

HIV-Therapie heute

Neue Strategien dringend gefragt

MADRID – Eine möglichst komplette Unterdrückung der Virusreplikation ist bei der HIV-Infektion mit einer höheren CD4-Zahl und besserer klinischer Prognose assoziiert. Um diese zu erreichen sind angesichts der Resistenzentwicklung des HIV neue Strategien dringend erforderlich, betonten Experten an der 11th European AIDS Conference (EACS).

Selbst bei stark vorthreatierten Patienten sollte das Ziel einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine Viruslast < 50 Kopien/ml sein. „Das Auftreten eines Therapieversagens ist meist die Folge des Zusammenspiels mehrerer Faktoren“, sagte **Professor Dr. Jonathan Schapiro**, Direktor der Abteilung für HIV und AIDS am National Hemophi-

lia Center in Tel Hashomer, Israel. Diese Faktoren sind insbesondere mangelnde Adherence, Nebenwirkungen der Medikamente, suboptimale Pharmakokinetik und Resistenzen (siehe Grafik 1). Die Folgen sind schwerwiegend. Prof. Schapiro: „Dauerhaft nachweisbare HIV-RNA, egal ob hoch oder gering, wird letztlich zur Entwicklung von

Resistenzen und damit zum Verlust künftiger Therapie-Optionen, CD4-Rückgang und Krankheitsprogression führen. Dieser Prozess kann lange dauern und dadurch den Kliniker dazu verleiten, die konstante Virusreplikation zu verharmlosen.“

Konsequente Unterdrückung

Studiendaten zeigen, dass die konsequente Unterdrückung des Virus unter die Nachweisgrenze die Entwicklung von Resistenzen verhindert, zu besserer immunologischer Funktion führt und die Progression der Erkrankung verzögert. Eine intermittierende, an der CD4-Zahl orientierte Therapie, war dagegen in der SMART Studie¹ mit einem erhöhten Risiko opportunistischer Infekte und Tod assoziiert. In einer dänischen Kohortenstudie konnte ebenfalls ein deutlicher Zusammenhang zwischen virologischer Suppression und Mortalität nachgewiesen werden.²

Gleichzeitig ist es jedoch in aktuellen Studien^{3,4,5} gelungen, zu zeigen, dass das Ziel einer möglichst kompletten Virussuppression (<50 Kopien/ml) auch bei vielen Patienten mit resistenten Viren erreichbar ist. Prof. Schapiro: „Diese Studien haben ebenfalls gezeigt, dass bei Auftreten von Multiresistenzen neue Substanzen einem kombinierten

Einsatz der älteren Medikamente überlegen sind.“

Neue Strategien und Ansatzpunkte sind in der Therapie der HIV-Infektion also dringend gefragt. Eine dieser Strategien setzt beim Eintritt des HI-Virus in die Zelle an. Zur Erklärung wies **Professor Dr. Anton Pozniak**, Executive Director der HIV Forschung am Chelsea and Westminster Hospital und Honorary Senior Lecturer am Imperial College in London, auf aktuelle Forschungsergebnisse zum Eintrittsmechanismus des HI-Virus hin. So benötigt HIV Chemokin-Korezeptoren der CD4-Zelle, um in diese eindringen zu können. Das Virus hat dabei die Möglichkeit, den CCR5- oder den CXCR4-Rezeptor zu benutzen. Welcher der beiden Rezeptoren tatsächlich benutzt wird, hängt vom HIV-Stamm ab und wird als Tropismus bezeichnet. Es gibt sowohl reine R5- oder X4-tropische Viren als auch Stämme, die beide Rezeptoren nutzen können (dual tropische) sowie gemischte Viruspopulationen (mixed tropische).

