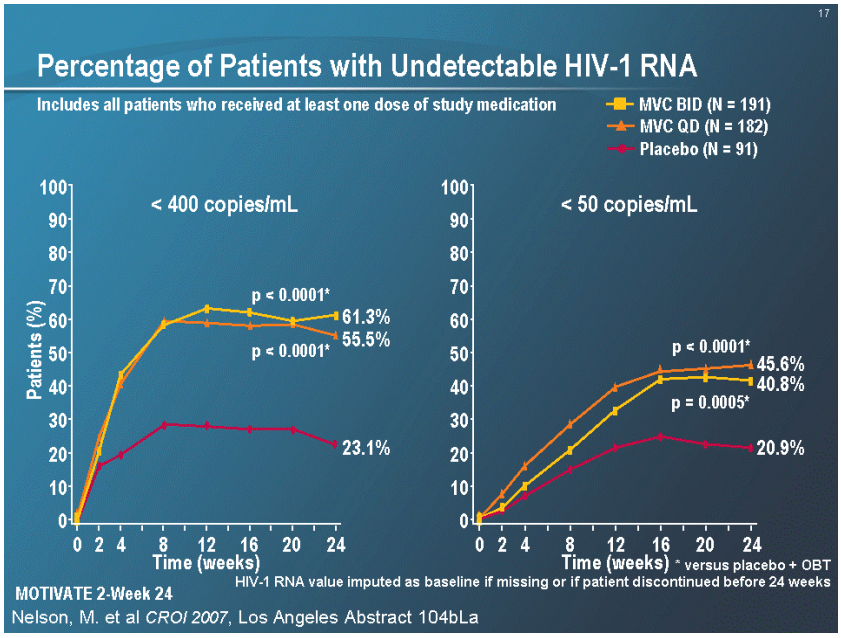




Die Daten zeigen, dass die Studienteilnehmer in den MVC-Armen der beiden Studien eine Absenkung ihrer Viruslast zwischen 1,82 und 1,97 log_{10} RNA-Kopien/ml hatten – im Vergleich zu einer Absenkung von nur 0,93 bzw. 1,03 log_{10}

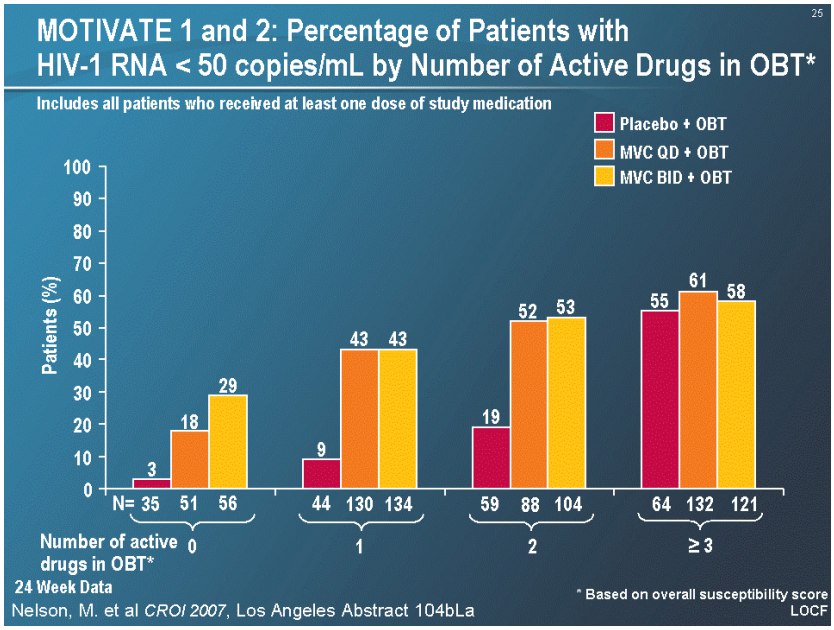
RNA-Kopien/ml in den Placebo-Armen (p = < 0,01). Beide Studien zeigten darüber hinaus ein besseres Abschneiden der BID-Arme.





In beiden Studien stieg in den MVC-Armen unabhängig von der Dosierung die CD4-Zellzahl um etwa 110 Zellen/µl an – im Vergleich zu etwa 60 Zellen/µl in den Placebo-Armen.

Wie auf dem folgenden Dia zu sehen, war der Therapieerfolg am besten, je mehr aktive Substanzen in der OBT waren. Kein überraschendes Ergebnis, macht aber erneut deutlich, dass auch mit dem Einsatz neuer Substanzklassen keine Monotherapie möglich ist.



Die klinisch relevanten Nebenwirkungen in den verschiedenen Studienarmen unterschieden sich nicht signifikant. Die Veränderungen der Leberwerte und des Bilirubins waren schwer interpretierbar, da sie einerseits als maximal gemessene Werte und andererseits unabhängig von den Ausgangswerten angegeben wurden. Hier wäre eine detaillierte Darstellung wünschenswert gewesen, zumal ein mittlerweile nicht mehr weiterentwickelter CCR5-Blocker sich als leberschädigend herausgestellt hat. (Weshalb die FDA auf die Beobachtung der Heptotoxizität und der Neoplasien besonderen Wert gelegt hat. Eine detailliertere Darstellung wäre also problemlos möglich gewesen.)

Patienten, die mit einer VL von unter oder über 100.000 Kopien die MVC-Therapie begannen, zeigte keine Unterschiede bei den Ansprechraten. Der zusätzliche Effekt von Enfuvirtid (ENF) in diesen Studien war sehr begrenzt – jedoch deutlicher bei nicht mit ENF vorbehandelten Patienten.

