

**Wichtige Themen der
„14th Conference on Retroviruses
and Opportunistic Infections“
(CROI), 25.-28.02.2007,
Los Angeles, USA**

Die „Retrovirus Conference“, oft auch nur „CROI“ abgekürzt, ist so etwas wie der Wiener Opernball der HIV-Szene. Wer Rang und Namen hat, muss einfach dabei sein. Doch auch inhaltlich setzt die CROI Maßstäbe und schon oft haben dort vorgestellte wissenschaftliche Arbeiten langfristig die Therapieempfehlungen beeinflusst. Deshalb fassen wir einige der wichtigen Themen kurz zusammen:

Integrasehemmer: Der Beginn einer neuen Ära?

Die beiden in Entwicklung befindlichen Integrasehemmer waren wohl die „Stars“ der CROI. Mittlerweile sind es nicht nur Nummern, sondern die Substanzen haben Namen bekommen (die allerdings immer unaussprechlicher werden): MK-0518 von MSD heißt Raltegravir; GS-9137 von Gilead hat den Namen Elvitegravir erhalten.

Diese beiden Vertreter einer neuen Substanzklasse unterscheiden sich allerdings in wichtigen Details: Raltegravir wird zweimal täglich mit je 400 mg dosiert und wird nicht wie viele andere Substanzen über CYP3A4 abgebaut, sondern (ähnlich wie Atazanavir [Reyataz®]) über eine Glucuronidierung.

Die endgültige Dosis von Elvitegravir steht noch nicht fest. In der Phase II Studie wurden Dosierungen von 20, 50 und 125 mg einmal täglich – jeweils geboostet mit 100 mg Ritonavir (Norvir®) untersucht. Daraus ersieht man bereits, dass Elvitegravir über CYP3A4 abgebaut wird und die üblichen Wechselwirkungen zu beachten ist. Da dies der erste Nicht-Proteasehemmer ist, der mit Ritonavir geboostet werden muss, ist auch noch nicht klar, ob die Gabe dieser niedrigen Dosis von Ritonavir vielleicht langfristig eine gewisse Resistenz gegen Proteasehemmer hervorrufen kann.

Klar ist aber, dass diese beiden Substanzen die Behandlung von Patienten mit mehrfach resistenten Viren revolutioniert haben. Erst durch Zugabe eines Integrasehemmers zu einem „optimierten Background

Regime“ (OBR) ist es möglich geworden, auch bei Patienten, die kaum mehr Therapieoptionen hatten, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken.

Raltegravir: BENCHMRK-1 & -2

In diesen beiden Studien mit gleichem Design, die allerdings in unterschiedlichen Teilen der Welt durchgeführt wurden, hatten die Patienten zu Studienbeginn eine mittlere Helferzellzahl von 150/mm³ und eine mittlere Viruslast im Bereich von 30.000 bis 47.000 Kopien/ml; 92% hatten das Vollbild AIDS. Die Patienten hatten im Mittel bereits seit mehr als 10 Jahren eine antiretrovirale Therapie und dabei im Mittel 12 Substanzen „verbraucht“.

In der Studie erhielten sie entweder eine nach Resistenzuntersuchungen optimierte Therapie (OBR) oder OBR plus Raltegravir (RTG).

Hier die Ergebnisse nach 16 Wochen (BENCHMRK-1/-2):

	< 400 Kopien/ml	< 50 Kopien/ml
OBR	41% / 43%	33% / 36%
OBR+RTG	77% / 77%	61% / 62%

Bei vielen dieser Patienten war Raltegravir die einzige noch wirksame Substanz. Von den Patienten, die noch eine zweite wirksame Substanz erhielten (d.h. zum ersten mal Fuzeon® oder Prezista®), erreichten jeweils mehr als 90% nach 16 Wochen eine Viruslast unter 400 Kopien/ml, bei Einsatz von Raltegravir + Fuzeon® + Prezista® sogar 98%.

Für einen Teil der Patienten liegen bereits 24-Wochen Daten vor, die ähnlich beeindruckend aussehen. Dabei ist Raltegravir nach den ersten Erfahrungen sehr gut verträglich. Zumindest gab es zwischen den beiden Armen in den BENCHMRK Studien keine auffälligen Unterschiede im Hinblick auf die Nebenwirkungen.

Allerdings könnten die Integrasehemmer – ähnlich wie die NNRTI – eine „Achillesferse“ haben: Bei Versagen einer Behandlung mit Integrasehemmern konnten in vielen Fällen Resistenzmutationen gefunden werden. Im Falle von Raltegravir führen nach ersten Daten die Mutationen N155H oder Q148K/R/H (möglicherweise im Zusammenspiel mit weiteren Mutationen) zu einem virologischen Versagen.

Ähnlich wie die NNRTI müssen die Integrasehemmer also mit wirksamen Substanzen mit möglichst hoher Resistenzbarriere kombiniert werden, um langfristig wirksam bleiben zu können.

Wenn sich in der weiteren Entwicklung von Raltegravir keine größeren Schwierigkeiten mehr ergeben, könnte die Substanz bereits Ende dieses Jahres in den USA zugelassen werden.

Elvitegravir: Phase II

Elvitegravir ist in der klinischen Entwicklung noch nicht ganz so weit, aber auch bei dieser Substanz zeigte sich in den bisherigen Studien eine sehr gute Wirksamkeit, gepaart mit guter Verträglichkeit. In wieweit sich die Boosterung mit 1x100 mg Norvir® kombinieren lässt mit anderen Proteasehemmern, die zum Teil mit 2x100 mg geboostet werden müssen und ob sich bei Einsatz von Elvitegravir ohne einen anderen Proteasehemmer Probleme mit einer Resistenzentwicklung gegen Norvir® ergeben könnten, müssen die weiteren Studien zeigen.

Die bisherigen Resistenzuntersuchungen ergaben zwei Pfade zu einer Resistenz: T66I verringert die Empfindlichkeit gegen Elvitegravir um etwa 15%, während Raltegravir wirksam bleibt. E92Q bewirkt eine 30fache Resistenz gegen Elvitegravir und ein etwa 6fache gegen Raltegravir.

Quellen:

- Cooper D et al.: "Results of BENCHMRK-1, a Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of MK-0518, a Novel HIV-1 Integrase Inhibitor, in Patients with Triple-class Resistant Virus", CROI 2007, Abstract 105aLB
- Steigbigel R et al.: "Results of BENCHMRK-2, a Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of MK-0518, a Novel HIV-1 Integrase Inhibitor, in Patients with Triple-class Resistant Virus", CROI 2007, Abstract 105bLB
- Zolopa A et al.: "The HIV integrase inhibitor GS-9137 demonstrates potent ARV activity in treatment experienced patients", CROI 2007, Abstract 143LB
- Jones G et al.: "In-vitro resistance profile of HIV-1 mutants selected by the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303)" CROI 2007, Abstract 627

Maraviroc: beeindruckende 24-Wochen-Ergebnisse in MOTIVATE 1 und 2

Mehr als die Hälfte von intensiv vorbehandelten Patienten, die den CCR5-Antagonisten Maraviroc zusammen mit einer optimierten Backgroundtherapie (OBT) erhielten, hatten nach 24 Wochen eine HI-Viruslast unter 400 Kopien/ml.

MOTIVATE 1 und 2 sind weitergehende Placebo-kontrollierte Phase

2b/3-Studien. Beide Studien haben ein ähnliches Design mit intensiv vorbehandelten Patienten und HIViren mit CCR5-Tropismus, d.h. Viren, die den CCR5-Korezeptor beim Eindringen in die Zelle bevorzugen. Die Ergebnisse von 601 Patienten der MOTIVATE 1-Studie (USA und Kanada) und 475 Patienten der MOTIVATE 2-Studie (Europa, Australien und USA) wurden auf der CROI präsentiert.

Die Patienten hatten bei der Rekrutierung Viruslasten über 5000 Kopien/ml mit ihrer bestehenden Behandlung. Alle Teilnehmer wiesen eine Resistenz zu mindestens einem Medikament der drei größeren Substanzklassen, einschließlich Resistenzen gegen mindestens zwei Proteasehemmer auf. In beiden Studien wurde die Backgroundtherapie durch Resistenztests optimiert.

Die Randomisierung (zufällige Verteilung) erfolgte in drei Studienarme, Placebo, einmal täglich 300 mg Maraviroc oder 2 mal täglich 150 mg. Die Maraviroc-Dosierung wurde von Medikamenten in der Backgroundtherapie bestimmt. Patienten mit einem Ritonavir geboosteten Proteasehemmer oder dem NNRTI Delavirdin (ebenfalls Boosterwirkung) wurde 150 mg Maraviroc verabreicht, während alle anderen Patienten 300 mg Maraviroc erhielten.

Die Patientencharakteristika in den drei Armen der beiden Studien waren weitgehend ähnlich. In MOTIVATE 1 lag die mittlere CD4-Zellzahl vor Studienbeginn zwischen 150 und 168 Zellen/mm³ je nach Studienarm, die durchschnittliche Viruslast bei annähernd 65000 Kopien/ml. Zwischen 66 % und 76 % der Patienten hatten in ihrer optimierten Backgroundtherapie zwei oder weniger aktive Medikamente. In MOTIVATE 2 variierte die mittlere Ausgangs-CD4-Zellzahl zwischen 174 und 184 Zellen/mm³. Die mittlere Ausgangsviruslast lag hier ebenfalls im Bereich von 65000 Kopien/ml. Annähernd zwei Drittel der Patienten hatten zwei oder weniger aktive Substanzen ihrer Backgroundtherapie.

Ergebnisse MOTIVATE 1 und 2:

Woche 24		Placebo + OBT	Maraviroc 1x tägl. + OBT	Maraviroc 2x tägl. + OBT
MOTIVATE 1	% VL < 400/ml	31	55	60
	%VL <50/ml	25	42	48,5
	CD4-Veränderung /mm ³	+52	+107	+111
MOTIVATE 2	% VL < 400/ml	23	55,5	61
	%VL <50/ml	21	46	41
	CD4-Veränderung /mm ³	+64	+112	+102

Die Unterschiede vom Placeboarm zu den Studienarmen mit Maraviroc waren sowohl bei der Absenkung der Viruslast unter 400 oder 50 Kopien/ml, als auch bei dem Zugewinn von CD4-Zellen hochsignifikant (p mindestens $<0,001$).

Die Teilnehmer wurden unterteilt in Viruslast über oder unter 100.000 Kopien/ml zu Studienbeginn und dem Gebrauch von Enfuvirtid (Fuzeon®) in der optimierten Backgroundtherapie. Diese Subgruppenanalysen ergaben keinen Unterschied im Therapieerfolg mit Maraviroc, weder bei der Ausgangsviruslast noch bei der Behandlung mit Enfuvirtid. Bei der Analyse der Untergruppen von Patienten nach Anzahl der aktiven Substanzen in der Backgroundtherapie zeigten Patienten mit keinem aktiven Medikament eine größere Wahrscheinlichkeit der viralen Unterdrückung im 2xtägl. Maraviroc-Arm. 29 % versus 18 % bei 1xtägl. Maraviroc und 3 % für die Placebogruppe.

Dieser Unterschied zwischen den beiden Dosierungsarmen zeigte sich aber nicht, wenn aktive Substanzen in der Backgroundtherapie vorhanden waren. Das Spektrum von Nebenwirkungen und deren Intensität je nach Studienarm unterschied sich unwesentlich.

Quelle: Keith Alcorn, Michael Carter, Maraviroc shows potent effect in highly treatment-experienced, aidsmap.com, 21.03.2007; Jules Levin, Motivate 1 Study: efficacy and safety of Maraviroc plus optimized backgroundtherapy in viremic; ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 24 week results of phase 2b/3-studies; natap.org/2007/CROI.

TMC 278 kann sich mit Efavirenz bei therapienaiven Patienten messen

TMC 278, ein neuer Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) wurde in einer randomisierten Studie mit 368 bisher nicht vorbehandelten Patienten mit Efavirenz (Sustiva®) verglichen. Die 48-Wochen-Ergebnisse der Phase IIb-Studie zeigten, dass TMC 278 eine vergleichbare Wirksamkeit hat, aber möglicherweise mit weniger Nebenwirkungen als Efavirenz verbunden ist.

In der Studie erhielten die Teilnehmer entweder Efavirenz oder eine von drei TMC 278-Dosierungen: 25, 75 oder 150 mg einmal täglich. Etwa dreiviertel der Patienten erhielten zusätzlich Combivir® (AZT/3TC), während ein Viertel Truvada® (Tenofovir/Emtricitabin) als Backgroundtherapie wählte. Die durchschnittliche Viruslast betrug 69.000 Kopien/ml in den TMC 278-Armen und 75.000 Kopien/ml in der Efavirenz-

Gruppe. Die Ausgangs-CD4-Zellzahl lag bei 200 bzw. 207 Zellen/mm³.

Die Studienteilnehmer waren seit etwa einem Jahr mit HIV infiziert. In der Intent-to-Treat-Analyse (Therapieabbruch gilt als Therapieversagen) war die Zahl der Teilnehmer unter einer Viruslast 50 Kopien/ml in den vier Studienarmen etwa gleich: 81% mit Efavirenz und 25 mg TMC 278, 80% mit 75 mg TMC 278 und 79% mit 150 mg TMC 278. Berücksichtigt man die Daten von den Patienten, die bis zur 48. Woche vorlagen (on treatment), dann erreichten 90% eine Viruslast unter 50 Kopien/ml in allen vier Armen.

Der Zugewinn an CD4-Zellen war weitgehend vergleichbar: 125, 145 und 143 Zellen/mm³ in den TMC 278-Armen und 127 Zellen/mm³ im Efavirenz-Arm.

Ein etwas größerer Anteil von 10% der Patienten mit der höchsten Dosis von TMC 278 brach die Studie wegen Nebenwirkungen vorzeitig ab. Es wurden mit höheren Dosierungen von TMC 278 keine Blutfettanormitäten festgestellt, aber die höheren Dosierungen könnten mehr Hautausschläge verursacht haben. Probleme des Zentralnervensystems wie Kopfschmerzen, Benommenheit und Schläfrigkeit betrafen mehr Teilnehmer mit Efavirenz (53%) als mit TMC 278 (33%). Schwindel machte 11% der Efavirenz-Gruppe zu schaffen, aber nur 1% der Patienten mit TMC 278. Vorübergehende Hautausschläge betrafen 19% mit Efavirenz und 8% in den jeweiligen TMC 278-Armen. Ein Teilnehmer hatte einen Grad-3-Hautausschlag mit 75 mg TMC 278, aber zusammen mit dem Antibiotikum Dapson. Etwa 10% der Teilnehmer hatten ernste Nebenwirkungen. Das Auftreten von Grad 3 oder 4-Nebenwirkungen betraf 25% bei allen TMC 278-Armen gegenüber 16% im Efavirenzarm.

Anton Pozniak, Studienleiter in Chelsea and Westminster Hospital, London, gibt aber für diesen Unterschied den anderen beteiligten Studienärzten die Schuld, die wohl über die Nebenwirkungen in den TMC 278-Armen aufmerksamer als über den Efavirenz-Arm berichtet hatten. Das Gesamtcholesterin und „schlechtes“ HDL-Cholesterin stieg mit Efavirenz mehr als bei TMC 278 an. Aber die Efavirenz-Patienten hatten einen größeren Zugewinn an dem „guten“ HDL-Cholesterin. Unter TMC 278 insgesamt fielen die Triglyzeridwerte durchschnittlich um 10mg/dl, während sie in der Efavirenz-Gruppe um 19 mg/dl anstiegen.

Aus den bisherigen Untersuchungen ergaben sich noch keine Erkenntnisse über eine fruchtschädigende Wirkung von TMC 278, ein Problem, das den Einsatz von Efavirenz bei schwangeren oder möglicherweise schwanger werdenden Frauen verbietet. Deshalb nahmen alle Frauen in dieser Studie Kontrazeptiva. Tibotec hat sich für die Phase III-Studie für die einmalig einzunehmende 75 mg TMC 278-Dosis entschieden.

Quelle: Mark Mascolini, TMC 278 matches Efavirenz in treatment-naive people, natap.org; 2007/CROI