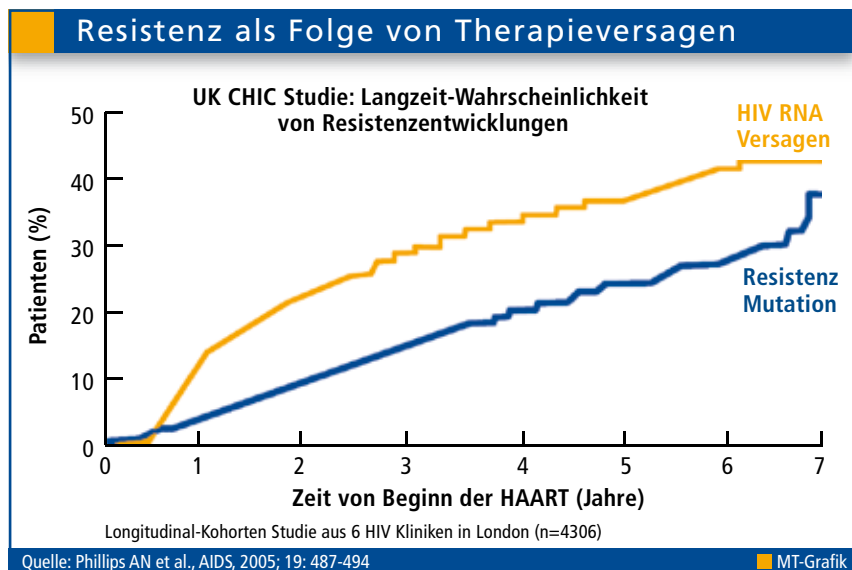
Prof. Pozniak: „Das Verständnis dieser Details des Eindringens von HIV in den Lymphozyten hat auch den Angriff auf neue Therapieziele möglich gemacht. Dazu gehört CCR5.“ Aufgrund einer genetischen Mutation (CCR5 Δ32) fehlt dieser Rezeptor bei rund einem Prozent

der europäischen Bevölkerung. Diese Personen haben ein weitgehend normales Immunsystem, sind jedoch resistent gegen R5-tropische Viren und haben ein deutlich geringeres Risiko für eine HIV-Infektion. Bei rund 10 bis 15 % der europäischen Bevölkerung liegt die Mutation heterozygot vor, was zu einer geringeren Zahl von CCR5-Rezeptoren auf den CD4-Zellen führt. Bei diesen Menschen kommt es im Falle einer HIV-Infektion zu einer langsameren Progression der Krankheit.

Damit war CCR5 ein naheliegendes Ziel für neue Substanzen in der Therapie der HIV-Infektion. Die Strategie wurde als vielversprechend eingestuft, da bei ca. 80 % der diagnostizierten und bei ca. 60 % der behandelten Patienten R5-tropische Viren gefunden wurden.⁶⁻¹¹

Referenzen:

- 1 SMART Study Group, et al., N Engl J Med. 2006; 355: 2283-2296
- 2 Lohse N et al., Clin Infect Dis. 2006; 42: 136-144
- 3 Clotet B et al., Lancet. 2007; 369: 1169-1178
- 4 Hicks CB et al., Lancet. 2006; 368: 466-475
- 5 Nelson M et al., J AIDS. 2005; 40: 404-412
- 6 Brumme ZL et al., J Infect Dis. 2005; 192: 466-474
- 7 Coakley E et al., 2nd IWTHIVE. Boston, 2006. Abstract 8
- 8 Moyle GJ et al., J Infect Dis. 2005; 191: 866-872
- 9 Demarest J et al., 44th ICAAC. Washington, DC, 2004. Abstract H-1136
- 10 Melby T et al., J Infect Dis. 2006; 194: 238-246
- 11 Wilkin T et al., Clin Infect Dis. 2007; 44: 591-595



Grafik 1

CCR5-Antagonisten

Gute Virus-Kontrolle, gute Verträglichkeit

MADRID – Mit dem CCR5-Antagonisten Maraviroc hat eine Substanz mit völlig neuem Wirkmechanismus sowohl in den USA als auch in Europa die Zulassung zur Therapie der HIV-Infektion bei Patienten mit multiresistentem Virus erhalten. In der Schweiz ist die Zulassung beantragt.

Eine therapeutische Blockade des CCR5-Rezeptors wurde bereits mit mehreren Substanzen versucht, von denen nun eine, Maraviroc, sowohl in den USA als auch in Europa die Zulassung für die Therapie der HIV-Infektion bei vorbehandelten Patienten erhalten hat.