Im Vergleich zu den Patienten der Placebo-Gruppe, zeigten mehr Patienten der MVC-Gruppen mit einem Therapieversagen Tropismus-Switch zu X4 oder R5X4. Nur etwa 30 % derjenigen unter MVC-Versagen hatten zum Zeitpunkt Woche 24 noch exklusiv R5-Viren.

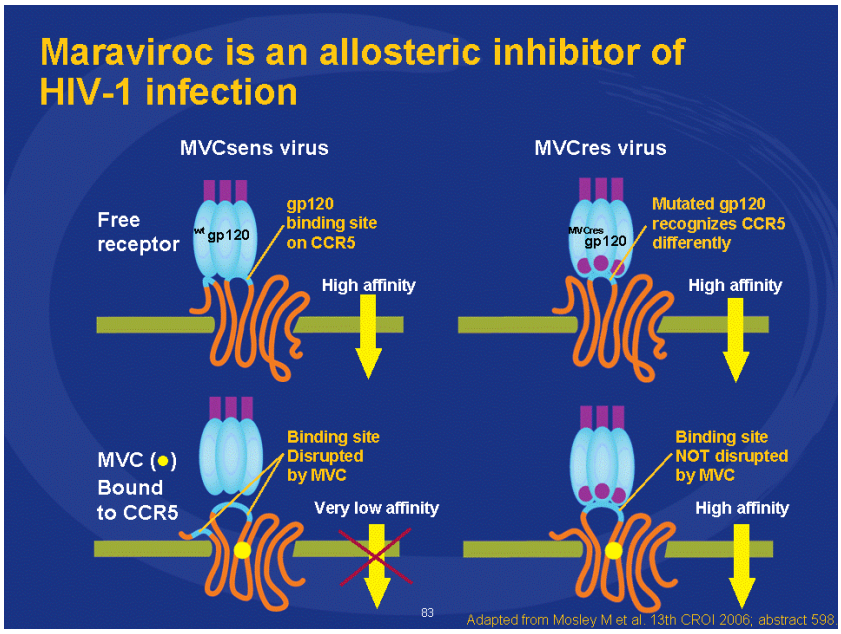
Erstaunlicherweise stiegen auch bei denjenigen Patienten, die unter MCV-Therapie einen Tropismus-Switch zeigten, die CD4-Zellen weiter an.

Die Resistenzen in diesen Studien wurden noch untersucht und konnten daher nicht präsentiert werden.

In vitro war es in der Vergangenheit nur schwer gelungen, gegen Maraviroc resistente Viren zu selektieren. Es konnten jedoch selten Kombinationen von Mutationen an der V3-Schleife des gp120 gesehen werden, die mit einer Maravicro-Resistenz vergesellschaftet waren – A19T, A22A/S, I26V. Alle Maraviroc-resistenten Viren blieben jedoch R5-Viren [4].

Das folgende Dia zeigt schematisch, wie durch es diese Mutationen zu einer veränderten Bindung an den CCR5-Rezeptor kommt.

[4] Dorr P et al. 2005. AAC, 49, 4721-32 und Westby et al. 2004, Antiviral Therapy, 9, S10



© Pfizer

Neben diesem – durch eine durch Mutationen veränderte Bindung an den CCR5-Rezeptor – Resistenzmechanismus, kommt es in anderen Fällen zu der Ausprägung eines CXCR4-Tropismus. Aufgrund der technischen Begrenzung (Nachweisgrenze) des verwendeten Tropismustests, ist es aber nicht wirklich möglich zu sagen, ob es sich hierbei um eine reale, durch Maraviroc verursachte Veränderung des Tropismus handelt oder ob bereits vor Beginn der Behandlung X4- oder R5X4-Viren vorhanden waren, allerdings in einem so geringen Ausmaß, dass das Testverfahren sie nicht hat detektieren können. Die klinische Relevanz ist so oder so bislang nicht klar.

Integrase-Inhibitoren

Raltegravir (MK-0518)

In weitere Late-Breakern stellten die Sicherheits- und Wirksamkeits-Daten des experimentellen Integrase-Inhibitors Raltegravir der Firma Merck (voraussichtlicher Handelsname Isentress) im Rahmen einer geplanten Interimsanalyse zum Zeitpunkt Woche 16 aus den beiden Studien BENCHMRK-1 und -2 dar [5, 6].

Raltegravir blockiert eine der Funktionen des viralen Enzyms Integrase – den Strang-Transfer.

Die beiden Studien sind laufende, randomisierte, doppelblinde Phase III-Studien, in denen Raltegravir in der Dosierung von 400 mg zweimal täglich oder Placebo (Randomisierung 2:1) zu einer optimierten Hintergrundtherapie (OBT) hinzugefügt wird.

Beide Studien haben dasselbe Design und unterscheiden sich nur durch die geografischen Regionen, in denen sie laufen (Europa, Asien/Pazifik und Peru bzw. Nord- und Südamerika).

In einer Phase II-Studie bei nicht vortherapierten HIV-Patienten [7] lag bei 85 – 95 % der Patienten nach 24 Wochen die Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50

[5] Cooper D, Gatell J, Rockstroh J, et al. Results of BENCHMRK-1, a phase III study evaluating the efficacy and safety of MK-0158, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 105aLB

[6] Steigbigel R, Kumar P, Eron J, et al. Results of BENCHMRK-2, a phase III study evaluating the efficacy and safety of MK-0158, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 105bLB

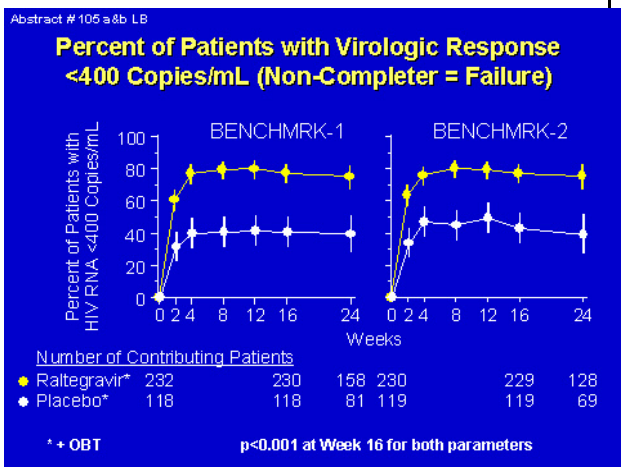
[7] Markowitz M, Nguyen B-Y, Gotuzzo F, et al. Potent antiretroviral effect of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, as part of combination ART in treatment-naive HIV-1 infected patients. Program and abstracts of the XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Canada. Abstract THLB0214

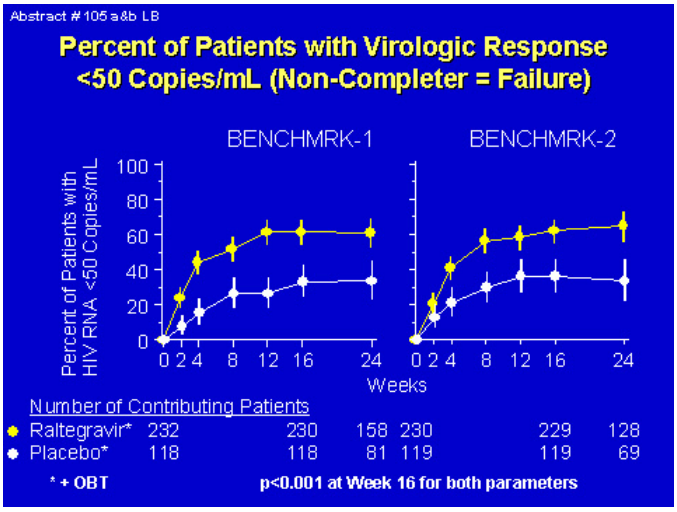
RNA-Kopien/ml. In einer weiteren Phase II-Studie an intensiv vorbehandelten Patienten [8] mit gegen alle Klassen medikamentenresistentem HIV, lag die Viruslast von 57 – 67 % der Patienten nach 24 Wochen unter 50 Kopien.

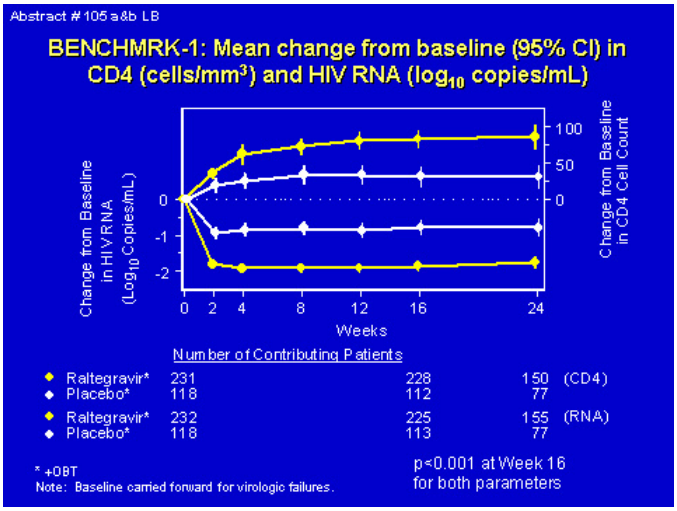
Ein wesentliches Einschlusskriterium war die dokumentierte Resistenz gegen mindestens eine Substanz in allen drei Klassen (NRTI, NNRTI, PI) und eine Viruslast größer als 1.000 RNA-Kopien/ml. Endpunkte der Interimsanalyse waren VL, CD4-Zellzahl und Nebenwirkungen. Die eingeschlossenen Patienten waren im Durchschnitt etwa 11 Jahre vortherapiert und hatten durchschnittlich schon 12 verschiedene antiretrovirale Medikamente eingenommen. Die durchschnittliche VL betrug bei Studienbeginn 4,5 $\log_{10}$.

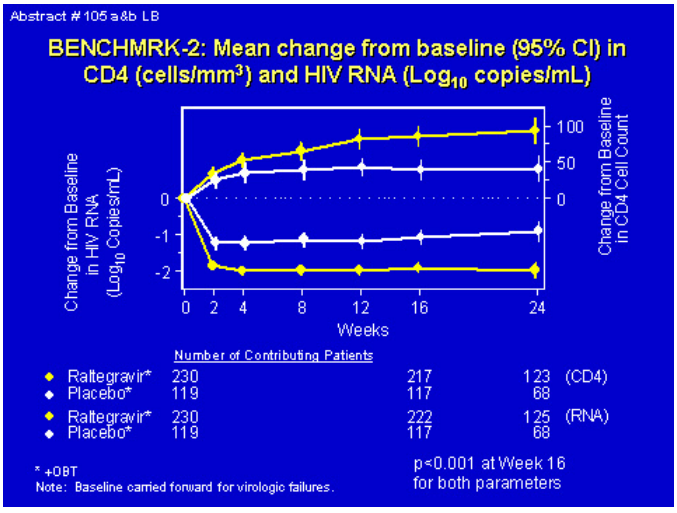
Ergebnisse

Die folgenden vier Dias zeigen die Ergebnisse der VL unter 400 bzw. 50, die Helferzell- und die VL-Veränderungen:







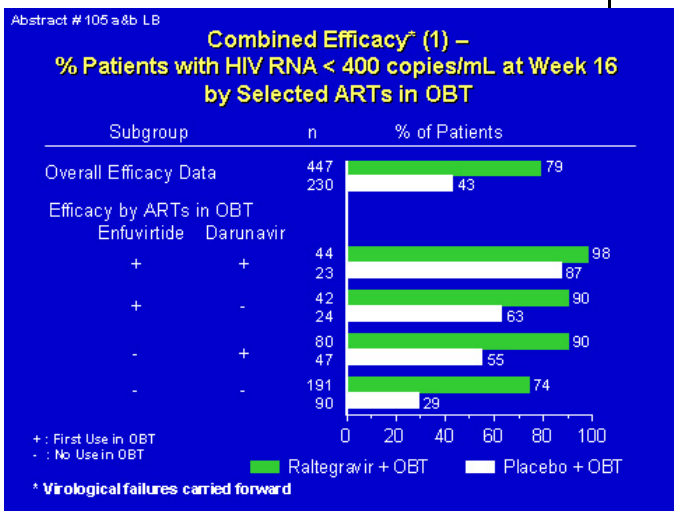


Etwa 77 % der Patienten in den Raltegravir-Armen erreichten nach 16 Wochen eine Reduktion der VL auf unter 400 Kopien – im Vergleich zu 42 % der Patienten

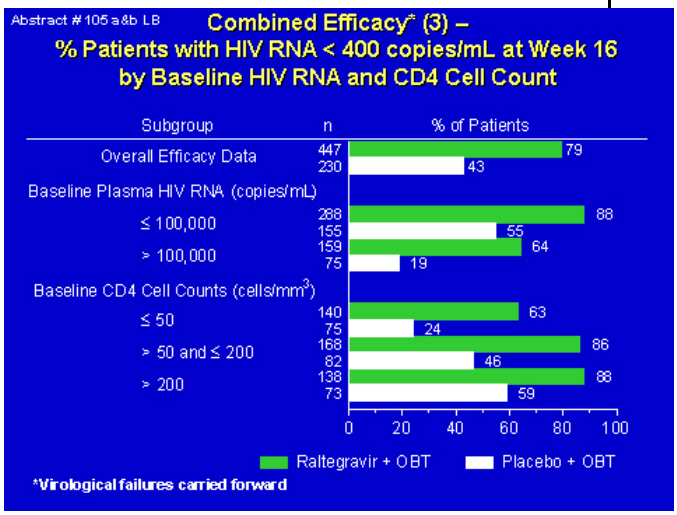
[8] Grinszstejn et al., ICAAC 2006, Abstract H-1670b

in den Placebo-Armen. 61 % bzw. 33 % in den Raltegravir- bzw. Placebo-Armen erreichten eine Absenkung auf unter 50 Kopien. Die CD4-Zellzahlen stiegen im Mittel um 83 Zellen/µl bzw. 31 Zellen/µl in den Raltegravir- bzw. Placebo-Armen. In den Raltegravir-Armen versagte die Therapie bei 16 % im Vergleich zu 51 % in den Placebo-Armen.

Der Einsatz von Enfuvirtid und/oder Darunavir waren wesentliche Prädiktoren für das Ausmaß und die die Dauer des Therapieerfolges unter Raltegravir.



Patienten, die die Raltegravir-Therapie mit einer hohe VL (> 100.000 Kopien/ml) oder niedrigen Helferzellen (< 50 Zellen/µl) begannen, hatten einen geringeren Therapieerfolg.



Im Vergleich zu den Placebo-Gruppen, unterschieden sich die Nebenwirkungen in den Raltegravir-Gruppen nicht.

Resistenzen

In den Raltegravir-Armen traten 76 Therapieversagen auf (16 %) im Vergleich zu 121 Therapieversagen im Placebo-Arm (51 %).

Das Therapieversagen unter Raltegravir war im Allgemeinen mit einem der beiden bereits früher beschriebenen Mutationswege assoziiert:

- N155H oder
- Q148/K/R/H.

Bei beiden Wegen traten weitere Mutationen auf:

- N155H plus (V151I, T97A, G163R und L74M)
- Q148K/R/H plus (G14S/A und E138K).

Möglicherweise gibt es noch einen dritten Mutationsweg:

- Y143R/C + (L74A/I, E92“, T97A, I203M und S230R).

Bislang hat man einfach zu wenig Erfahrung mit dem Auftauchen von klinisch bedeutsamen Raltegravir-Mutationen, um sagen können, was der Signatur-Mutationsweg ist und ob Raltegravir-Resistenzen eine Kreuzresistenz gegen andere Substanzen dieser neuen Substanzklasse bedingen.

Kommentar

Aufgrund der bisherigen Daten legen eher einen Einsatz in der First-Line oder der ersten bzw. vielleicht noch zweiten Folgetherapie nahe, als in der Salvage- oder gar Deep-Salvage. Insbesondere hier zeigt sich einmal mehr, wie verhältnismäßig wenig nutzbringend das Hinzufügen einer neuen Substanz zu einer ansonsten wirkungslosen (oder wirkungsarmen), versagenden Therapie. Im Sommer sollen auf der ISA-Konferenz die 48-Wochen Daten vorgestellt werden, die von allen mit Spannung erwartet werden.

Elvitegravir

Elvitegravir (GS-9137, früher JTK-303) ist ein Integrase-Inhibitor der Firma Gilead. Elvitegravir ist ebenfalls ein Inhibitor des de Strang-Transfers. Elvitegravir muss mit 100 mg Ritonavir geboostet werden, muss dafür aber nur einmal täglich eingenommen werden.

Bei der vorgestellten Daten [9] handelt es sich um eine geplante Interimsanalyse zum Zeitpunkt Woche 16 einer noch laufende 48-wöchigen Phase II- Dosisfindungsstudie an 278 Patienten. Elvitegravir wurde in drei Dosierungen (20, 50 und 125 jeweils mit 100 mg Ritonavir geboostet) gegen ein geboostetes PI-Regime getestet. Die Studienteilnehmer waren intensiv vorbehandelt und hatten bei Studienbeginn eine mittlere VL von 4,59 $\log_{10}$ RNA-Kopien/ml.

Der Studienarm, in dem Elvitegravir in der Dosierung von 20 mg eingesetzt worden war, wurde nach acht Wochen wegen einer hohen Anzahl an Therapieversagen abgebrochen.

Ergebnisse

Die Patienten im PI-Arm zeigten nach 16 Wochen eine Ansenkung der VL um 1,2 log - Im Vergleich zu 1,5 log ($p = 0,09$) bzw. 1,7 log ($p = 0,01$) in den 50 mg- bzw. 125 mg Elvitegravir-Armen. Im PI-Arm lagen zu diesem Zeitpunkt etwa 30 % der Patienten mit ihrer VL unter der Nachweisgrenze von 50 RNA-Kopien/ml – im Vergleich zu etwa 40 % in den Elvitegravir-Armen.

Zum Zeitpunkt Woche 24 unterschieden sich die Studienarme bezüglich der Nebenwirkungen nicht signifikant.

Resistenzen

Auch bei Elvitegravir lassen sich durch entsprechende *in-vitro* Versuche [10] Resistenzmutationen selektieren. Scheinbar gibt es zwei Resistenzpfade:

- T66I oder
- E92Q

Vor allem E92Q scheint mit einer massiven Resistenz vergesellschaftet zu sein. Teilweise überlappen sich die Resistenzen von Elvitegravir und Raltegravir – eine Kreuzresistenz scheint also möglich sein.

Kommentar

Die Daten der Raltegravir- und der Elvitegravir-Studien können nicht so ohne weiteres miteinander verglichen werden. Beide Studien sind anders konzipiert und die Studienpopulationen unterscheiden sich.

Die Möglichkeiten einer Kreuzresistenz der beiden Substanzen ist besorgniserregend und bedarf dringend einer Überprüfung durch klinische Daten.

Insgesamt ist die Substanz allerdings noch in einem deutlich früheren Stadium der klinischen Entwicklung, sodass derzeit noch nicht allzu viel zu ihr gesagt werden kann.

[9] Zolopa A, Mullen M, Berger D, et al. The HIV integrase inhibitor GS-9137 demonstrates potent ARV activity in treatment-experienced patients. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 143LB

[10] Jones G, Ledford RM, Yu F, et al. In vitro resistance profile of HIV-1 mutants selected by the HIV-1 integrase inhibitor, GS-9137 (JTK-303). Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 627

Resistenzen

Neue Informationen über Medikamentenresistenzen waren sicherlich eins der Highlights der diesjährige CROI. Das schließt Berichte über Wirksamkeits-, Sicherheits- und Resistenz-Daten experimenteller Substanzen ein, die sich gegen andere Ziele im Vermehrungszyklus des HIV richten, als gegen die Reverse Transkriptase und die Protease.

Entry-Inhibitoren: Chemokinrezeptoren-Blocker

CXCR4-Inhibitoren: AMD11070

Der CXCR4-Inhibitor AMS11070 wurde in zwei kleinen, zehntägigen Monotherapie-Studien untersucht: AIDS-Clinical Trail Group (ACTG) [11] (n = 6) und X4 Antagonist Concept Trial (XACT) [12] (n = 9).

Bei beiden Studien handelte es sich um Proof-of-Concept-Studien, die eine kurzzeitige Reduktion der Viruslast bei HIV-Patienten mit X4-Viren ergaben. Allerdings hatten die meisten Studienteilnehmer (5/6 in der ACTG5210- und 8/9 in der XACT-Studie) R5X4-Viren. Das legt nahe, dass diese Stämme eine Möglichkeit haben, auch den CCR5-Rezeptor zu verwenden und dies auch tun. Nichtsdestotrotz hatten etwa die Hälfte der Studienteilnehmer in beiden Studien (3/6 in ACTG5210 und 4/9 in XACT) eine Reduktion der Viruslast von mindestens einer Logstufe.

Kommentar

Da die meisten HIV-Patienten jedoch hauptsächlich mit Viren infiziert sind, die den CCR5-Rezeptor als Ko-Rezeptor verwenden, werden die meisten Viren in Patienten sozusagen eine „angeborene" Resistenz gegen CXCR4-Blocker haben.

AMD11070 wird wahrscheinlich in der Spätphase der HIV-Erkrankung eine Bedeutung haben, wenn X4- oder R5X4-Viren beginnen sich zu entwickeln – beides Stämme, die mit einer beschleunigten Krankheitsprogression vergesellschaftet sind.

Gleichmassen interessant wird sicherlich eine Kombination aus CCR5- und CXCR4-Blockern sein, um den Escape unter Selektionsdruck von CCR5-Blockern durch die Entwicklung von X4-Stämmen zu blockieren.

Um eine derartige Studie beginnen zu können, ist es aber noch etwas früh.

Deutlich ist aber auf jeden Fall, dass auch der Einsatz Maraviroc ohne eine potente Hintergrundtherapie zu der Entwicklung von Therapieversagen führen kann und wird.

NRTI-Inhibitoren

Cytidin-analoge RT-Inhibitoren: Racivir

Racivir ist ein mit einer Fluorgruppe versehenes Cytinin-Analogon – das als Racemat von Emtricitabin vorliegt. In einer kleinen, 28-tägigen, doppelblinden klinischen Studie wurden Patienten unter 3TC-Therapie, die eine M184V-Mutation aufwiesen, randomisiert, entweder Racivir anstatt 3TC einzunehmen (n = 26) oder 3TC weiter zu nehmen (n = 16) [13]. Die mittlere Veränderung der Viruslast bei Studienende betrug +0,13 $\log_{10}$ RNA-Kopien/ml in der 3TC-Gruppe und -0,4 $\log_{10}$ in der Racivir-Gruppe (p = 0,004). In einer Subgruppen-Analyse derjenigen Studienteilnehmer mit einer M184V-Mutation und weniger als drei Thymidin-Analoga-Mutationen (TAM; n = 14), betrug die mittlere Absenkung der Viruslast 0,7 $\log_{10}$ (p = 0,002). 28 % dieser Patienten erreichten eine Absenkung der VL auf unter 400 Kopien/ml. In dieser kleinen kurzen Studie wurde Racivir einmal täglich eingenommen und gut vertragen.

[11] Saag M, Rosenkranz S, Becker S, et al. Proof of concept of ARV activity and AMD11070 (an orally administered CXCR4 entry inhibitor): results of the first dosing cohort A studied in ACTG Protocol A5210. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 512

[12] Moyle G, DeJesus E, Boffito M, et al. CXCR4 antagonism: proof of activity with AMD11070. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 511

[13] Cahn P, Sosa N, Wiznia A, et al. Racivir demonstrates safety and efficacy in patients harboring HIV with the M184V mutation and <3 TAM. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 488

Kommentar

Nun ja. Die mittlere Veränderung der VL liegt dann doch innerhalb der Bandbreite, die üblicherweise als Schwankungsbreite des Testverfahrens angegeben wird. Insofern …

Die Subgruppenanalyse sieht zwar ein wenig besser aus, aber ob es sich wirklich lohnt, diese Substanz weiterzuentwickeln? Sie sieht ein wenig aus, als ob man sie in einer Therapiegeschichte nur an einer Stelle und auch nur für ein Regime einsetzen kann – wenn unter einer FTC- oder 3TC-haltigen Therapie die M184V auftritt bevor es zu einer Ansammlung von höchstens zwei zusätzlichen TAMs kommt. Bei drei und mehr TAMs scheint nichts mehr dabei herauszukommen.

Entecavir und 3TC

Wie in der letzten Ausgabe bereicht berichtet, war sicherlich eine der größten Überraschungen auf der CROI der Bericht, wonach Entecavir gegen HIV wirksam ist und unter Umständen eine M184V-Mutation selektiert [14], die den Einsatz von 3TC und FTC (und der Kombinationspräparate, die diese Substanze enthalten) im Rahmen der HIV-Therapie wegen der Kreuzresistenz unmöglich machen.

Die Firma GlaxoSmithKline ist mit dieser Einschätzung bzw. Bewertung nicht einverstanden und ist der Meinung, dass das nicht stimmt und man selbstverständlich 3TC auf sinnvoll einsetzen kann, wenn eine M184V (die einen vollständigen Wirkungsverlust von 3TC und FTC bedingt) einsetzen kann. Dabei bezieht sie sich auf die bekannten Daten, wonach diese M184V-Mutation mit einer Verringerung der Vermehrungsfähigkeit des HI-Virus einhergeht und unter einer wirkungslosen, aber weiter verabreichten 3TC-Therapie es nicht zu weiteren (kompensatorischen) Mutationen von HIV kommt.

Kommentar

Aus Sicht des Autors ist das sicherlich richtig. Das hat aber mit der Kernfrage, ob es eine wirklich sinnvolle Behandlungsstrategie darstellt, bei einem mit HIV und HCV Ko-Infizierten Patienten, dessen HIV-Infektion (noch) nicht behandlungsbedürftig ist, die HCV-Infektion zu behandeln um den Preis einer Resistenzmutation gegen HIV, nichts zu tun.

Entwickelt sich im Rahmen der Behandlung der HCV-Infektion mit Entecavir dann eine M184V und muss später die HIV-Infektion behandelt werden, muss, wegen der nicht mehr existierenden Wirksamkeit von 3TC (und FTC) in jedem Fall – selbst wenn man wegen der Reduktion der Vermehrungsfähigkeit 3TC (und FTC) einsetzen will – dennoch eine wirksame Dreifachkombinationstherapie eingesetzt werden – sprich: drei antiretroviral wirksame Medikamente zur Verhinderung der Virusvermehrung plus 3TC (oder FTC) zur Konservierung der M184V um den Vermehrungsnachteil dieser Mutation aufrechtzuerhalten.

Das ist keineswegs eine akzeptable Strategie für die Ersttherapie einer HIV-Infektion und kann bestenfalls als eine Therapiestrategie für eine Folgetherapie bzw. eine Salvage-Therapie angesehen werden. Dessen ungeachtet liegt dieser Einsatz von 3TC außerhalb der Zulassung und jenseits der Behandlungsempfehlungen.

Insofern ist der Einwand von GSK ein werbliches Argument, welches die Grundprinzipien der HIV-Behandlung – nämlich eine mit möglich wirkungsvollen und nebenwirkungsarmen Substanzen eine möglichst lang anhaltende Unterdrückung der Virusvermehrung zu erreichen, ohne Resistenzmutationen zu züchten – außer Acht lässt und versucht, eine Nische für den Einsatz zu definieren – sprich, Epivir zu verkaufen.

Auf der CROI waren sich alle Experten einig: Soll Entecavir bei Ko-Infizierten Patienten eingesetzt werden, kann das bis zum Beweis des Gegenteils nur passieren, wenn der betreffende Patient gleichzeitig eine HIV-Therapie erhält.

[14] McMahon M, Jilek B, Brennan T, et al.: The anti-hepatitis B drug entecavir inhibits HIV-1 replication and selects HIV-1 variants resistant to ARV drugs. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 136LB

Das Ganze mag für Deutschland ein zu vernachlässigendes Problem sein, in (Südost-)-Asien jedoch, wo die HBV-Infektion erheblich weiter verbreitet ist und wesentlich weniger Optionen für die Behandlung der HIV-Infektion zur Verfügung stehen, ist das ein sehr ernsthaftes Problem.

Kreuzresistenz zwischen Darunavir und Amprenavir

Parkin und Kollegen stellte neue Resistenzdaten zu Darunavir (DRV) vor [15]. Sie bewerten dazu die phänotypische Resistenz von 2.862 Plasmaproben, die seit Mai 2006 untersucht worden waren. Diese Virusisolate hatten mindestens eine der wichtigen PI-Mutationen und keine Mutationen an Codons, die bei der genotypischen Analyse als Resistenzmutationen für Darunavir gewertet werden. Einige der Darunavir-Mutationen sind auch für die Suszeptibilität von Amprenavir (APV) von klinischer Bedeutung – was nicht verwundert, wenn man bedenkt, dass die beiden Substanzen strukturell verwandt sind. Es ist wichtig im Hinterkopf zu behalten, dass diese Analyse gezeigt hat, dass Darunavir auch gegen Amprenavir-resistentes HIV wirksam sein kann: 524 von 525 HIV-Isolate, die gegen Ritonavir-geboostetes Amprenavir (APV/r) nur noch teilweise suszeptibel waren, waren vollständig gegen Ritonavir-geboostetes Darunavir (DRV/r) suszeptibel.

Trotzdem scheinen Amprenavir-Resistenzen die Darunavir-Suszeptibilität zu beeinträchtigen: 12 % der 1.340 APV/r-resistenten Isolate waren ebenfalls DRV/r resistent und 50 % waren teilweise DRV/r-resistent.

Obwohl die Resistenzmuster von DRV/r und APV/r ähnlich zu sein scheinen, scheint DRV, wenn diese Mutationen akkumulieren, noch eine höhere Wirksamkeit gegen HIV zu haben, was möglicherweise mit der höheren intrinsischen Potenz zusammenhängt. Nichtsdestoweniger waren 45 % der Isolate mit zwei Darunavir-Mutationen nicht mehr vollständig gegen Darunavir empfindlich, ebenso wenig wie 12 % der Isolate mit nur einer Darunavir-Mutation.

Probleme mit den Expanded Access-Programmen für Raltegravir und Maraviroc

Zurzeit befinden wir uns in einer bisher nie dagewesenen Situation in der Behandlung von HIV und HCV.

Im HIV-Bereich sind zwei neue Substanzen aus jeweils einer neuen Substanzklasse in einem annähernd gleichen Stadium der klinischen Entwicklung: Maraviroc, Pfizers experimenteller CCR5-Inhibitor und Raltegravir, MSDs experimenteller Integrase-Inhibitor. Das EAP für Raltegravir läuft bereits in Deutschland und das EAP für Maraviroc beginnt in Kürze.

Im HCV-Bereich haben wir ebenfalls zwei neue Substanzklassen, Protease-Inhibitoren und Polymerase-Inhibitoren und eine Alternative zu Ribavirin, die allerdings in der Entwicklung noch nicht ganz so weit sind. Wann für diese Substanzen die EAPs beginnen, ist derzeit schwer abschätzbar.

In Deutschland gibt es – anders als in anderen Mitgliedsstaaten der EU – keine gesetzlich definierte Möglichkeit eines Expanded Access-Programms. Diese Programme müssen in Deutschland daher als Klinische Prüfungen (Phase IIIb) laufen, was sich seit vielen Jahren – gerade im HIV-Bereich – als hochproblematisch erweist. Seit etwa 1999 versuchen daher Wissenschaftler, Ärzte und Patientenvertreter gleichermaßen auf den Gesetzgeber einzuwirken, das Arzneimittelgesetz zu erweitern – leider bislang erfolglos.

[15] Parkin N, Stawiski E, Chappey C, Coakley E.: Darunavir/amprenavir cross-resistance in clinical samples submitted for phenotype/genotype combination resistance testing. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 607

Mit Hinweis auf die „Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V)“ [16] hat das BfArm sowohl MSD als auch Pfizer die Genehmigung der ursprünglichen Studienprotokolle versagt. Seitens des BfArm wurde bei beiden Studienprotokollen bemängelt, dass sie die gleichzeitige Anwendung zweier experimenteller Substanzen zulassen. Diese Passagen mussten/müssen auf Druck des BfArm geändert werden, ansonsten wird die Genehmigung der Klinischen Prüfung versagt.

Aus Sicht von Patientenvertretern/Therapieaktivisten ist damit aber ein nicht hinnehmbarer Ausschluss von intensivst vorbehandelter HIV/HCV-Patienten verbunden. Und zwar genau der Patienten, die bereits gegen alle zugelassenen Medikamente resistent sind bzw. diese nicht vertragen und daher am dringendsten neue therapeutische Optionen benötigen. Aus der langjährigen Erfahrung wissen wir nur zu genau, dass funktionelle Monotherapien (also das Hinzufügen nur einer wirksamen Substanz zu einer ansonsten nicht mehr oder kaum noch wirksamen Kombinationstherapie) keinen Nutzen für die betroffenen Patienten bringt. In der Regel bildet das HI-Virus binnen kürzester Zeit weitere Resistenzen, die diese wirksame Substanz ebenfalls unwirksam werden lässt.

Eine Möglichkeit, diesen Patienten eine therapeutische Option zur Verfügung zu stellen, wäre, im Rahmen eines EAPs zwei experimentelle und wirksame Substanzen einsetzen zu können.

Mit Raltegravir und Maraviroc wären wir derzeit in der Situation, dass dies möglich wäre. Da Raltegravir als einzige wirksame Substanz zu einer ansonsten versagenden HIV-Therapie hinzugefügt, recht schnelle wegen der sich ausprägenden Resistenzen versagt, wäre hier schon allein aus Gründen der Erhaltung der vergleichsweise hohen Wirksamkeit der Substanz eine zweite wirksame Substanz nicht nur sinnvoll, sondern sogar notwendig.

Derzeit noch nicht aktuell, aber in absehbarer Zeit aktuell werdend, ist ein vergleichbares Problem bei HIV/HCV-Ko-Infizierten Patienten. Da nach der Entscheidung des BfArm bei dieser Patientengruppe auch kein experimentelle HCV-Therapie zeitgleich mit einer experimentellen HIV-Therapie eingesetzt werden darf, können therapiebedürftige Ko-Infizierte Patienten, die begrenzte Therapieoptionen für ihre HIV-Infektion haben (also für eine wirksame Kombinationstherapie gegen HIV eine experimentelle Substanz benötigen) und bereits mehrfach erfolglos mit Interferon + Ribavirin gegen HCV behandelt worden sind, nicht mit erfolgversprechenden experimentellen Substanzen gegen beide Infektionen behandelt werden. Arzt und Patient müssten also entscheiden, welche der beiden Infektionen mit experimentellen Substanzen behandelt werden kann – wohl wissend, dass eine ungebremst laufende HIV-Infektion die Prognose der HCV-Infektion verschlechtert und umgekehrt.

Aus diesen Gründen ist es für die Deutsche AIDS-Hilfe und Patientenvertreter / Therapieaktivisten unabdingbar sicherzustellen, dass im Rahmen der Phase IIIb-Studien zwei experimentelle Substanzen eingesetzt werden können.

Sowohl Pfizer als auch MSD teilen diese Ansicht, haben sich aber bislang gegenüber dem BfArm nicht durchsetzen können.

Die Deutsche AIDS-Hilfe und Patientenvertreter/Therapieaktivisten werden versuchen, gemeinsam mit der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) und der Arbeitsgemeinschaft der Niedergelassenen Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ), im Rahmen eines Gesprächs mit dem BfArm zu einer tragfähigen Lösung zu kommen, die die Zeit bis zu einer sich bereits abzeichnenden Veränderung der Gesetzeslage überbrücken kann.

---

16 http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/gcp-v/gesamt.pdf

Impressum

Autor

Bernd Vielhaber

Fon: 05176 – 976 76 76/ Fax: 05176 – 976 76 77

E-Mail**:** redaktion@hivcommunity.net

Lektorat

Helmut Hartl, München und Arnold Dörr, DAH

Herausgeber

Deutsche AIDS-Hilfe e.V., Armin Schafberger

Dieffenbachstraße 33, 10967 Berlin

Fon: 030 – 69 00 87 30 / Fax:030 – 69 00 87 42

www.aidshilfe.de

E-mail: hivreport@dah.aidshilfe.de

Bestellung

www.hivreport.de

Rückfragen

Bei technischen Problemen, Bestellung oder Änderung wenden Sie sich bitte an

Uli Sporleder, 030 / 69 00 87 62

E-Mail: uli.sporleder@dah.aidshilfe.de

Diskussionsforum für die Leserinnen und Leser des HIV.Reports: http://www.hivcommunity.net/orion/viewforum.php?f=14

Das Forum ist durch ein Passwort geschützt. Es lautet: HIVREPORTDE (bitte in Großbuchstaben eintippen).

Spendenkonto der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.

Kto.-Nr. 220 220 220, Berliner Sparkasse,

BLZ 100 500 00

Wichtige Hinweise!

Die hier genannten Verfahren, Medikamente, Inhalts-stoffe und Generika werden ohne Rücksicht auf die bestehende Patentlage mitgeteilt. Geschützte Waren-namen (Warenzeichen) sind nicht als solche gekenn-zeichnet; es darf daher nicht angenommen werden, dass es sich bei den verwendeten Bezeichnungen um freie Warennamen handelt. Redaktion und Heraus-geber übernehmen keinerlei Gewähr für die Richtigkeit der Angaben und haften nicht für Schäden durch et-waige Irrtümer. Wir raten unseren Leserinnen und Lesern, auf die Originaltexte und die Beipackzettel der Herstellerfirmen zurückzugreifen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Substanz verschrieben werden soll, mit der weder der behandelnde Artz/die behandelnde Ärztin noch der Patient/die Patientin vertraut sind.

Wir danken für die Unterstützung von:

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Science, GlaxoSmithKline, Hoffmann La Roche