„Maraviroc ist ein oral verfügbarer CCR5-Antagonist mit potenter antiretroviraler Aktivität“, sagte **Dr. Mike Youle**, Leiter der klinischen HIV-Forschung am Royal Free Center for HIV Medicine des Royal Free Hospital in London. In einer Phase-II-Studie konnte mit

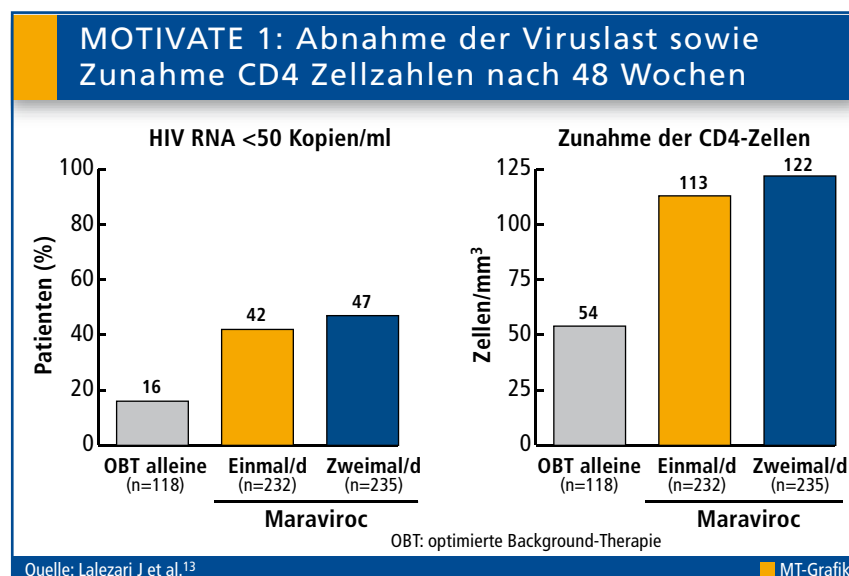
Maraviroc in den Dosierungen 100, 150 und 300 mg BID sowie 300 mg QD eine dosisabhängige Reduktion der HIV-RNA nachgewiesen werden.¹²

Auf Basis dieser Daten wurden die MOTIVATE 1 und 2 Studien ins Leben gerufen.¹³ Es handelt sich dabei um doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte Phase-IIb/III-Studien mit vorthreatierten Patienten mit multiresistentem HIV. Patienten mit reiner R5-Infektion erhielten entweder Plazebo plus optimierte Background-Therapie, oder 150 mg Maraviroc einmal bzw. zweimal täglich, jeweils in Kombination mit optimierter Background-Therapie (OBT).

Die Interimsanalyse nach 48 Wochen zeigte eine deutliche Überlegenheit des CCR5-Antagonisten hinsichtlich aller Parameter für die Wirksamkeit (Viruslast, Anteil der Patienten bei denen das Virus unter die Nachweisgrenze sinkt, CD4-Anstieg, siehe Grafik 2).¹³ Die Ergebnisse waren unabhängig sowohl von

der Viruslast bei Therapiebeginn (über oder unter 100 000 Kopien/ml) als auch vom Einsatz von Enfuvirtid. Nebenwirkungen, AIDS-definierende Events und Auffälligkeiten von Laborwerten, inklusive eines Anstiegs der Leberenzyme, waren in allen Gruppen gleich häufig. Dr.

Youle: „Die Verträglichkeit war in Woche 24 gleich gut wie in Woche 48. Wichtig war, dass kein Zusammenhang mit AIDS-abhängigen Malignomen auftrat.“ Mit Maraviroc und optimierter Background-Therapie wurde also im Vergleich zu OBT alleine eine signifikant überlegene



Grafik 2

Viruskontrolle und höhere CD4-Zahlen erreicht. Dabei wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Sicherheit beobachtet.

Aufgrund dieser Daten erhielt Maraviroc als erster CCR5-Antagonist sowohl in Europa als auch in den USA die Zulassung zur Therapie der HIV-Infektion bei vorthreatierten Patienten (in der Schweiz ist die Zulassung von Maraviroc beantragt). Eine Phase-III-Studie mit therapie-naiven Patienten läuft noch. Dr. Youle: „Die Daten zu den CCR5-Antagonisten zeigen, dass diese neue Substanzklasse eine erhebliche Bedeutung für die HIV-Therapie bekommen könnte.“

Referenzen:

- 12 Fätkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA Nat Med. 2005; 11: 1170-1172
- 13 Lalezari J, et al., 47th ICAAC. Chicago, 2007. Abstract H-718a

IMPRESSUM

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23,
Postfach, 4002 Basel
Information: Pfizer AG
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Reno Barth, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages