



## **Zusammenfassung der 2. IAS Konferenz**

**Paris, 13.-16. Juli 2003**

von Pietro Vernazza, St. Gallen



## Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| IAS und ihre eigene Konferenz .....                                     | 3  |
| Die IAS hat sich erfolgreich durchgesetzt.....                          | 3  |
| Epidemiologie und Prävention.....                                       | 3  |
| Mortalität und HCV .....  | 3  |
| Immer noch die Hälfte der Todesfälle AIDS-assoziiert .....              | 3  |
| Mortalität unter HAART .....  | 4  |
| HIV und Genitaltrakt .....  | 4  |
| Compartment issue re-visited .....                                      | 4  |
| Repliziert HIV in Leydig'schen Zellen im Hoden ? .....                  | 5  |
| Microbicides.....   | 5  |
| Blockade von CCR5 genügt zur Prävention der vaginalen Transmission..... | 5  |
| E.Coli K5 Polysacharide.....  | 6  |
| NNRTI als Vag Micro .....   | 6  |
| STIs auf dem Vormarsch .....  | 6  |
| HIV Virologie .....   | 7  |
| Routinediagnostik der HIV Infektion .....                               | 7  |
| Wichtig: Daran Denken .....   | 7  |
| HIV Therapie .....  | 7  |
| Neue Therapiestrategien .....   | 7  |
| Week-on-week-off ist tot .....  | 7  |
| Nuke-Sparing regimens .....   | 7  |
| Flucht nach vorn: PI-sparing regimens .....                             | 8  |
| Ritonavir: the big booster! .....                                       | 9  |
| A propos boosting: XRE als neues Prinzip .....                          | 9  |
| MaxCMin-2: Lange erwartete Resultate endlich verfügbar! .....           | 9  |
| Once-daily: Me-too!.....  | 10 |
| Erfahrungen mit den neueren Medikamenten .....                          | 10 |
| Atazanavir: Ein Versuch einer Rehabilitation .....                      | 10 |
| Atazanavir ohne Ritonavir: Käumlich! .....                              | 11 |
| Enfuvirtide (T-20) .....  | 12 |
| Tenofovir .....   | 12 |
| FTC (Emtricitabine).....  | 12 |
| Substanzen in klinischer Entwicklung.....                               | 13 |
| SPD754: ein neuer NRTI ohne Resistenzpotential? .....                   | 13 |
| TMC114: ein neuer Protease-Hemmer .....                                 | 13 |
| Management der HIV Infektion (inkl. Nebenwirkungen).....                | 13 |
| PEP.....  | 13 |
| PEP auch bei Risiko ohne bekanntem Serostatus.....                      | 13 |
| HCV-HIV coinfection .....   | 14 |
| Akute HCV-Infektion: Wer sucht, der findet .....                        | 14 |
| Lipodystrophie .....  | 14 |
| HAART und Lipidstoffwechsel: Eine irreversible Katastrophe ? .....      | 14 |
| Risikofaktoren für eine Neuropathie.....                                | 15 |
| HIV Pathogenese .....   | 16 |
| Immunpathogenese .....  | 16 |
| Zelluläre Immunantwort und Schutz vor Infektion .....                   | 16 |
| IL-2 zur Verbesserung der CD4 Antwort .....                             | 16 |
| Genetic factors.....  | 17 |
| HLA und KIR Polymorphismen .....  | 17 |
| Können genetische Studie je das Management verbessern? .....            | 17 |
| HIV-Escape Mutanten und genetischer Background .....                    | 18 |
| Abstracts .....   | 19 |

## IAS und ihre eigene Konferenz

### Die IAS hat sich erfolgreich durchgesetzt

Die erste Konferenz der Internationalen AIDS Society (IAS) vor zwei Jahren war ein guter Start in eine erfolgreiche Konferenzgeschichte. Die diesjährige 2. Konferenz hat auch diejenigen Kliniker und Forscher mobilisiert, die beim ersten Meeting in Argentinien noch zögerten. Doch die rasche Entwicklung in der Erforschung von neuen AIDS-Therapien und Grundlagen für eine erfolgreiche Impfung rechtfertigt einen solchen Kongress. Mehr als 6000 Delegierte, doppelt so viele wie in Argentinien, sind nach Paris gereist. Das wunderbare Sommerwetter und die Festliche Stimmung am Wochenende vor dem Französischen Nationalfeiertag waren wohl eine angenehme Kulisse für den diesjährigen Kongress.

Im Gegensatz zur Internationalen AIDS-Konferenz, mit welcher die IAS Konferenz nun jährlich alterniert, fokussiert diese Konferenz auf Therapie und Pathogenese und hat daher das Potenzial, für Kliniker und AIDS-Forscher so bedeutend wie die Amerikanische Retroconference zu werden. Von fast 1900 Abstracts wurden knapp 10% als oral presentations angenommen und gut die Hälfte als Poster. Im Vergleich zur Internationalen AIDS-Konferenz macht dies die Menge der Beiträge noch gut überschaubar.

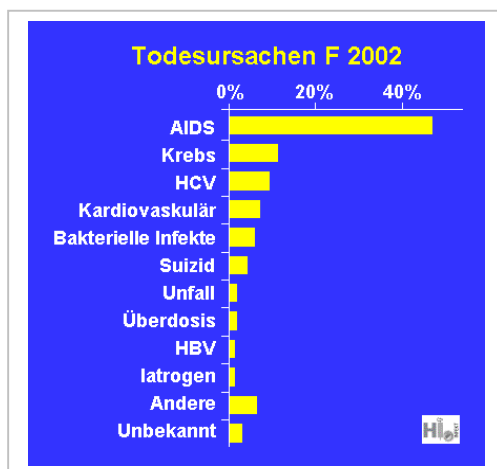
Nur gerade 12% der Beiträge waren Antiviralen Therapien gewidmet, das Spektrum der Beiträge war sehr breit. Die folgende Auswahl ist jedoch eine sehr beschränkte, durch die persönlichen Interessen des Autors beeinflusste Selektion.

## Epidemiologie und Prävention

### Mortalität und HCV

#### Immer noch die Hälfte der Todesfälle AIDS-assoziiert

Zwei französische Studien untersuchten die Todesursachen bei Patienten mit HIV Infektion. In der Einen Studie ([Abstract 87](#), Mortalviac 2001) wurde untersucht, wie die *end-stage-liver-diseases* (ESDL) in den Jahren 1995 bis 2001 zunahmen. In der zweiten Untersuchung



([Abstract 88](#), Mortalité 2002, s. Abbildung) wurden während einem Jahr alle Todesursachen bei Patienten mit HIV-Infektion die in einem von 187 Zentren behandelt wurden, untersucht. Es zeigt sich, dass auch heute noch fast die Hälfte der Patienten (47%) an den Folgen der HIV-Infektion (AIDS) stirbt. Doch andere Todesursachen nehmen an Bedeutung zu. Deutlich häufiger als in der Normalbevölkerung finden sich Todesfälle als Folgen einer HCV-Infektion.

Interessant ist auch die Beobachtung, dass die HIV-Infektion bei den meisten der an AIDS verstorbenen Patienten erst kurz vor dem Tode gestellt wurde. Dies entspricht auch unserer Erfahrung in der Schweiz.

## Mortalität unter HAART

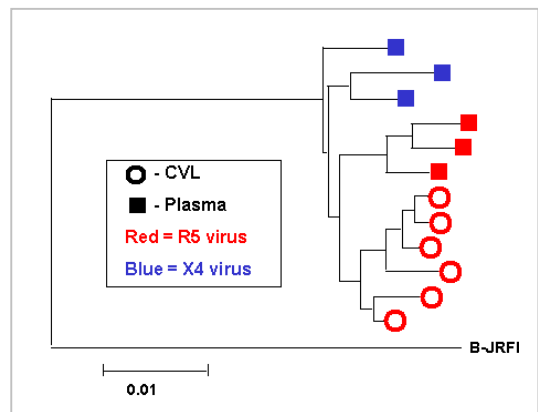
In einer weiteren Untersuchung aus Holland wurde die Mortalität mit und ohne HAART verglichen ([Abstract 89](#)). Dabei ging es um zwei Fragen: a) Rückgang der Mortalität unter HAART, b) gibt es eine Zunahme von nicht HIV-assoziierten Todesfällen (als Hinweis auf eine Toxizität von HAART). Über 8500 Patienten waren in der Kohorte (bis Juli 2003), 6098 wurden mit HAART behandelt, über 23'000 Patientenjahre Beobachtung. Beim Einschluss konnten Patienten schon eine nicht-HAART Vorbehandlung haben. Die Mortalität war signifikant höher bei Patienten, die vor Beginn der HAART bereits eine HIV-Therapie hatten (15% vs. 4%).

Das Risiko, an den Folgen von AIDS zu sterben war höher bei Therapiebeginn vor 1998 (HR=2.6), tiefen CD4-Werten oder vorbestehender AIDS-Diagnose (HR 4.6) bei Therapiebeginn. Aber auch eine schlechte Compliance war mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert (HR 6.3 für Compliance <67% vs. 100%). Intravenöser Drogenkonsum war erwartungsgemäss assoziiert mit einem höheren Mortalitätsrisiko für Nicht-HIV Todesfälle.

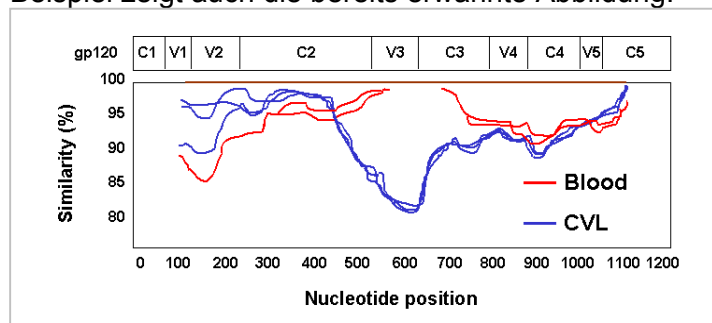
## HIV und Genitaltrakt

### Compartment issue re-visited

Einige Abstracts haben sich der Frage der lokalisierten HIV-Replikation im Genitaltrakt gewidmet. Besonders hervorstechend war dabei das Poster der Gruppe von Barbara Weiser aus Albany ([Abstract 357](#)). Diese Gruppe hat bei 12 Frauen HIV-RNA Proben aus dem Genitaltrakt (CVL) und Blut entnommen und von diesen Proben insgesamt 160 Clone isoliert. Die HIV Proben aus Blut und Genitaltrakt waren immer eng verwandt, doch in 9 von 12 Frauen fanden sich deutliche Unterschiede bei der phylogenetischen Analyse dieser Proben. Ein repräsentatives Beispiel einer solchen phylogenetischen Analyse von HIV klonen aus Blut und CVL einer einzelnen Patientin ist in der Abbildung rechts zu sehen.



In der gleichen Arbeit wurden aber gleichzeitig noch zwei weitere interessante Fragen untersucht: Wir wissen ja bereits, dass es bei der sexuellen Übertragung von HIV vorwiegend zur Übertragung von R5 Viren kommt. Bisher gingen wir davon aus, dass dies auf einen besonderen Tropismus für R5 Viren der Targetzellen im Genitaltrakt liegt (s. dazu unseren [Bericht vom CROI 2002 in Seattle](#)). Doch in dieser Arbeit konnte nun auch gezeigt werden, dass X4 Viren (SI-Phänotyp) deutlich seltener im Genitaltrakt zu finden sind als im Blut. Ein solches Beispiel zeigt auch die bereits erwähnte Abbildung.



ungen angestellt. Sie haben die Sequenzen in CVL und Blut verglichen. Dabei haben sie im Bereich der V3-Loop des gp120 (die für die Bindung eingeht) grosse Unterschiede zwischen den Proben von Frauen mit hohen CD4 Zellen ausgezeigt. Die Replikation von HIV mit grosser Ähnlichkeit zum Blut und der Immunstatus ist ein wichtiger Aspekt der Untersuchung der Unterschiede zwischen den Proben. Diese Abbildung aus Poster 357. Offen-

bar passt sich das Virus im Genitaltrakt durch eine Vermehrung der Glykosilierungsstellen den besonderen Anforderungen einer Infektion von Schleimhäuten an. Das Resultat ist aber ein weiterer und deutlicher Beweis dafür, dass das HI-Virus im Genitaltrakt lokal repliziert (sog. Compartmentalized Replication).

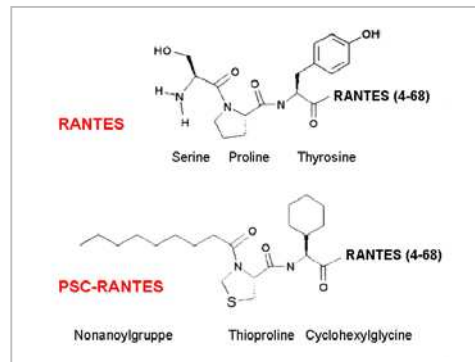
### Repliziert HIV in Leydig'schen Zellen im Hoden ?

Bis heute ist eigentlich noch nicht restlos geklärt, ob HIV die männlichen Keimzellen infizieren kann und ob HIV schon im Hoden eine Infektion etablieren kann. Die meisten Hinweise sprechen allerdings gegen eine Infektion der Keimzellen. In einem Poster ([Abstract 364](#)) hatte eine Französische Gruppe präliminäre Daten zur experimentellen Infektion von Keimzellen vorgestellt. Roulet und Kollegen versuchten Leydig-Zellen zu infizieren. Dies gelang jedoch nicht, da der Fusionsprozess nicht stattfindet. Werden die Viren aber durch einen molekularen Trick (VSV-envelope) so verändert, dass sie in die Zelle eindringen können, so können sie wohl in den Leydig-Zellen replizieren. Damit haben die Autoren gezeigt, dass die Barriere für die HIV-Replikation im Hoden im Fusions-Prozess zu suchen sind. Werden ganze menschliche Hodenstückchen (3mm<sup>3</sup>) in vitro mit HIV-infiziert, so gelingt eine sehr geringe HIV Replikation. Vermutlich dürfte diese Replikation jedoch durch andere Zellen (Makrophagen) unterhalten werden.

### Microbicides

#### Blockade von CCR5 genügt zur Prävention der vaginalen Transmission

Einige Epidemiologische und biologische Arbeiten weisen darauf hin, dass die sexuelle Übertragung von HIV vorwiegend über CCR5 Viren geht. M. Ledermann präsentierte Daten im Tierversuch, wonach eine Blockade von CCR5 Viren tatsächlich genügen dürfte ([Abstract 157](#)). In dieser Arbeit wurde die Wirkung von **PSC-Rantes** (s. unten) bei Meerkatzen untersucht. PSC-Rantes ist eine Weiterentwicklung der früheren Testsubstanz AOP-Rantes. Ein Abkömmling des Chemokins Rantes, welcher keine intrinsische Aktivität hat. Gegenüber AOP-Rantes ist PSC Rantes einiges potenter, daher sein Name „Pritty Strong Compound=PSC“. In diesem Experiment wurden Meerkatzen vaginal mit SHIV (300 TCID<sub>50</sub>) infiziert, nachdem sie mit verschiedenen Konzentrationen PSC-Rantes (in 4 ml Lösung) vaginal vorbehandelt wurden. Es kam zur dosisabhängigen Hemmung der Infektion dieser Tiere, wobei 1/ 5 Tieren, nach 300 ug/ml und 0/5 Tieren nach 1000 ug/ml PSC-Rantes-Beahndlung infiziert wurden. Der Trick an dieser Arbeit war jedoch, dass das Virus, welches hier verwendet wurde (SHIV-162P3) ein Dual-tropisches Virus ist, also auch bei Hemmung des CCR-5 Chemokine über den CXCR4 Rezeptor eine CD4 Zelle infizieren kann.



PSC Rantes wurde im Detail von den Entwicklern im [Poster 537](#) vorgestellt. Die Substanz wurde von einer Gruppe (Gaertner, Cerini, Offord, Hartley) am Biochemie-Institut der Uni Genf entwickelt und wird von *Gryphon Pharmaceuticals* in grossen Mengen synthetisiert. PSC-Rantes ist um ein vielfaches potenter als Rantes. In einer Konzentration von 100nM reduziert PSC-Rantes die CCR5-Rezeptoren auf der CD4 Zelloberfläche um mehr als 90% (knapp 10% für Rantes).

## E.Coli K5 Polysaccharide

Ein weiteres neues Molekül für eine Weiterentwicklung zu einem vaginalen Microbicide hatte eine Gruppe mit Dr. Pinna vom San Raffaele in Milano präsentiert ([Abstract 156](#)). Die Gruppe verwendete ein Derivat des E.coli K5-polysaccharids. Dieses gleicht in seiner Struktur dem Heparin, von welchem bekannt ist, dass es die Bindung von X4-Viren an gp120 blockiert. Das K5-Polysaccharide wurde sulfatisiert und hemmt in dieser Form sogar die Bindung von R5-Viren an gp120. In-vitro wird die HIV-Produktion auf praktisch 0-3% der Kontrolle gehemmt (X4 und R5). Im Gegensatz zu Heparin haben die K5-Derivate keine antikoagulierende Wirkung. Vielleicht nicht nur ein Mikrobizid?

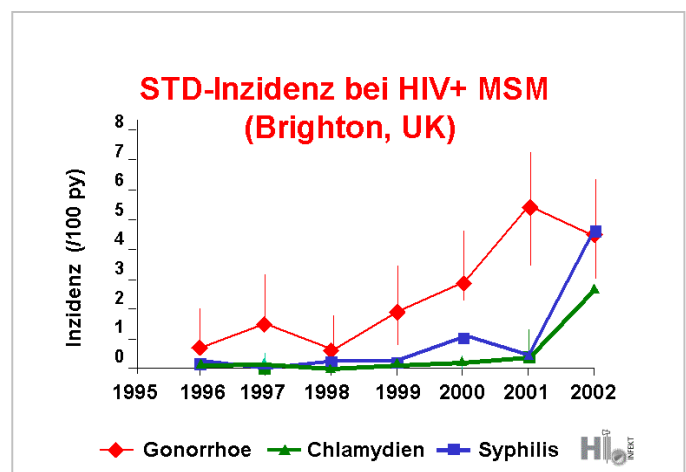
## NNRTI als Vag Micro

In einer Latebraker Präsentation ([Abstract LB11](#)) wurde ein neuer Vag-Micro-Kandidat vorgestellt. Es handelt sich um NNRTIs, die zwar eine schlechte orale Bioverfügbarkeit aufweisen, doch wegen ihrer potenten HIV-Wirkung als vaginale Mikrobizide studiert werden. Ein gut bekannter Kandidat einer ähnlichen Substanzgruppe ist UC781. UC781 wurde 1997 in [Biochemistry](#) beschrieben und am [CROI 2002 von Borkow et al.](#) als Kandidat für ein vag. Mikrobizid vorgestellt ([Publikation in AIDS 2003](#)). Diese Substanzen heben sich durch eine besonders starke, fast irreversible Bindung an die reverse Transkriptase aus. Besonders interessant an dieser Substanz ist die Tatsache, dass sowohl zell-freies wie auch zell-assoziiertes Virus blockiert wird. Bei der in Paris neu vorgestellten Substanz handelt es sich um eine neue Klasse von NNRTI, einem Diarylpyrimidin (**DAPY**). In Vitro (nur zell-freies Virus studiert) konnte die Substanz eine HIV-Infektion vollständig blockieren in einer Konzentration von 300-1000nM. Im Vergleich dazu braucht es für den gleichen Effekt 3000nM UC781. DAPY dürften sicher noch von sich hören lassen denn längerfristig haben vaginale Mikrobizide ein grosses Einsatzpotential.

## STIs auf dem Vormarsch

Einige Arbeiten befassten sich mit den *sexually transmitted infections* (STIs) in verschiedenen Kontinenten. Eine Poster-Session war der Interaktion zwischen STDs und HIV gewidmet. Insgesamt gab es jedoch aus dem Feld der STIs nicht viel zu berichten. Eine Poster aus Brighton ([Abstract 998](#) s. Abbildung) berichtete jedoch über die STI-Diagnosen aus einem Zentrum im Zeitraum zwischen 1996 und 2002. Es handelt sich aus einer Kohorte von HIV-positiven homosexuell aktiven Männern. Die Starke Zunahme der STI-Diagnosen insbesondere im 2002 ist bedrohlich. Mehr als die Hälfte (62%) der Patienten hatten eine HIV-RNA > 5000 Kop./ml im Blut zum Zeitpunkt der STI Diagnose (bei 70% Virus im Blut nachweisbar), sodass bei diesen Sexualkontakten das Risiko einer HIV-Übertragung besonders gross scheint. Auch bei Patienten unter HAART fand sich bei 24% eine nachweisbare Viruslast im Blut, was das Risiko einer Übertragung von therapie-resistenten Keimen besonders hervorhebt.

Die STI rate war deutlich höher als bei heterosexuell aktiven Männern. Dies zeigt, dass die Gruppe von MSM nach wie vor eine wichtige Zielgruppe für die HIV-Prävention darstellen.





Das Resultat wurde auch bestätigt in einer Subgruppe von 601 Männern, bei welchen jährlich ein systematisches STI- Screening durchgeführt wurde.

## HIV Virologie

### *Routinediagnostik der HIV Infektion*

#### **Wichtig: Daran Denken**

In einer Studie aus North Carolina ([Abstract 84](#)) wurde untersucht, wie oft eine HIV-Primoinfektion in der Notfallaufnahme eines Spitals verpasst wurde. Die Studie wurde als unlinked anonymous testing aufgebaut. Als Population mit einem Risiko für eine akute HIV-Infektion wurde Patienten mit Fieber definiert. Insgesamt wurden von 1000 Patienten mit Fieber (ohne bekannte HIV-Diagnose) Blutproben abgenommen, anonymisiert und mittels gepooltem RNA-assay untersucht. Unter 1000 Patienten mit Fieber fanden sich 3 (0.3%) mit frischer HIV-Infektion und weitere 19 (1.9%) mit chronischer HIV-Infektion.

Die Studie kann nicht ohne Weiteres auf unsere Verhältnisse übertragen werden. Die Studienpopulation waren vermehrt Patienten mit schlechtem Sozioökonomischem Status, die keine Krankenkasse haben und daher bei Krankheit vermehrt den Notfall des öffentlichen Spitals aufsuchen.

## HIV Therapie

### *Neue Therapiestrategien*

#### **Week-on-week-off ist tot**

Berhard Hirschel zeigte in einer Late-Breaker-Präsentation ([Abstract LB4](#)) die ersten Daten der STACCATO-Studie. In dieser Schweizerisch-Thailändisch-Australischen Studie der SHCS wurden drei Behandlungsstrategien verglichen bei Patienten, die eine gute Therapie-suppression und CD4 >350 hatten:

- Therapie fortsetzen
- Week-on-week-off Therapie
- Therapieunterbruch bis zum Abfall der CD4 Werte

Der Week-on-Week-off Arm wurde aufgrund ermutigender Resultate einer Studie vom NIH eingeführt. Doch dieser Behandlungsarm musste in diesem Frühjahr wegen einer besonders hohen Zahl von Therapieversagern gestoppt werden. Die weitere Studie läuft noch .

Mein persönlicher Eindruck von verschiedenen Studien und der klinischen Erfahrung ist der, dass ein Therapieunterbruch bei Patienten, die einmal tiefe CD4 Werte hatten, kaum lange anhält. Bei Patienten, welche die Therapie mit hohen CD4 Werten begannen, lässt sich ein Therapieunterbruch verantworten. Mit anderen Worten: Dort wo eine Therapie schon primär nicht zwingend indiziert war, kann man diese auch wieder unterbrechen.

#### **Nuke-Sparing regimens**

Die mitochondrialen Nebenwirkungen der Nukleosid-Therapie sind bestens bekannt. Auch wenn sich einzelne Nukleoside durch ein günstigeres NW-Spektrum von anderen abzeichnen, so muss doch davon ausgegangen werden, dass eine Nukleosid-Therapie zu einem kumulativen Schaden der Mitochondrien führt. Therapie-Strategien, die auf eine Vermeidung der NRTI hinzielen sind daher im Kommen.

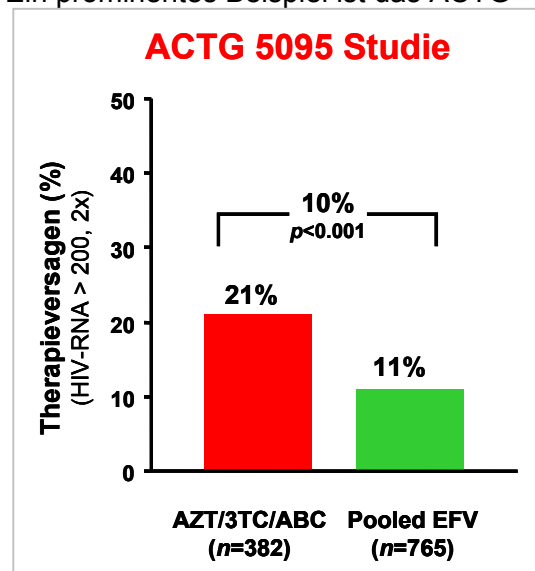
Ferré aus Nantes ([Abstract 36](#)) präsentierte präliminäre Wk24 Resultate der sog. BIKS-Studie (*Bithera with Kaletra and Sustiva*). Die Studie läuft noch weiter (48 Wochen). 86 Patienten erhielten 4 Tabl LPV/r bid und 600mg EFV qd. 14 Patienten stoppten die Therapie (v.a. EFV-toxizität). Von den restlichen 72 erreichten 67 (93%) eine Suppression <400. Nur ein Patient entwickelte eine EFV-Resistenz. Auch in dieser Studie kam es zu einem Anstieg des Serum Cholesterins (1.62 auf 2.4 mM).

Ein ähnliches Vorgehen wählte M. Steck von MSD ([Abstract 39](#)). Hier wurde eine Therapie mit IDV/r+EFV mit oder ohne Stavudine verglichen. Alle Patienten hatten noch keines der Studienmedikamente eingenommen. Stavudine schien keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie zu haben, doch die Studie (n=93) war klein und litt unter einer grossen Rate von Therapieabbrüchen (25%, beide Arme).

**St. Galler Indinavir-Mono-Trial:** Ein weiterer Schritt in Richtung Nuke-Sparing Regimens ist die von uns in St. Gallen vorgeschlagene Maintenance-Therapie mit einem ritonavir-boosted Protease-Hemmer ([Abstract 589](#)). Unsere Arbeit wurde mit grossem Interesse aufgenommen. Es handelt sich um die am weitesten fortgeschrittene, prospektive Studie zur Evaluation eines Protease-Hemmers als Mono-Therapie. Wir wählten für unsere Studie Indinavir, da sich dieses durch eine ausgezeichnete Penetration in alle Compartements auszeichnet (vgl. dazu auch [compartement-issue](#) weiter oben). Unser Poster stellte die 48 Wochen Resultate der Pilotstudie an 12 Patienten vor. Das [Poster](#) kann auf [www.infekt.ch](http://www.infekt.ch) heruntergeladen werden. Kurz zusammengefasst: Wir fanden keine Anhaltspunkte für eine nachlassende Wirkung des Protease-Hemmers Indinavir, wenn die Nuks nach vollständiger Suppression der Viruslast abgesetzt wurden.

### Flucht nach vorn: PI-sparing regimens

Noch vor wenigen Jahren galten die PIs als die nebenwirkungsträchtigen Medikamente. PI-sparing regimens werden bis heute noch versucht. Ein prominentes Beispiel ist das ACTG 5059 Protokoll ([Abstract 41](#)). Das Ziel der Studie war zu prüfen, ob eine 4-er-Therapie mit AZT/3TC/ABC=Trizivir® plus EFV besser ist als die NRTI-Kombination alleine. In einem dritten Arm wurde auch AZT/3TC + EFV als alternative gewählt. Das data-safety monitoring board hat im Februar diesen Jahres den Trizivir-only arm abgebrochen wegen einer hohen Rate von Therapieversagern (s. Abbildung). Die anderen zwei Arme laufen noch blind weiter. Im TCV-Arm hatten 61% der Patienten eine VL<50 erreicht im Gegensatz zu 74% in den beiden Armen mit EFV. Im Gegensatz zu dieser Studie, wurde beim schweizerischen SMT-trial ([Opravil et al.](#)) die Therapie erst nach stabilem Erreichen einer supprimierten VL auf Trizivir umgestellt. Dies dürfte ein wesentlicher Unterschied darstellen.



Ein ähnlicher Versuch im Sinne einer **Step-down-strategy** wurde von Martin Markowitz vorgestellt ([Abstract 42](#)). Hier wurden 448 Patienten primär mit einer 4-er Induktionstherapie mit TZV+EFV behandelt (48 Wochen !) um dann randomisiert die Therapie mit Trizivir alleine oder unverändert fortzusetzen. Doch allzu viel ist ungesund! 37% der Patienten setzten die Therapie ab (die Hälfte wegen Nebenwirkungen). Immerhin hatten 90% der Patienten, die



die Induktion vollständig durchführten, eine VL<50. Die Resultate der zweiten Phase (3 vs. 4) sind noch ausstehend. Doch jetzt ist schon klar, dass die 4-er Kombination EFV+Trizivir keine vernünftige Initialtherapie ist.

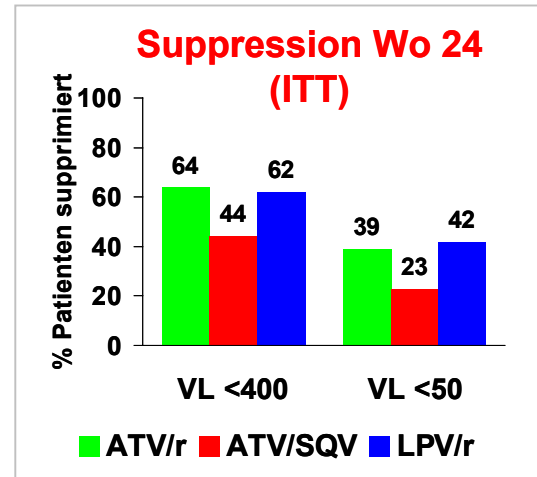
### Ritonavir: the big booster!

Boosting is in! Immer mehr zeichnet sich ab, dass die Protease-Hemmer durch ihre hohe genetische Resistenzbarriere ein wichtiger Bestandteil einer HIV Therapie sind. In den letzten Jahren wurde das Ritonavir-boosting sehr populär. Mit dieser Kombination (low-dose-RTV plus PI) kann der Protease-Hemmer sehr hohe Blutspiegel erreichen.

Eine alternative „boosting“ Strategie ist die **Kombination von Atazanavir (ATV) mit Saquinavir (SQV)**. ATV hebt die SQV-Spiegel, ähnlich wie dies für RTV der Fall ist. In einem direkten Vergleich zwischen SQV/ATV und ATV/rit ([Abstract 118](#)) war die ATZ/SQV Kombination dem ATV/rit oder LPV/rit (Kaletra®) deutlich unterlegen. In dieser Studie wurden Patienten in einen von drei Armen randomisiert:

- ATV/RTV 300/100 mg QD (n=120)
- ATV/SQV 400/1200 mg QD (n=115)
- LPV/r 400/100 mg BID (n=123)

Nach 48 Wochen waren die Resultate in den beiden ritonavir-boosted Armen identisch, doch die Behandlung mit AZV/SQV war den beiden anderen Armen signifikant unterlegen (p<0.05).

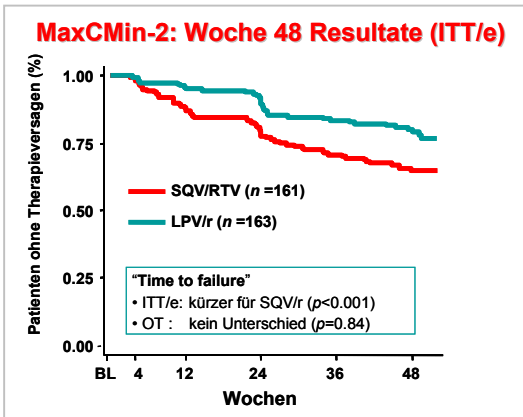


### A propos boosting: XRE als neues Prinzip

Charles Flexner präsentierte in seiner State-of the Art Lecture (Abstr 126) zur Pharmakologie ein interessantes neu entdecktes Prinzip der Interaktion. Xenobiotic Response Elements (XRE) sind Modulatoren des Medikamentenmetabolismus. Ritonavir (u.a.) bindet an solche XRE was zu einer vermehrten Expression der metabolischen Enzyme führt. Durch diesen Mechanismus induziert Ritonavir (oder Rifampicin) den Metabolismus. Neue Arbeiten haben nun gezeigt, dass SQV die Bindung von RTV an XRE blockiert, was die massive Wirkspiegelerhöhung von SQV unter RTV erklären dürfte.

### MaxCMin-2: Lange erwartete Resultate endlich verfügbar!

Die MaxCMin-Studie, welche durch das Kopenhagener HIV Projekt (CHIP) organisiert wurde, verglich die Wirksamkeit der oben beschriebenen interessanten Interaktion zwischen Ritonavir und Saquinavir. In MaxCMin-1 wurde SQV/r mit IDV/r verglichen. Die Therapien waren zwar gleichwertig, wenn sie vollständig eingenommen wurden (observed therapy, OT) doch wegen zahlreichen Nebenwirkungen unter IDV/r war die IDV/r Therapie unterlegen. In der zweiten Studie wurde nun SQV/r mit dem Standard der ritonavir-boosted Therapien, dem Lopinavir/r (Kaletra®) verglichen. In Paris wurden nun die finalen (Woche 48) Daten von MaxCMin-2 vorgestellt. Auch hier zeigte der Vergleich einen Unterschied in der ITT/e analyse (intent-to-treat, missing data equals failure) wogegen bei den Behandelten Patient (OT, observed therapy) kein Unterschied zu finden war. Auch in dieser Studie war somit der häufigere Therapieabbruch in einem Arm (hier SQV/r) für den Unterschied in der Wirksamkeit verantwortlich (29% vs. 13%, p=0.001). Im Gegensatz zu MaxCMin-1 war der Grund für den



häufigern Therapieabbruch jedoch nicht die Verträglichkeit (NW-Rate in beiden Armen vergleichbar) sondern vermutlich in der unterschiedlichen Tablettenzahl für den Protease-Hemmern (2x11 vs. 2x3). Wenn sich ein Patient mit der grossen Tablettenzahl SQV abfinden kann, scheint die Therapie gleich gut wie Kaletra zu wirken. Weitere Analysen zu den Lipidstoffwechselstörungen in MaxCMin-2 folgen noch.

Bis die 500mg Kapseln von Saquinavir verfügbar sind, ist Kaletra nun dem heutigen SQV/r Regime vermutlich wegen der besseren Akzeptanz überlegen.

### Once-daily: Me-too!

Der neue Runner im HIV-Therapiegebiet ist seit ca. einem Jahr sicherlich die einmal-tägliche Therapieform. Once-daily wurde zum regelrechten Marketing-Argument. Wir sollten uns vielleicht nicht blenden lassen, einige once-daily Therapiestrategien eignen sich – wenn man die Pharmakokinetik genauer betrachtet – nicht unbedingt für eine einmal-tägliche Gabe. Dennoch, fast alle HIV-Medikamente werden nun in verschiedenen Kombinationen auf deren qd-Tauglichkeit untersucht.

Ein Beispiel für eine erfolglose Therapiestrategie war die NRTI Kombination von ABV+3TC+Tenofovir qd von Farthing et al ([Abstract 43](#)). Es handelte sich um eine einarmige Pilotstudie mit 19 Patienten. Nur 5 (27%) erreichten das Therapieziel (HIV-RNA Abfall um 2 log nach 8 Wochen). Der Erfolg war besser bei Patienten mit tiefer Viruslast. Die Studie erinnert auch an die bereits erwähnte Trizivir-Studie ([s. oben](#)).

### Erfahrungen mit den neueren Medikamenten

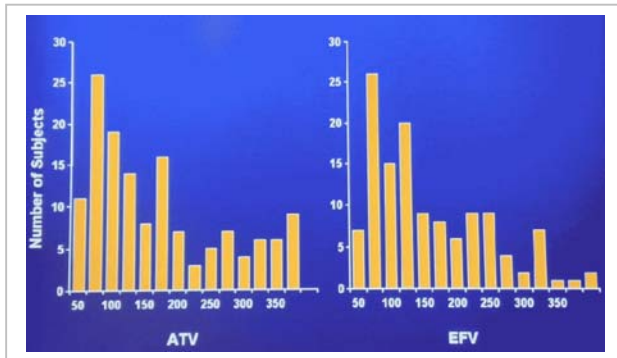
#### Atazanavir: Ein Versuch einer Rehabilitation

Die FDA hat vor wenigen Wochen Atazanavir (ATV) als neuen Protease-Hemmer zur Behandlung der HIV Infektion zugelassen. An den etwas seltsam klingenden Markennamen Reyataz muss man sich zunächst noch gewöhnen. Die Studien, die zur Zulassung dieser Substanz führten, waren alle schon am CROI 03 (siehe den Bericht unter [www.infekt.ch](http://www.infekt.ch)) präsentiert worden. Die multizentrische Vergleichsstudie (meist als 034-Studie bezeichnet), in der ATV mit Efavirenz (EFV) verglichen wurde, hat allerdings zu mancher Kritik geführt. In dieser Studie schnitten die beiden Medikamente zwar gleich gut ab, doch die Resultate des ultrasensitiven RNA-assays nach 48 Wochen waren für beide Behandlungsarme enttäuschend (knapp 40% unter 50 kp/ml). Kathleen Squires hat im Rahmen des BMS Symposiums nun zur Erklärung der Diskrepanz mit früheren EFV-Resultaten Folgeuntersuchungen präsentiert. Während der Studie wurden alle RNA Messungen aus sog. Plasma-Preparation tubes (PPT) gemacht. Diese Vacutainer-Röhrchen sind speziell für solche Anwendung entwickelt worden. Unmittelbar nach der Blutentnahme sollte (!) das Röhrchen zentrifugiert werden um das Plasma von den Zellen zu trennen. Sollte! Offenbar haben dies nicht alle Zentren getan. Nun wird die Hypothese aufgestellt, dass die Lymphocyten in diesen Röhrchen lysiert wurden und somit –intrazelluläre RNA freigesetzt haben. Das würde falsch hohe RNA Werte erklären.

Von 75% aller Probanden der 034 Studie waren noch tiefgefrorene Proben aus EDTA-Blut vorhanden. All diese Proben wurden nun nachträglich erneut getestet und das Resultat wurde hier ist in nebenstehender Tabelle dargestellt. Betrachtet man nun die EDTA-Daten, so zeigt sich eine gute Wirkung nach 48 Wochen. Man könnte somit sagen, die Studie ist ~~rehabilitiert~~.

| AI423-034: Resultate nach 48 Wochen (75% der Pat.) |                     |     |                    |     |
|--|---------------------|-----|--------------------|-----|
|  | Det.Grenze 400cp/ml |     | Det.Grenze 50cp/ml |     |
| Therapie   | EDTA                | PPT | EDTA               | PTT |
| ATV  | 93%                 | 83% | 86%                | 53% |
| EFV  | 96%                 | 85% | 93%                | 57% |

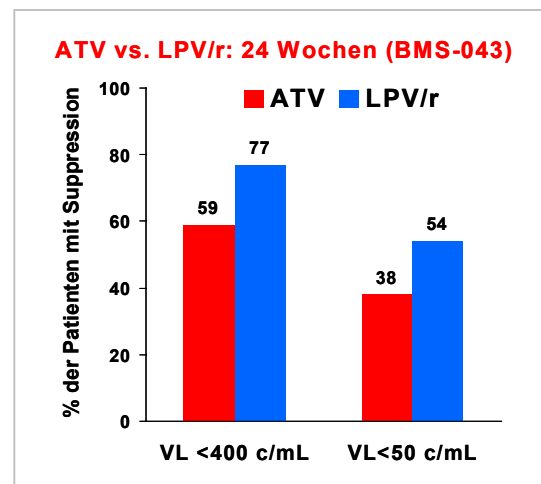
Ich persönlich kann mich dieser Argumentation nicht vollumfänglich anschließen. Wenn man die unliebsamen Resultate nun damit erklärt, dass die Studienzentren sich eben nicht immer an das Protokoll gehalten hätten (und zwar oft!), dann stellt dies die Seriosität einer ganzen Arbeit in Frage. An der Studie beteiligten sich zahlreiche Entwicklungsländer. Dies reduziert zwar die Kosten einer Studie, doch es hat – wie Figura zeigt – auch seine Schattenseiten. Eine Post-hoc Analyse kann grundsätzlich nicht zur Beurteilung der Substanz verwendet werden. Das Problem ist, dass die Analyse zu diesem Zeitpunkt nicht mehr doppelblind ist, die Auswahl der EDTA-Proben könnte einen Einfluss haben und die Hypothese (Unterschied EDTA-PPT) wurde aufgestellt nachdem die Daten gesehen wurden.



Streng genommen müsste diese Studie nun nochmals wiederholt werden. Dies ist ein grosser Aufwand, die FDA hat die Substanz zugelassen, es wird somit kaum geschehen. Die FDA stützte ihren Entscheid auch auf die Häufigkeitsverteilung (Histogramme) der HIV-RNA Werte zwischen 50 und 400 (s. Abbildung). Wie man sieht, waren die Resultate in beiden Behandlungsarmen gleich, was ein weiterer Hinweis für die Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsarme ist.

### Atazanavir ohne Ritonavir: Käumlich!

Wie auch immer man sich zu der o.g. Debatte stellt, der wahre Prüfstand für eine Substanz ist die Testung bei therapieerfahrenen Patienten mit resistentem Virus. Hier zeigt sich die Potenz einer Substanz. Atazanavir scheiterte nun an diesem Prüfstand. Im Vergleich mit dem Ritonavir-boosted Lopinavir (Kaletra®) war Atazanavir in der Studie BMS 424-043 unterlegen ([Abstract 117](#)). Einmal mehr: Ritonavir-boosting ist unbestritten ein Renner! In der 043 Studie wurden 300 Patienten mit früherem PI-Therapieversagen eingeschlossen. Neben einer Background 2NRTI-Behandlung erhielten sie entweder 400mg ATV qd oder zweimal täglich 3 Tabl. LPV/r bid. Erwartungsgemäss fanden sich deutlich mehr Lipidstoffwechselstörungen im LPV/r Arm (Statin-Therapie 19% vs. 5% im ATV-Arm).

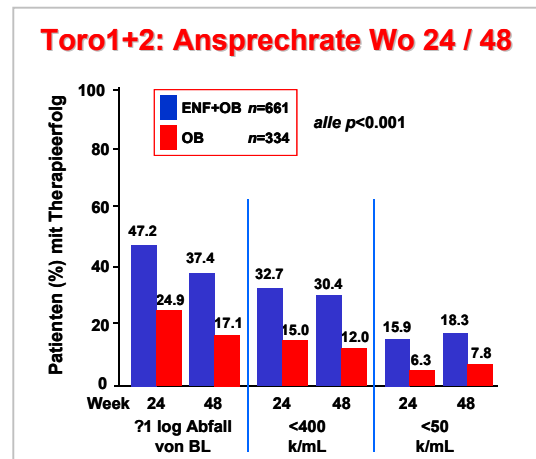


Wie nebenstehende Grafik zeigt (ITT-Analyse) war ATV dem LPV/r deutlich unterlegen ( $p < 0.05$  für beide Analysen).

Ein Schönheitsfehler hat die Studie: Aus ethischen Gründen mussten Patienten mit phänotypischer Kaletra-Resistenz ( $>10$  wild-typ) von der Studie ausgeschlossen werden. Damit wurde der Kaletra-Arm natürlich begünstigt. Dennoch, die wirkliche Potenz von ATV zeigt sich erst mit dem Booster Ritonavir ([s. oben](#)). Ich sehe daher keinen Grund, heute einen Patienten mit ATV ohne Ritonavir zu behandeln.

### Enfuvirtide (T-20)

Einmal mehr wurden die Daten der beiden Studien mit Enfuvirtide, dem neuen Fusionshemmer der Fa Roche vorgestellt. Diese Mal wurden die W48 Daten gezeigt. Bei den sog. Toro 1 und 2 Studien handelt es sich um Amerikanische resp. Europäische Protokolle. Es wurden multiple vorherbehandelte Patienten mit zahlreichen Resistenzen offen randomisiert (2:1) behandelt. Die Background-Therapie wurde gemäss Resistenzprüfung optimiert (OB). Ein Therapieversagen fand sich in der Behandlungsgruppe nach 32 Wo, in der Kontrollgruppe bereits nach 11 Wochen. Das



| Faktor  | OR         | p                              |
|---|------------|--------------------------------|
| <b>BL CD4 <math>&gt;100</math> /<math>\mu</math>l</b> | <b>2.4</b> | <b><math>&lt;0.0001</math></b> |
| <b>BL RNA <math>&lt; 10^5</math> kp/mL</b>            | <b>1.8</b> | <b><math>&lt;0.0022</math></b> |
| <b><math>\leq 10</math> frühere Therapien</b>         | <b>1.8</b> | <b>0.006</b>                   |
| <b><math>\geq 2</math> aktive Medis in OB</b>         | <b>2.8</b> | <b><math>&lt;0.0001</math></b> |

Ansprechen war gemessen mit allen Kriterien (VL-Abfall  $> 1$  log, VL $<400$ , VL $<50$ ) signifikant besser in der Behandlungsgruppe. In einer multiplen Regression wurden Kofaktoren für ein gutes Therapieansprechen definiert. Die vier signifikanten Faktoren sind in der nebenstehenden Tabelle aufgeführt. Patienten, für die alle 4 Faktoren zutreffen, sprechen zu 80% auf die Therapie mit T-20 an.

### Tenofovir

Harris aus Vancouver stellte die Erfahrungen zur Toxizität von Tenofovir zusammen. Im ersten Jahr des Expanded Access musste bei 11 von 563 Patienten (2%) wegen **Niereninsuffizienz** die Therapie gestoppt werden. Bei allen 9 Patienten, die eine Biopsie machen liessen, fand sich eine akute Tubulusnekrose. Dies veranlasste zu einer prospektiven Studie in der zweiten Hälfte von 2002. Ein Crea-Anstieg fand sich bei 8.4% aller TDF Therapien verglichen mit 3.6% bei Abacavir-Therapie. Es fanden sich keine Phosphatveränderungen. Nach Therapieabbruch verbesserte sich das Creatinin jedoch keine vollständige Rückbildung auf Normalwerte.

Diese Beobachtungen müssen uns aufhorchen lassen. Wir müssen die Creatinin-Werte aufmerksam beobachten und vielleicht häufigere Crea-Kontrollen veranlassen.

### FTC (Emtricitabine)

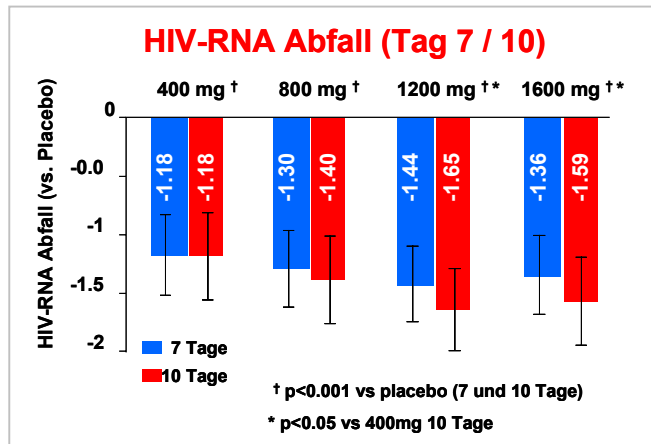
F. Raffi aus Nantes präsentierte die FTC-301 Studie, einen doppelblinden Vergleich zwischen FTC und D4T qd. FTC ist ein 3TC Analogon, welches kürzlich von der FDA registriert wurde ([s. Bericht auf infekt.ch](#)). Speziell an FTC ist seine lange HWZ, welches eine qd-Dosierung ermöglicht. Insgesamt wurden 571 Patienten eingeschlossen. Beide Gruppen erhielten noch DDI + EFV, beide qd. Nach einer Zwischenanalyse wurde der D4T-Arm abgeschlossen, weil

FTC signifikant überlegen war (80% vs. 67% <400 bei Woche 48). In der On-treatment analyse hatten sogar 99% der FTC-behandelten Patienten eine supprimierte VL (<400).

### Substanzen in klinischer Entwicklung

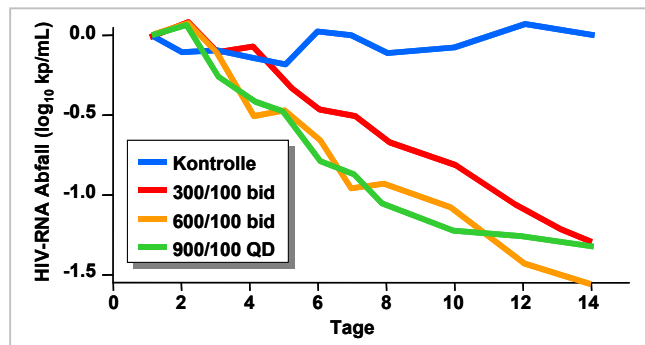
#### SPD754: ein neuer NRTI ohne Resistenzpotential?

In den letzten Jahren war es einigermaßen still um die Einführung neuer Nukleosid-Analoga. Doch offenbar ist diese Substanzklasse noch nicht ausgeschöpft. In einer Late-Braker-Präsentation präsentierte Pedro Cahn eine Dosisfindungsstudie in welcher der neue NRTI SPD754 (Shire pharmaceuticals) als Monotherapie von 10 Tagen bei unbehandelten Patienten verabreicht wurde. Die nebenstehende Abbildung zeigt die hervorragende Wirksamkeit der Substanz. Die Autoren fanden nach 10 Tagen Monotherapie keine neu aufgetretenen Resistenzmutationen und auch keine Nebenwirkungen (vergl. mit Placebo). Eine HIV-RNA Senkung um 1.6 log (Faktor 40) nach 10 Tagen dürfte tatsächlich einer vollständigen Unterdrückung der HIV-Replikation im Körper entsprechen.



#### TMC114: ein neuer Protease-Hemmer

Ebenfalls als Latebraker (LB15) wurde der neue Protease-Hemmer (PI) TMC114 von Tibotec vorgestellt. Doch wie schon seine Vorgänger, kommt auch dieser PI nicht ohne ein Ritonavir-Boosting aus. Es wurden 50 PI-erfahrene Patienten behandelt, 24 davon hatten phänotypisch Resistenzen gegen alle verfügbaren PI, im Mittel fanden sich 6 PI-Mutationen.



Die Resultate der 10 tägigen faktischen Monotherapie bei diesen Patienten mit multiplen Therapieversagern (s. Abbildung) sind erstaunlich und sind eine

Hoffnung für all jene Patienten, deren Therapie auf kaum mehr einen Protease-Hemmer anspricht.

## Management der HIV Infektion (inkl. Nebenwirkungen)

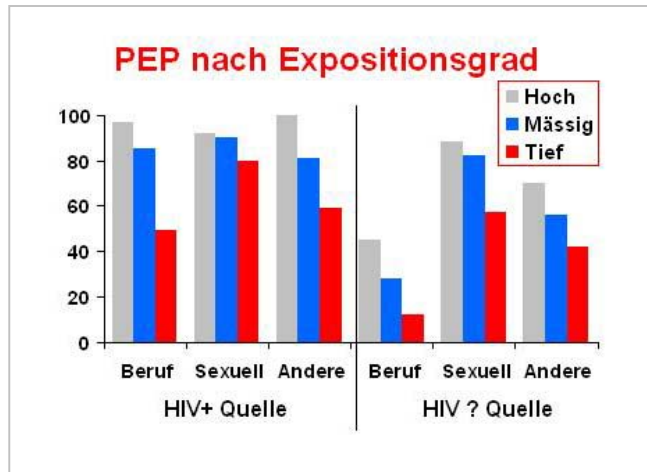
### PEP

#### PEP auch bei Risiko ohne bekanntem Serostatus

Zwei Studien (Frankreich/Australien) haben über die Abgabepaxis von HIV-PEP in diesen Ländern berichtet. Eine Präsentation aus Australien ([Abstract 158](#)) berichtete über PEP nach sexueller Exposition. Bei einem Drittel der Partner war der HIV-Serostatus bekannt (positiv). Über 80% der Partner waren Gelegenheitspartner oder Anonyme Partner. Von insgesamt 1035 PEP Verschreibungen waren knapp 2/3 eine Dreierkombination, 84% nahmen die The-

rapie vollständig ein (4 Wochen) trotz einer sehr hohen NW-Rate von 69% wie dies für PEP-Indikationen allgemein bekannt ist.

Eine viel ausführlichere Präsentation war in einem Poster aus Frankreich ([Abstract 1169](#)). Hier wurden über 12000 Risiko-Situationen dargestellt, auch diejenigen, die sich gegen die Durchführung einer PEP entschlossen haben. Es wurden sowohl PEP-Indikationen bei beruflicher (35%) wie auch sexueller Exposition untersucht. Insgesamt haben 61% der exponierten eine PEP eingeleitet, von denen 86% die Therapie dann auch vollständig eingenommen haben. Die nebenstehende Abbildung zeigt, dass nach beruflicher Exposition die Bereitschaft für eine PEP deutlich geringer ist, wenn der Serostatus der Quelle unbekannt ist. Wenn medizinisch gut informierte Personen eher auf eine PEP verzichten, so muss man sich fragen, ob die Abgabe von PEP bei unbekannter Quelle, tatsächlich vernünftig ist. Diese Französische Praxis deckt sich nicht mit den Richtlinien der Schweiz, wo in der Regel bei unbekanntem Serostatus des Partners keine PEP empfohlen wird.

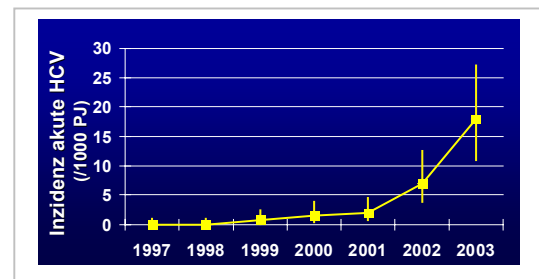


Leider sind nur von 21% Follow-up Daten mit HIV-Testung vorhanden was eine Beurteilung der Wirksamkeit einer PEP nicht erlaubt. Dies zeigt einmal mehr, wie wichtig Internationale Register für diese Fragestellung sind.

## HCV-HIV coinfection

### Akute HCV-Infektion: Wer sucht, der findet

Eine akute HCV-Infektion wird selten diagnostiziert. In diesem Poster aus der Chelsea Westminster Klinik in London wurde in den Jahren 97-2003 bei homosexuellen Männern aktiv nach HCV-serokonversionen gesucht ([Abstract 972](#)) und insgesamt 44 mal gefunden. Die häufigste Indikation für einen Test waren erhöhte Transaminasen. Auffällig war jedoch der Anstieg der HCV-Infektionen in den letzten Jahren (s. Abbildung). Ebenso überraschend war, dass der häufigste Risikofaktor Sexualkontakt (Analverkehr) war. Wenn es sich nun tatsächlich um eine neue sexuell übertragbare Infektion handelt, müssten die Lehrbücher neu geschrieben werden.

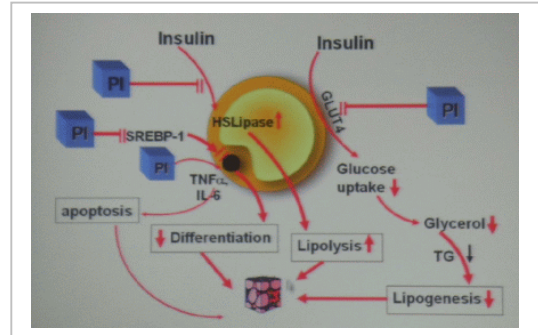


## Lipodystrophie

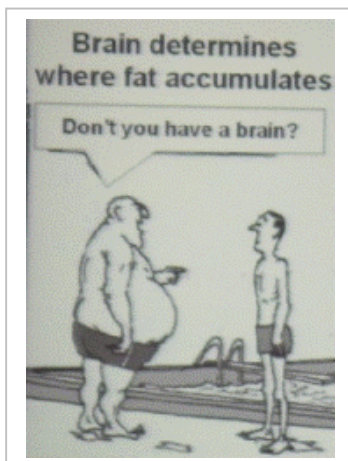
### HAART und Lipidstoffwechsel: Eine irreversible Katastrophe ?

In einer ausgezeichneten State-of-the-art lecture fasste Peter Reiss aus Amsterdam das Wissen zu den metabolischen Störungen unter HIV und HAART zusammen. Er hat auch einige Arbeiten vom Lipodystrophy-Workshop (unmittelbar vor dem IAS-Kongress in Paris) vorgestellt. Einige traurige take-home messages:

- Die metabolischen Störungen hängen weitgehend mit Störungen der mitochondrialen Funktion zusammen.
- Protease-Hemmer haben einen additiven Effekt
  - Hemmung der Insulinaufnahme durch die Fettzelle (FZ) → Lipolyse erhöht
  - Hemmung der Differenzierung der FZ (über SREBP-1-Hemmung)
  - Hemmung der Glu-Aufnahme durch Glut-4 Blockade



- Die Insulin-Resistenz ist eine schwere Störung und betrifft nicht nur Fettgewebe sondern auch Leber (↑ Glukoneogenese → Hyperglykämie; Fettleber) und Muskulatur (↓ Glu-Aufnahme und Glu-Metabolismus, ↑ des Muskelfettes).
- Mitochondriale Toxizität auch bei AZT, auch wenn deutliche geringer als bei d4T
- DEXA-Veränderungen werden erst nach 2 Jahren evident: langsamer Prozess
- Wenn Fettumverteilung schon erfolgt, wenig Chancen auf Erholung (Circulus vitiosus)



Im Weiteren präsentierte Reiss eine hochinteressante Hypothese zur Erklärung der Fettumverteilung. Es ist ja bis heute unklar, weshalb Patienten mit fortgeschrittener Lipodystrophie der Extremitäten und im Gesicht zusätzlich eine Zunahme des Abdominalfettes aufweisen. Peter Reiss präsentierte eine Arbeit von Kreier et al ([J Clin Invest, 2002](#)) welche die Kommunikation zwischen Gehirn und Fettgewebe untersuchte. Danach wird das abdominale und subkutane Fettgewebe nicht identisch innerviert. Der Parasympatikus hat eine anabole Wirkung auf das abdominale Fettgewebe indem er die Insulin-Sensitivität des Fettgewebes moduliert. Das Gehirn kann somit die Lokalisation der Fettpolster steuern.

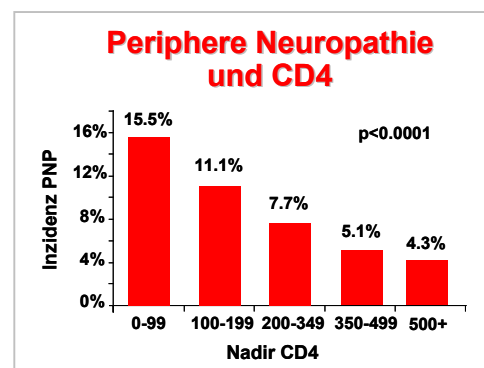
Reiss postuliert nun, dass die Ursache für die abdominale Fettzunahme in einer „Denervation“ des Fettgewebes im Sinne einer autonomen Neuropathie zu suchen sei. Dies wäre insofern eine grössere Katastrophe, als die Störung vermutlich kaum je reversibel sein dürfte. Dies passt auch zur Beobachtung, dass jegliche Versuche, die Fettumverteilungsstörung zu beeinflussen, eher kläglich verliefen.

Die Quintessenz für die Zukunft: PIs und NRTIs sorgfältig auswählen, so wenig wie nötig und möglichst mit günstigem (metabolischem) NW-Spektrum.

### Risikofaktoren für eine Neuropathie

In diesem Zusammenhang ist eine Arbeit von Ken Lichtenstein ([Abstract 729](#)) erwähnenswert. Lichtenstein hat früher schon gezeigt, dass verschiedene Ko-faktoren für die Entstehung von der Neuropathie mit-spielen. Die stärksten Ko-Faktoren für eine Neuropathie waren:

- CD4 Nadir und andere Parameter des Krankheitsstadiums
- Weisse Rasse (d.h. genetische Faktoren!)





- Diabetes

Am häufigsten entstehen Neurpathien im ersten Jahr der Therapie, anschliessen schienen NRTIs sogar einen protektiven Einfluss zu haben.

## HIV Pathogenese

### Immunpathogenese

#### Zelluläre Immunantwort und Schutz vor Infektion

In einer State-of-the art lecture hat Brigitte Autran die Kenntnisse zur Bedeutung der CTL-Antwort zusammengefasst ([Abstract 11](#)). HIV-spezifische CTL-Zellen sind assoziiert mit einer protektiven Immunantwort in Partnern. Autran gab einen etwas summarischen Überblick, doch im Wesentlichen lassen sich ihre Aussagen wie folgt zusammenfassen:

- Für eine HIV-spezifische CD8 Antwort braucht es eine minimale Ag Präsentation
  - Pat. mit vollständig supprimierter VL unter HAART → tiefe CD8-Antwort
  - Pat. mit ungenügend supprimierter VL → gute CD8 Antwort
  - Pat. mit hoher Viruslast (complete failure) → keine CD8 Antwort
- Eine starke HIV-spezifische CD4 Antwort ist der beste Prädiktor für ein Langzeitüberleben
- Sowohl für CD4 wie für CD8 Zellen gilt:
  - Memory-Zellen bleiben erhalten, unabhängig von der Anwesenheit von Ag
  - Effektor T-Zellen sind abhängig von Ag (Viruskonz.) (Proliferation → Apoptose)

**Bruce Walker** ([Abstract 12](#)) hat in seinem Übersichtsreferat nochmals die Ergebnisse der Therapie bei HIV-Primoinfektion zusammengefasst. Diese Patienten wurden früh behandelt und hatten dann einige Therapieunterbrüche zur „Immunstimulation“. Von initial 11/14 „Erfolgen“ sind nun nur noch 3 Patienten mit supprimierter Viruslast. Walker relativierte die frühere Euphorie und wies darauf hin, dass Patienten mit guter Suppression auch initial tiefe RNA-Werte aufwiesen. Offenbar ein ähnliches Phänomen wie in der SSITT-Studie. Da die HIV-RNA Werte dieser Patienten eher etwas geringer sind als in der MACS-Kohorte fragt nun Walker, ob vielleicht einfach genetische Faktoren ausschlaggebend waren. Bei keinem der 14 Patienten fand man die prognostisch eher ungünstigen HLA-B27 oder HLA-B57. Allerdings fanden sich auch keine „protektiven“ gene. Bruce Walker ist immer noch überzeugt, dass die STI in der akuten Infektion noch nicht gestorben ist und dass wir vorderhand Patienten in dieser Situation eine HAART empfehlen sollten.

#### IL-2 zur Verbesserung der CD4 Antwort

Kann die Antwort von IL-2 auf den CD4 Verlauf vorausgesagt werden? Laurence Weiss präsentierte präliminäre Daten aus der ESPRIT-Studie ([Abstract 13](#)).

Insgesamt wurden 2090 Patienten in dieser Studie randomisiert. 1554 hatten bereits eine Visite nach 8 Monaten, 283 davon hatten nicht alle IL-2 Zyklen durchgeführt. .

Die meisten Patienten hatten <500 RNA beim Studienbeginn. Die CD4 Antwort nach 8 Monaten war besser bei Pat. mit mehreren IL-2 zyklen. Pat. mit höherem CD4 BL und CD4 Nadir hatten bessere Th-Antwort, ebenso jüngere Patienten. BL-RNA zeigte keine signifikanten Einfluss. Pat. wenn mehr

N. Israel vom Pasteur Institut präsentierte tierexperimentelle Daten zur IL-7 Therapie zur Restauration der CD4 Zellen ([Abstract 14](#)). IL-7 hat eine Wirkung auf antigen-drive peripheral expansion of t-ym



IL2 crucial role in thymopoiesis by contribution to thymocyte

In dieser Studie wurde die Wirkung von IL-7 im Rhesus-Macaccen-Model (SIV) untersucht. 4 Macakken wurden behandelt, 2 gesunde, zwei mit SIV, (einer mit hohem RNA einer mit tiefer RNA und mässigen CD4 zellzahlen.

IL-7 führte bei allen Tieren zu einem Anstieg der CD4 Zellen, vorwiegend naiven T-zellen. Die Therapie führte auch zur Stimulation der CD4 Zell-Aktivierung und Proliferaation. Diese Aktivierten Zellen waren bei den Infizierte Tieren jedoch nach einigen Tagen wieder abgefallen, die Autorin postuliert eine Redistribution in das Lymph. Gewebe.

## Genetic factors

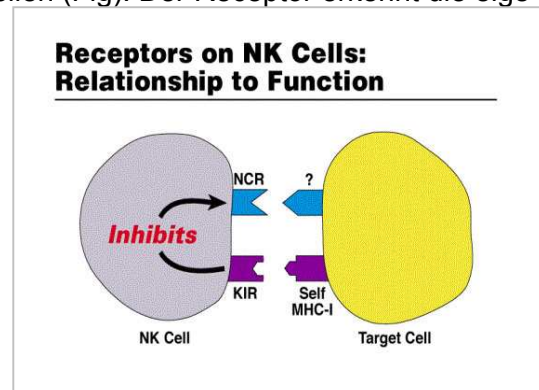
### HLA und KIR Polymorphismen

Mary Carrington fasst das Wissen zum Einfluss von Genen der KIR Gruppe zusammen. KIR ist ein transmembran-Rezeptor der natural Killer Zellen (Fig). Der Receptor erkennt die eigenen Zellen über deren MHC-1 Moleküle. Die Gruppe der KIR Gene ist sehr polymorph und heterogen.

Die KIR-gene entwickelten sich vermutlich rascher als die HLA Moleküle. Die Unterschiede zwischen Schimpansen und Menschen sind viel grösser als bei HLA-Genen (99% der menschlichen Gene sind identisch mit den Schimpansen-Genen).

Unter den KIR Haplotypen finden ich solche, die einen Aktivierende oder inibierende Wirkung haben. Carrington zeigte zwei Beispiele von KIR Genotypen

Personen mit BW4-801/KIR3DS1 Genotpyen haben einen rascheren HIV-Krankheits-Verlauf.



KIR2DS1: dieser Haplotyp wurde von S. Mallal in der Perth-Kohorte untersucht. Die Präsenz dieses Haplotyps hat einen eindeutigen prognostischen Effekt, wenn auch klein.

### Können genetische Studie je das Management verbessern?

Amalio Telenti gab einen excellenten Review der Möglichkeiten von genetischen Analysen. Er vergleicht dabei unsere aktuelle Situation mit den ersten Flugversuchen der Gebrüder Wright und schliesst seinen Vortrag mit der Aussicht, dass auch die ersten Flugversuche trotz einigen Abstürzen dennoch zum Erfolg führten. Das Bild könnte auch für die Entwicklungen von Impfstoffen gegen HIV zutreffen.

Heute ist die prognostische Potenz der HIV-RNA-Bestimmung allgemein anerkannt. Doch wenn man verschiedene Cytokine-Parameter und HLA-Typen in diese prognostischen Modelle einführt, dann können prognostische Faktoren noch etwas modifiziert verbessert werden. Doch die bisherigen Marker sind immer noch bescheiden. Nun wurden zahlreiche genetische Polymorphismen (unterschiedliche Anlage eines Gens) untersucht und jeder einzelne Faktor hat nur einen bescheidenen Einfluss auf die Prognose. Telenti fordert, dass es nun eine Analyse braucht, die diese zahlreichen kleinen Faktoren in einer Gesamtanalyse zusammenfasst.

Doch die Analyse ist ausgesprochen schwierig. Denn von 70% aller publizierten Assoziationen eines genetischen Markers zeigt sich später, dass sie falsch waren. Wir suchen immer nach signifikant auffallenden Prädiktoren. Doch, kein einzelnes Gen ist „exceptional“. Jedes Gen hat einen kleinen Einfluss. Die Kunst wird es sein, alle kleinen Faktoren mathematisch so zusammenzuführen, dass eine einzige Antwort möglich wird.

Am Schluss zeigt Telenti noch Arbeiten aus seinem Labor, in welchen untersucht wird, welche Faktoren der HIV-Replikation am stärksten von individuellen Faktoren abhängig sind. Für CCR5 entry gilt, dass dieser Schritt für ca. 20% der Variabilität verantwortlich ist. Einen noch stärkeren Einfluss hat die Integration. Dieser Prozess benötigt zelluläre protein-Komplexe und diese sind einem starken Polymorphismus unterworfen. Wir sind also noch weit davon entfernt, die genetischen Faktoren zu kennen, welche den Verlauf der HIV-Infektion beeinflussen.

### **HIV-Escape Mutanten und genetischer Background**

Simon Mallal aus Perth gab einen „Invited Talk“ zu diesem Thema.

Die Interaktion zwischen HLA und HIV ist sehr individuell. Untersucht man bei einer Gruppe von 73 Patienten deren Virus, so findet man eine sehr individuelle „Signatur“ bei jedem Patienten. Das heisst, das Virus passt sich dem individuellen HLA-Typ an. Eine CTL-Escape ist am wahrscheinlichsten während der Primoinfektion, denn in dieser Phase ist die HIV-RNA Replikation am intensivsten. Nach wenigen Monaten stellt sich ein Gleichgewicht ein, ein Zustand, in dem die maximale Escape-Situation (aus der Sicht des Virus) erreicht ist. Später sind weitere CTL-Escapes möglich, doch sie treten viel seltener auf.

Wenn man die HIV-Sequenzen verschiedener Personen miteinander vergleicht, findet man Regionen mit sehr starkem Polymorphismus (i.e. individuell adaptierte Regionen des HIV) und solche, die sehr gut erhalten bleiben (ohne Polymorphismen). Wenn nun die Polymorphismen mit dem HLA-Typ der Infizierten verglichen wurden, fanden sich sehr typische Stellen, die mit sehr spezifischen HLA-Typen assoziiert waren (Moore, Science 2002 296:1439).

Mallal zeigte auch einen Fallreport eines Patienten, der sehr früh mit einer Serokonversion antiviral behandelt wurde (vor Symptombeginn, 75'000 RNA). Dieser Patient hatte die für seinen HLA-Phänotyp typischen Polymorphismus nicht ausgebildet. Das könnte heissen, dass eine frühzeitige Therapie effektiv die Entwicklung von Escape-Mutationen verhindern kann.

Mallal hat im Weiteren von 249 Patienten das ganze HIV-genom sequenziert. Die erste Analyse war die Assoziation zwischen verschiedenen Polymorphismen (für einzelne HIV-Genabschnitte). Es zeigte sich eine deutliche Assoziation spezifischer Polymorphismen mit einem tieferen VL und andere mit einem hohen VL.

Implikationen für HAART: Mallal vertritt die Meinung, dass eine Therapie solange durchgeführt werden sollte, wenn noch nicht alle möglichen Escape-Mutanten entstanden sind, das heisst er würde generell eine frühzeitige Therapie bevorzugen.

Ein Review zu diesem Thema findet sich unter: [Liebermann NEJM, 2002 347:1203](#)

## Abstracts

### Abstract\_11

### Abstract\_12

### Abstract\_13

#### 13. PRELIMINARY RESULTS OF ESPRIT (EVALUATION OF SUBCUTANEOUS PROLEUKIN IN A RANDOMISED INTERNATIONAL TRIAL): BASELINE PREDICTORS OF CD4 T-CELL RESPONSE TO INTERLEUKIN-2

L Weiss<sup>1</sup>, J Aboulhab<sup>2</sup>, GA Babiker<sup>2</sup>, JD Bebchuk<sup>3</sup>, J Darbyshire<sup>2</sup>, D Newberry<sup>2</sup>, C Capitani<sup>1</sup> and JP Aboulker<sup>1</sup> for the ESPRIT research group 1 Hospital European Georges Pompidou, Paris, France; 2 Medical Research Council, London, UK; and 3 University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

**Background:** ESPRIT is an international, randomized (1:1) trial to determine if subcutaneous (SC) IL-2 therapy in addition to combination antiretroviral therapy (ART), compared to ART alone reduces the risk of progression of disease (POD), (defined as AIDS or death) among patients (pts) with baseline CD4  $\geq$ 300 cells/mm<sup>3</sup>.

**Methods:** As of March 2003, among 3832 patients enrolled, 1394 of 1929 assigned IL-2 have completed at least 8 months follow up. Of these, the 1142 (82%) who completed 3 cycles of IL-2 are the focus of this report. The median age at baseline was 41 yrs. 18% were female, 23% had prior POD, 13% co-infected with HCV, 5% co-infected with HBV, median ART experience was 54 months, with 77% undetectable HIV viral load and median baseline CD4 and nadir CD4 of 472 (IQR: 380–600 cells/mm<sup>3</sup>) and 216 (IQR: 117–328 cells/mm<sup>3</sup>) respectively. The relationship between baseline characteristics and CD4 cell response after 3 cycles of IL-2 at 8 months of follow up are explored using logistic regression.

**Results:** Of the 1142 patients who completed 3 cycles of IL-2 by month 8, 9.1% were classified as 'non-responders' because they had CD4 counts below their baseline values. There were 4.6% who had a small increase of less than 50 cells/mm<sup>3</sup>, and 22.4% who had an increase of between 51 and 200 cells/mm<sup>3</sup>. The remaining participants, 63.9%, were classified as 'responders' because they had an increase of at least 200 cells/mm<sup>3</sup>, (27.5% did not reach their CD4 goal, defined as twice the CD4 baseline or 1000 cells/mm<sup>3</sup>, and 36.4% did). The following were associated with CD4 response ( $>$ 200 cell/mm<sup>3</sup> increase or above CD4 goal at 8 months): higher nadir CD4 ( $P<0.001$ ), higher baseline ( $P=0.02$ ) CD4, and younger age ( $P=0.03$ ). Odds of response increased by 28% and 11% respectively, for a 100 higher nadir and baseline CD4 count, and by 19% for 10 year younger age. There was no evidence of an association with viral load  $<$ 500 copies/ml, hepatitis C or B status, time on ARTs, prior POD or gender.

**Conclusions:** CD4 cell count response after the first 3 cycles of IL-2 at Month 8 is associated with a higher nadir and baseline CD4 and younger age.

### Abstract\_14

#### 14. INTERLEUKIN-7 STIMULATES T-CELL RENEWAL WITHOUT INCREASING VIRAL REPLICATION IN SIV-INFECTED MACAQUES

MT Nugeyre<sup>1</sup>, V Monceaux<sup>2</sup>, S Beq<sup>1</sup>, MC Cumont<sup>2</sup>, R Ho Tsong Fang<sup>2</sup>, L Chêne<sup>1</sup>, M Morre<sup>3</sup>, F Barré-Sinoussi<sup>1</sup>, B Hurtrel<sup>2</sup>, N Israël<sup>1</sup>; 1 Unité de Biologie des Rétrovirus Institut Pasteur, Paris, France; 2 Unité de Recherche et d'Expertise Physiopathologie des Infections Lentivirales, Institut Pasteur, Paris, France; and 3 Cytheris, Vanves, France

**Purpose of the study:** The main failure of antiretroviral therapy is the lack of restoration of HIV specific CD4 T cells. Interleukin 7 (IL-7) which has been shown to be a crucial cytokine for thymopoiesis has been envisaged as an additive therapeutic strategy. However *in vitro* studies suggest that IL-7 might sustain HIV replication in thymocytes and T lymphocytes. Therefore, in the present study, we evaluate the effect of IL-7 on both T cell renewal and viral load in SIVmac-infected young macaques in the absence of antiretroviral therapy. This evaluation was carried out during the asymptomatic phase in view of a potential treatment in HIV patients.

**Experimental procedure:** Healthy or infected animals were treated with recombinant human IL-7 (80  $\mu$ g/kg during 21 days). The parameters followed (up to a month after interruption of IL-7 treatment) were: the weight, the blood formula, the absolute numbers of B, CD4, CD8 T lymphocytes. The effect of IL-7 on thymic function was evaluated by the number of naive CD4 and CD8 T cells (CD45RA CD62L) together with the number of TREC. The rate of activated cells was evaluated as the number of CD4 and CD8 expressing the HLADR activation marker. The rate of peripheral expansion was determined as the rate of CD4 and CD8 expressing the nuclear marker Ki67. The viral load was determined in the serum (real time quantitative RT-PCR) and in lymph nodes and thymus (*in situ* hybridization of the viral genome).

**Results and conclusions:** We show here that IL-7 induces both a central renewal and a peripheral expansion of T lymphocytes associated with cell activation. No increase in the viral load was shown in blood or lymph nodes. Furthermore no alarming side effect was observed. These data strengthen the rationale for the use of IL-7 as an efficient immunotherapy in AIDS. Paris, 13–16 July 2003

©2003 International Medical Press S188

### Abstract\_36

#### 36. BIKS STUDY (LOPINAVIR/RITONAVIREFAVIRENZ COMBINATION): COMPLETE 24-WEEK RESULTS

V Ferré<sup>1</sup>, C Allavena<sup>1</sup>, I Poizot-Martin<sup>2</sup>, G Beck-Wirth<sup>3</sup>, P Perré<sup>4</sup>, F Raffi<sup>1</sup>, I Cohen Codar<sup>5</sup> and the BIKS Study Group 1 University Hospital of Nantes, France; 2 Hospital Sainte Marguerite, Marseille, France; 3 Hospital E Muller, Mulhouse, France; 4 Centre Hospitalier «Les Oudairies», La Roche/Yon, France; and 5 Abbot, France

**Background:** NRTIs are associated with significant long-term toxicities and cross-resistance. NRTI-sparing regimens need to be assessed as alternative HAART regimens.

**Methods:** The BIKS Study is an ongoing multicentre, open-label, controlled trial to assess the combination of LPV/r (533.3/133.3 mg) BID and EFV 600 mg QD in HIV-1 infected patients (pts). Pts have to be NNRTI naive and, if PI experienced, have less than five LPV associated mutations (2001 ANRS algorithm) in the protease gene.

**Results:** 86 pts have been enrolled, with the following baseline characteristics: 65 ARV-naive/21 ARVexperienced (12 PI-naive), mean CD4 cell count 307/mm<sup>3</sup>, mean HIV RN: 4.84 log<sub>10</sub> cp/ml ( $>$ 5 log<sub>10</sub> cp/ml in 42% of the pts). After a median follow up of 36 weeks, premature discontinuation occurred in 14 pts, due to CNS side effect ( $n=3$ ), cutaneous rash ( $n=3$ ), non compliance or lost to follow up ( $n=3$ ), others ( $n=5$ ). From baseline to week 24, the mean HIV RNA decrease was  $-3$  log<sub>10</sub> cp/ml. Plasma HIV RNA was  $<$ 400 cp/ml in 92% of the pts and  $<$ 50 cp/ml in 76% of the patients at W24 (on-treatment analysis). The mean increase in CD4 (cells/mm<sup>3</sup>) was +162 at W24. On intent-to-treat analysis, 87% of the patients had HIV-RNA  $<$ 400 cp/ml at W24. Viral rebound occurred in 4 pts: 2 pts had blips (HIV RNA  $<$ 400 cp/ml on subsequent control), 1 was not compliant and 1 had confirmed virologic failure. Grade 3/4 clinically relevant adverse events

have been notified in 34 pts (40%) including CNS symptoms ( $n=17$ ), diarrhoea ( $n=11$ ), cutaneous rash ( $n=4$ ). Grade 3/4 hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia and asymptomatic hepatic cytolysis have been observed in 29, 13 and 3 pts, respectively. After an initial increase between baseline and W4, the median change in fasting triglycerides and total cholesterol at W24 was +0.88 and +0.62 g/l, respectively. Median increased in LDL/HDL ratio was +0.27 at W24. The dual combination of LPV/r-EFV shows a similar immuno-virological efficacy to a NRTI-based HAART regimen with an acceptable tolerability. Durability of antiviral effect will be assessed at W48 of follow-up.

#### Abstract\_39

### 39. COMPARISON OF PI-BOOSTED INDINAVIR WITH EFAVIRENZ PLUS STAVUDINE REGIMENS IN EASIER (EUROPEAN AND SOUTH AMERICAN STUDY OF INDINAVIR, EFAVIRENZ, AND RITONAVIR)

*M Stek Jr<sup>1</sup>, B Hirschel<sup>2</sup>, J Benetucci<sup>3</sup>, G Reboredo<sup>4</sup>, D Duiculescu<sup>5</sup>, J Begovac<sup>6</sup>, K Brinkman<sup>7</sup>, D Banhegyi<sup>8</sup>, M Shivaprakash<sup>1</sup>, and J Menten<sup>1</sup> for the EASIER study team* 1 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA; 2 Division des Maladies Infectieuses, HUG, Geneva, Switzerland; 3 Hospital Muniz-Fundai, Uspallata, Argentina; 4 Hospital de Clinicas PETS, Cordoba, Argentina; 5 Spitalul Clinic de Boli Infectioase si Tropicale, Romania; 6 Clinical Hospital for Infectious Diseases, Zagreb, Croatia; 7 OLVF, Amsterdam, the Netherlands; and 8 St Laszlo Hospital, Budapest, Hungary

**Objectives:** To investigate antiviral activity (vRNA and CD4) and safety of a compact nucleoside-sparing regimen of indinavir (IDV) 800 mg bid, ritonavir (RTV) 100 mg bid, and efavirenz (EFV) 600 mg qhs (Regimen A) versus IDV+RTV+EFV plus stavudine (D4T) 40 mg bid if weight >60 kg or 30 mg bid if <60 kg (Regimen B) in PI-, NNRTI- and D4T-naive HIV-1+ patients.

**Design:** Multicentre, randomized, open-label, 48 week comparative trial.

**Baseline:** Regimens A and B enrollment numbers were 47 and 46, % male 70 and 74, VRNA log<sub>10</sub> (Mean ±SD) 4.6 ±0.6 and 4.7 ±0.7, and CD4 cells/mm<sup>3</sup> (Mean ±SD) 407 ±234 and 322 ±175, respectively.

**Results:** Changes from baseline at 48 wks. (latest data carried forward) for vRNA log<sub>10</sub> (Mean ±SD) and CD cells/mm<sup>3</sup> for Regimen A were -2.79 ±0.86 (#44) and +168 ±129 (#44) and -2.50 ±1.22 (#44) and +207 ±207 (#43) for Regimen B, respectively. Observed data for vRNA <400 and <50 cps/ml at 48 weeks were 34/34 (100%) and 25/34 (74%) for Regimen A and 33/36 (92%) and 28/36 (78%) for Regimen B, respectively. ITT (NC=F) data for vRNA <400 and <50 at 48 wks. were 34/47 (72%) and 25/47 (53%) for Regimen A and 33/46 (72%) and 28/46 (61%) for Regimen B, respectively. Over 48 weeks the following frequencies of clinical adverse events were reported for regimens A and B, respectively: drug-related (66 and 54%), nervous system (23 and 33%), psychiatric, e.g. depression (9 and 11%), renal colic/urolithiasis (6 and 9%), and rash (13 and 11%). Discontinuations due to clinical and laboratory AEs were 15% and 2% for regimen A and 11% and 2% for regimen B, respectively. The frequency of discontinuations due to a serious drug-related AE was 6% and 4% with regimens A and B, respectively. Similar degrees of compliance were found for both regimens using pill counts and adherence questionnaires.

**Conclusion:** At 48 weeks, the compact, IDV/RTV+EFV nucleosidesparing regimen yielded similar promising efficacy and safety data as compared with results achieved using the PI+NNRTI foundation plus D4T.

#### Abstract\_41

### 41. ACTG 5095: A COMPARATIVE STUDY OF 3 PROTEASE INHIBITOR-SPARING ANTIRETROVIRAL REGIMENS FOR THE INITIAL TREATMENT OF HIV INFECTION

*RM Gulick<sup>1</sup>, HJ Ribaud<sup>2</sup>, CM Shikuma<sup>3</sup>, S Lustgarten<sup>4</sup>, WA Meyer<sup>5</sup>, K Klingman<sup>6</sup>, KE Squires<sup>6</sup>, S Snyder<sup>7</sup>, and DR Kuritzin<sup>8</sup>* 1 Cornell, New York, USA; 2 Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA; 3 U Hawaii, HI, Honolulu, USA; 4 Quest Diagnostics, Baltimore, MD, USA; 5 Division of AIDS/NIAID/NIH, Bethesda, MD, USA; 6 USC, Los Angeles, CA, USA; 7 Social and Scientific Systems, Silver Spring, USA; and 8 Harvard Medical School, Boston, MA, USA

**Objective:** To compare safety/antiviral activity of three regimens for initial HIV treatment: zidovudine (ZDV)/lamivudine (3TC)/abacavir (ABC); ZDV/3TC/efavirenz (EFV); ZDV/3TC/ABC+EFV.

**Methods:** Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of treatment-naive HIV-infected patients (pts) with HIV RNA (VL) >400 copies/ml (c/ml). Pts were randomized 1:1:1 to ZDV/3TC/ABC (fixed dose combination, FDC); ZDV/3TC (FDC)+EFV; or ZDV/3TC/ABC (FDC)+EFV and followed for safety/virologic responses. Virologic failure (VF) was defined as confirmed VL >200 c/ml >16 weeks (wks) after randomization. VL data are presented as intent-to-treat with VF time distributions estimated using Kaplan-Meier methods. Based on a planned interim review, the NIAID Data and Safety Monitoring Board (DSMB) recommended termination of the ZDV/3TC/ABC arm; EFV-containing arms continue blinded treatment. Data are presented as ZDV/3TC/ABC vs pooled EFV-containing arms as Paris, 13-16 July 2003 ©2003 International Medical Press S194 recommended by the DSMB.

**Results:** 1147 pts were enrolled: 19% women, 60% non-white, 11% injection drug users. Baseline (BL) mean VL 4.9 log<sub>10</sub> c/ml (43% >100,000 c/ml) and CD4 238/mm<sup>3</sup>. BL characteristics were comparable across study arms. After a median 32 wks of follow-up, 93% of pts continued on study and 91% continued study drugs. Grade 3 and 4 signs/symptoms occurred in 12% and 2%, with comparable proportions across study arms. 167 pts reached protocoldefined VF: 82 (21%) on ZDV/3TC/ABC and 85 (10%) on pooled EFV arms. Time to VF was shorter with ZDV/3TC/ABC compared to pooled EFV arms ( $P<0.001$ ). This was true with BL VL > or <100,000 c/ml ( $P<0.001$  for each). The proportion of pts with VL <200 c/ml at wk 48 was 74% (ZDV/3TC/ABC) vs 89% (pooled EFV). In a *post-hoc* analysis of pts with at least 1 VL <200 c/ml, time to VF also was shorter with ZDV/3TC/ABC than in pooled EFV arms ( $P<0.001$ ).

**Conclusions:** In treatment-naive pts, ZDV/3TC/ABC was inferior to EFV-containing treatment in terms of rates and time to virologic failure.

#### Abstract\_42

### 42. INDUCTION OF ANTIRETROVIRAL-NAIVE HIV-INFECTED SUBJECTS WITH TRIZIVIR (TZV) AND SUSTIVA (EFV) FOR 48 WEEKS (ESS40013)

*M Markowitz<sup>1</sup>, J Lang<sup>2</sup>, E DeJesus<sup>3</sup>, C Hill-Zabala<sup>4</sup>, ER Lanier<sup>4</sup>, Q Liao<sup>4</sup>, K Pappa<sup>4</sup>, and M Shaefer<sup>4</sup>* 1 Aaron Diamond AIDS Research Center, New York, NY, USA; 2 ID Consultants, Charlotte, NC, USA; 3 IDC Research Initiative, Altamonte Springs, FL, USA; and 4 GlaxoSmithKline, RTP, NC, USA

**Purpose:** ESS40013 was designed to test a 4-drug induction 3-drug maintenance approach to ART. Subjects received TZV and EFV during 48-wk induction (I) and were randomized to TZV with or without EFV for 48-wk maintenance (M).

**Methods:** 448 ART-naive HIV-1 infected subjects with HIV-1 RNA (vRNA) >5000 c/ml received TZV+EFV during 48-wk I. After I, subjects with vRNA <50 c/ml were randomized to M with TZV+EFV for an additional 48 wks. Genotypes were done at time of virologic failure (VF) and baseline (BL). Planned interim analysis for completed 48-wk I is presented.

**Results:** BL mean vRNA was 5.04 log<sub>10</sub> c/ml (56% >100000 c/ml) and mean CD4 cell count was 245 cells/mm<sup>3</sup> (48% <200 cells). At wk 48, proportion of subj with vRNA <50 c/ml was 61% (ITT: M=F) and 90% (ITT: Obs). Proportion of subjects with vRNA <50 c/ml (ITT: Obs) stratified by entry vRNA (EvRNA) was similar: 95, 86 and 90% for EvRNA <100 000, 100000-749999 and >750000 respectively. Time to median vRNA <50 c/ml was: 16, 17 and 35 wks for EvRNA <100000, 100 000-749999 and >750000 respectively. Mean change from BL in vRNA and CD4 cell count was -3.25 log<sub>10</sub> c/ml and 205 cells/mm<sup>3</sup> respectively. 31 subjects (6.9%) had hypersensitivity to abacavir. Other drug-related adverse events with >10% incidence were nausea, fatigue, dreams, dizziness, rashes, sleep disorders, vomiting, and headaches. 51 subjects (11%) discontinued for AEs, 33 (7%) for consent withdrawn, 28 (6%) for LTFU and 28 (6%) for VF. Genotype was available at BL and VF for 22 subjects. Most common treatment-emergent reverse transcriptase mutations were M184V (46%) and K103N (41%).



**Conclusions:** TZV+EFV is a compact potent 4-drug regimen that can effectively reduce vRNA in patients with broad ranges of vRNA and CD4 cell counts. Full data from M will be presented in the future.

#### Abstract\_43

### 43. EARLY VIROLOGIC FAILURE IN A PILOT STUDY EVALUATING THE EFFICACY OF ABACAVIR, LAMIVUDINE AND TENOFOVIR IN THE TREATMENT NAIVE HIV-INFECTED PATIENTS *C Farthing, H Khanlou and V Yeh* AIDS Healthcare Foundation, Los Angeles, CA, USA

**Introduction:** Previous investigational data using abacavir (ABC), lamivudine (3TC) and zidovudine have suggested the possibility of triple nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTI) therapy as an option in the treatment of HIV infection. We performed a pilot study to assess the potency of once-daily ABC+3TC+tenofovir (TDF) in the treatment of HIV-infected naive patients. CD4 and HIVVL were followed monthly.

**Patients** were considered to be non-responder/failing if there was no reduction in VL by  $\geq 2 \log_{10}$  by week 8 and/or a rebound in VL after initial suppression. Resistance testing was then obtained. Results: Twenty patients (pts) naive to ARVs (3 women and 17 men) were enrolled, of which 3 withdrew from study: 1 with allergy to ABC, 1 discharged due to non-adherence and 1 did not return for follow-up. Mean VL and CD4 count at baseline were 82 381 copies/ml [range: 7650–213486] and 273 cells/mm<sup>3</sup> [range: 59–598]. Nine pts had VL > 100000 at baseline. After therapy, the mean VL drop at week 4 and 8 were respectively 14898 and 8 219. From 17 patients, 9 [52%] had VL rebound: 1 at week 4, 6 at week 8 and 2 at week 16. The pts were adherent >95% by pill count. Genotypic analysis showed M184V mutation in 2 pts, M184V+K65R in 1 pt and 6 other samples are pending. Study was prematurely interrupted because of these results.

**Conclusion:** Although preliminary, these results raise the concern about potency and efficacy of this regimen administered once-daily in HIV treatment naive pts, particularly those with initial VL > 100000.

#### Abstract\_84

### 84. PREVALENCE OF UNDIAGNOSED HIV INFECTION IN FEBRILE PATIENTS PRESENTING TO AN EMERGENCY DEPARTMENT IN SOUTH- EASTERN USA

*AC Weintrob<sup>1</sup>, AML Anderson<sup>1</sup>, C Seshadri<sup>1</sup>, LB Caram<sup>1</sup>, MG Kerkau<sup>2</sup>, SA Fiscus<sup>2</sup> and CB Hicks<sup>2</sup>* 1 Duke University, Durham, USA; and 2 University of North Carolina, Chapel Hill, USA

**Introduction:** Early detection of HIV infection may improve patient outcomes and decrease transmission. Therefore, HIV testing has been recommended in non-traditional settings. The emergency department (ED) at Duke University Medical Center, a tertiary care facility in the southeastern USA, does not offer HIV testing. To determine the need for HIV testing, we evaluated the prevalence of undiagnosed HIV infection among patients presenting to the ED with fever.

**Methods:** Serum was Paris, 13–16 July 2003 ©2003 International Medical Press S206 collected from persons who had blood cultures drawn in the Duke ED and who were not known to be HIV-infected. Age, gender and ethnicity were recorded. HIV RNA by PCR was completed using a pooling algorithm. HIV ELISA was performed on RNA positive samples to differentiate acute from chronic infection.

**Results:** 1172 subjects were screened; 172 were excluded [48 (4%) were previously known to be HIV-infected, 124 (11%) did not have serum available]. Of 1000 patients not known to be HIV-infected, 22 (2.2%) had repeatedly detectable HIV RNA (median RNA=37054 c/ml, range 3510–1733865 c/ml). Of these 22, three (14% or 0.3% of total) were HIV ELISA negative. Those who had HIV RNA detected by PCR were younger (median age=40 vs 54 years) and were more likely to be African American (73% vs 41%) than those who were not HIV-infected. The male:female ratio was approximately 1:1 in both groups.

**Conclusions:** A significant number of people with undiagnosed HIV infection present to the Duke ED. As many patients use the ED as their primary source of medical care, improved strategies for HIV testing are required in this setting.

#### Abstract\_87

### 87. MORTALITY DUE TO HEPATITIS C-RELATED LIVER DISEASE IN HIV-INFECTED PATIENTS IN FRANCE IN 2001 (MORTAVIC 2001 STUDY)

*E Rosenthal<sup>1</sup>, M Poirée<sup>2</sup>, C Pradier<sup>3</sup>, C Perronne<sup>4</sup>, D Salmon-Ceron<sup>4</sup>, L Geffray<sup>5</sup>, RP Myers<sup>6</sup>, P Morlat<sup>7</sup>, G Pialoux<sup>8</sup>, S Pol<sup>9</sup> and P Cacoub<sup>10</sup>* for the GERMIVIC Joint Study Group 1 Service d'Hématologie Clinique, Hôpital Archet, Nice; 2 CISH, Hôpital Archet, Nice; 3 Service des Maladies Infectieuses, Hôpital Raymond Poincaré, Garches; 4 Service de Médecine Interne, Groupe Hospitalier Cochin, Paris; 5 Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Général Bisson, Lisieux; 6 Service d'Hépatogastro-entérologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France; 7 Service de Médecine Interne, Hôpital Saint-André, Bordeaux; 8 Service des Maladies Infectieuses, Hôpital Tenon, Paris; 9 Service d'Hépatologie, Hôpital Necker, Paris; and 10 Service de Médecine Interne, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

**Objective:** To determine mortality due to end-stage liver disease (ESLD) in a nationwide cohort of HIV-infected patients 5 years following the introduction of HAART and to compare this with that observed before and during the early years of HAART.

**Design and methods:** All departments of internal medicine and infectious diseases from the GERMIVIC Study Group prospectively recorded all deaths in HIV-infected patients during 2001. Sixty-five departments, following a total of 25178 HIV-infected patients, participated in the study. Results were compared with those of previous surveys conducted using similar methodology in 1995 and 1997.

**Results:** Among 265 deaths observed during 2001, 129 (48.7%) were related to AIDS, 38 (14.3%) to ESLD and 98 (36.7%) to other causes. Mortality due to ESLD represented 28% of non AIDS-related deaths; 36 of the 38 patients (95%) dying from ESLD had chronic hepatitis C. In 2001, deaths due to ESLD (14.3%) were significantly more frequent than in 1995 (1.5%,  $P < 0.01$ ) and 1997 (6.6%,  $P < 0.01$ ). During The 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment S207 Paris, 13–16 July 2003 this interval, the prevalence of hepatocellular carcinoma as a cause of death increased (1995, 4.7%; 1997, 11%; 2001, 25%;  $P < 0.05$ ), as did alcohol consumption ( $P < 0.01$ ).

**Conclusions:** In the post-HAART era, ESLD due to HCV is a growing cause of mortality in HIV-infected patients. Increased longevity attributable to HAART, and a higher prevalence of alcohol consumption, are likely involved in this trend.

#### Abstract\_88

### 88. CAUSES OF DEATH IN HIV-INFECTED ADULTS IN THE ERA OF HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY (HAART): THE FRENCH SURVEY MORTALITÉ 2000

*C Lewden<sup>1</sup>, S Bévillacqua<sup>2</sup>, F Bonnets<sup>3</sup>, L Héripret<sup>4</sup>, D Salmon<sup>5</sup>, P Morlat<sup>6</sup>, T May<sup>7</sup>, D Costagliola<sup>8</sup>, E Jouglar<sup>9</sup>, G Chêne<sup>10</sup> and the Mortalité 2000 Study Group* 1 INSERM U593 (exU330), Bordeaux, France; 2 CHU, Nancy, France; 3 CHU, Bordeaux, France; 4 CHU, Nice, France; 5 CHUCochin, Paris, France; 6 INSERM SC4, Paris, France; and 7 INSERM CépépidC, Le Vésinet, France

The aim of the French prospective survey Mortalité 2000 was to describe the causes of death of HIV-infected adults in France in the era of HAART. All hospital wards known to be involved in the case management of HIV infection were asked to notify quarterly the deaths occurred in 2000 among HIV-infected adults followed in their wards. The causes of death were documented using a standardized questionnaire. The 185 participating wards (following around 64000 HIV-infected patients) notified 964 deaths in 2000. Median age was 41 years, 78% were men and HIV infection group of transmission was heterosexual in 34%, IV-drug use in 28% and homo-bisexual in 27%. AIDS stage was not reached in 29%, median CD4+ cell count was 94/mm<sup>3</sup> (interquartile range 19–260). Overall, 86% of the patients had received antiretroviral treatment. Poor socio-economic conditions were notified in 33%, excessive alcohol consumption in 29% and smoking in 52%. HCV co-infection was present in 35% and positive HBs antigen in 12%. The underlying cause of death was AIDS in 456 patients (47%), non-AIDS and non-HCV/HBV-related cancer in 103 (11%), HCV in 89 (9%), cardiovascular disease in 67 (7%), bacterial infections in 57 (6%), suicide in 38 (4%), overdose in 17 (2%), accident in 17 (2%), HBV in 15 (2%) and adverse effect of antiretroviral treatments in 11 (1%). The cause of death was unknown in 31 (3%). A cross-match was performed between the Mortalité 2000 database and the French national database on death certificates for deaths occurred in January 2000. The estimation of the exhaustiveness of Mortalité 2000 was 69% (95% confidence interval: 62–78%). The distributions of the causes of the deaths notified and not notified in January 2000 were similar. The 38 deaths identified only through the death certificates database were reported by physicians not currently involved in the management of HIV infection in 90%. The two sources covered 95% of the deaths cases in January 2000. In 2000, half of deaths in HIV-infected patients were still AIDS-related. Nevertheless changes in the causes of death in HIV-infected persons leads to a diversification of places and modalities of care at the end of life in this population. This has to be taken into account in surveys describing the distribution of the causes of death.

#### Abstract\_89

### 89. MORTALITY AFTER STARTING HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY

*A van Sighem<sup>1</sup>, A Ghani<sup>2</sup>, P Reiss<sup>3</sup>, I Gyssens<sup>4</sup>, K Brinkman<sup>5</sup>, J Lange<sup>3</sup>, I van Valkengoed<sup>1</sup>, L Gras<sup>1</sup>, F de Wolf<sup>1,2</sup>* 1 HIV Monitoring Foundation, Netherlands; 2 IC, London, UK; 3 AMC, UvA, Netherlands; 4 EUMC, Rotterdam, Netherlands; and 5 OLVG, Amsterdam, Netherlands

**Objectives:** To examine changes in HIV-related and non-related mortality among HIV-infected patients after starting highly active antiretroviral therapy (HAART).

**Methods:** The study population consisted of 3724 patients from the ATHENA observational cohort initiating HAART. Death cases were scored by three independent physicians (PR, IG, KB) as HIV-related, non-HIV-related (including therapy-related) or unknown. This score was based on clinical data at time of death and the patient's history of CDC and adverse events. Cases about which the physicians disagreed were discussed mutually until consensus was reached. A time-dependent multivariate hazards model was fit to the patient data to find the set of covariates that best predicted the time from start of HAART to death. **Results:** 346 patients died during 12503 years of follow-up. HIV-related mortality decreased from 3.8 to 0.7 per 100 person-years between 1996 and 2000 while non-HIV-related mortality did not change significantly (0.4 and 0.9, respectively, P(0.25). This latter rate was two times higher than in an age- and gender-matched group from the general Dutch population. Seven deaths were proven and ca. 25 possibly therapy-related. Intravenous drug use was associated with non-HIV-related death (hazard ratio HR 4.80; 95 (CI 2.94–7.84), while baseline CD4 count was predictive of HIV-related death (HR 0.61 per unit increase in log CD4 (?10<sup>6</sup> cells/l); 95 (CI 0.52–0.72). Covariates associated with both types of death were age, pre-treatment longer than 1 year, AIDS diagnosis in the year prior to start of HAART and interruption of HAART.

**Conclusions:** The reduction in overall mortality is due to a reduction in HIV-related mortality. Non-HIV-related mortality remains higher than in the general population. The lack of any change in non-HIV-related mortality suggests that toxicity has not yet become a major risk factor for death.

#### Abstract\_117

### 117. ANTIVIRAL EFFICACY, METABOLIC CHANGES AND SAFETY OF ATAZANAVIR (ATV) VERSUS LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/RTV) IN COMBINATION WITH TWO NRTIs IN PATIENTS WHO HAVE EXPERIENCED VIROLOGICAL FAILURE WITH PRIOR PI-CONTAINING REGIMEN(S): 24-WEEK RESULTS FROM BMS AI424-043

*L Nieto-Cisneros<sup>1</sup>, C Zala<sup>2</sup>, WJ Fessels<sup>3</sup>, J Gonzalez-Garcia<sup>4</sup>, C Cohen<sup>5</sup>, R McGovern<sup>6</sup>, E Adler<sup>7</sup> and C McLaren<sup>1</sup>* 1 Hospital Regional No. 1 Gabriel Mancera, Del Valle, Mexico; 2 Fundacion Huesped, Buenos Aires, Argentina; 3 Kaiser Permanente Medical Center, San Francisco, CA; 4 Hospital la Paz, Madrid, Spain; 5 Community Research Initiative of New England, Boston, MA; 6 Bristol-Myers Squibb Company, Wallingford, CT; and 7 Bristol-Myers Squibb Company, Pennington, NJ, USA

**Background:** ATV is a potent once-daily azapeptide PI with a distinct resistance profile, demonstrated safety and efficacy in naive and experienced patients, and a lipid profile superior to marketed PIs.

**Objective:** Compare efficacy, lipid profile and safety of non-boosted ATV with LPV/RTV regimens in ARV-experienced patients with virologic failure on a PI-containing regimen.

**Methods:** Multinational, open-label, controlled study in ARV-experienced patients randomized (1:1) to ATV 400 mg QD or LPV/RTV 400/100 mg BID with two NRTIs.

**Results:** Three hundred patients randomized, 290 treated. Week 24 results demonstrated significant virological responses for both regimens with a greater decrease in RNA for LPV/RTV vs ATV (mean changes from baseline (SE), HIV RNA (log<sub>10</sub> c/ml) -2.11 (0.09), -1.67 (0.08); CD4 (cells/mm<sup>3</sup>) 121 (14), 94 (13). A post-hoc analysis showed decrease in RNA was comparable between regimens in patients without nucleoside mutations at baseline. Mean lipid changes from baseline (LDL-C, total-C, HDL-C, triglycerides) were lower for ATV (-6%, -2%, +12%, -2%) vs LPV/RTV (+5%, +17%, +18%, +55%). Adverse events (AEs) were comparable between regimens and were consistent with known safety and tolerability profiles of the study drugs. Serious AEs were infrequent. **Conclusions:** Significant reductions in HIV RNA and robust increases in CD4 cell counts were observed in this PI-failing, ARV-experienced population.

While non-boosted ATV demonstrated less antiviral efficacy than the boosted LPV/RTV regimen, ATV had a more favourable lipid profile. ATV may be an option for some ARV-experienced patients, e.g., where lipid management is a priority.

#### Abstract\_118

### 118. EFFICACY AND SAFETY OF ATAZANAVIR (ATV) WITH RITONAVIR (RTV) OR SAQUINAVIR (SQV) VERSUS LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/RTV) IN COMBINATION WITH TENOFOVIR (TFV) AND ONE NRTI IN PATIENTS WHO HAVE EXPERIENCED VIROLOGIC FAILURE TO MULTIPLE HAART REGIMENS: 16-WEEK RESULTS FROM BMS AI424-045

*R Badaro<sup>1</sup>, E DeJesus<sup>2</sup>, A Lazzarin<sup>3</sup>, J Jemsek<sup>4</sup>, B Clotet<sup>5</sup>, A Rightmire<sup>6</sup>, A Thiry<sup>6</sup> and R Wilber<sup>6</sup>* 1 Hospital Universitario Prof Edgard Santos, Salvador, Brazil; 2 IDC Research Initiative, Altamonte Springs, Florida; 3 Fondazione Centro S. Raffaele Del Monte Tabor, Milano, Italy; 4 Jemsek Clinic, Huntersville, North Carolina; 5 Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; and 6 Bristol-Myers Squibb Company, Wallingford, Connecticut, USA



**Background:** ATV is a potent once-daily azapeptide PI with a distinct resistance profile, demonstrated safety and efficacy in naïve and experienced patients, and a lipid profile superior to marketed PIs. ATV  $C_{min}$  levels are boosted 5–8 fold by co-administration of RTV.

**Objective:** Compare the efficacy and safety of ATV/RTV and ATV/SQV to LPV/RTV in patients who have failed multiple HAART regimens.

**Methods:** Ongoing, multinational, open-label, three-arm study in HAART failure patients randomized (1:1:1) to ATV (300 mg)/RTV (100 mg) QD, ATV (400 mg)/SQV (1200 mg) QD, or LPV (400 mg)/RTV (100 mg) BID, each combined with TFV (300 mg) and one NRTI.

**Results:** Three hundred fifty-eight patients Paris, 13–16 July 2003 ©2003 International Medical Press S212 randomized; 347 treated. At week 16 similar efficacy was observed between ATV/RTV and LPV/RTV, with ATV/SQV having lower efficacy vs LPV/RTV [mean changes from baseline, HIV RNA ( $\log_{10}$  c/ml) –1.85, –1.61, –2.00; CD4 (cells/mm<sup>3</sup>) 84, 55, 110; proportion of patients with HIV RNA <400 c/ml, 64%, 48%, 65%]. Mean total cholesterol and triglyceride changes from baseline were favourable for both ATV regimens vs LPV/RTV (cholesterol: –7%, –10%, +5%; triglyceride: +2%, –15%, +34%, respectively). Adverse events (AEs) were comparable among all regimens and were consistent with known safety profiles of study drugs. Serious AEs were infrequent.

**Conclusions:** In this highly ARV-experienced population, the efficacy of ATV/RTV QD is similar to LPV/RTV BID through 16 weeks. ATV, when boosted with RTV or combined with SQV, is safe, well-tolerated and with a more favourable lipid profile than LPV/RTV.

#### Abstract\_156

### 156. SULFATED *ESCHERICHIA COLI* K5 POLYSACCHARIDE DERIVATIVES INHIBIT HUMAN IMMUNODEFICIENCY TYPE -1 (HIV-1) INFECTION IN T-CELLS AND MACROPHAGES

*D Pinna<sup>1</sup>, G Zoppetti<sup>2</sup>, P Oreste<sup>2</sup>, G Poli<sup>1</sup>, and E Vicenzi<sup>1</sup>* 1 AIDS Immunopathogenesis Unit, San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italy; and 2 Glycores 2000 SRL, Milano, Italy

During the early phases of HIV infection, virions can interact with soluble polyanions and heparan sulfate proteoglycans on the cell surface via the V3 loop region of gp120 Env. Here we have investigated the potential anti-HIV-1 effects of sulfated *E. coli* K5 polysaccharide derivatives that have a backbone structure resembling that of the heparin precursor and N-acetyl heparosan, but they are devoid of the heparin anti-coagulant activity. The K5 polysaccharide was obtained by fermentation of the *E. coli* strain Bi 8337/41. Two classes of sulphated derivatives with a high degree of sulfation were synthesized: O-sulfated-K5 [K5-OS(H)], and N,O-sulfated K5 [K5-NOS(H)]. HIV-1 replication in primary T cell blasts and monocyte-derived macrophages (MDM) was tested by supernatant-associated RT activity. Like heparin, the K5 derivatives inhibited the replication of X4 HIV-1 strains in T cell blasts. However, unlike heparin, they also strongly inhibited the multiplication of R5 viruses in T cell blasts and MDM. K5-N,OS(H) and K5-OS(H) potently inhibited the replication of a panel of primary HIV isolates including R5, X4 and R5X4 viruses in T cell blasts. The median  $IC_{50}$  of K5-NOS(H) and K5-OS(H) fell between 1 and 5  $\mu$ g/ml. However K5-NOS(H) was more potent than K5-OS(H) in suppressing dualtropic primary HIV with a mean  $IC_{50}$  of 4.5±1.4  $\mu$ g/ml and 51.6±8.4  $\mu$ g/ml ( $P=0.0005$ ), respectively. K5 derivatives inhibited the early steps of virion attachment and/or entry. Since K5 derivatives do not penetrate into cells they are of potential use as topical microbicides for preventing sexual HIV-1 transmission.

#### Abstract\_157

### 157. CORRELATION BETWEEN THE VIRUCIDAL ACTIVITY OF NNRTIs AND THEIR BINDING MODE TO THE HIV-1 RT

*C Musiu<sup>1</sup>, C Chan<sup>1</sup>, G Maga<sup>2</sup>, S Spadari<sup>2</sup> and P La Colla<sup>3</sup>* 1 Cooperative Laboratory Idenix, Università di Cagliari, Cittadella Universitaria, Cagliari; 2 Istituto di Genetica Molecolare, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pavia; and 3 Dipartimento di Biologia Sperimentale, Università di Cagliari, Cittadella Universitaria, Cagliari, Italy

Although progress has been made in post-infection treatment strategies for HIV-infected individuals, development of effective topical microbicides to control sexual HIV transmission has lagged behind. Among the agents proposed as microbicides are NNRTIs, and here we compared the virucidal activity of UC 781, L737,126, DABO 1220, nevirapine and efavirenz in long-term (up to day 40 p.i.) assays. These were characterized by: i)  $moi = 5$  CCID<sub>50</sub>/cell; ii) culture splitting conditions avoiding loss of infected cells, iii) evaluation of cell viability, syncytia, p24 levels, infectious virus yield, viral DNA or RNA sequences. Unlike L737,126, nevirapine and efavirenz, UC 781 (50  $\mu$ M) and DABO 1220 (11  $\mu$ M) irreversibly knocked out HIV 1 following a treatment limited to the first 4 hrs p.i.. 4 hr pretreatments with UC 781 (50  $\mu$ M) and DABO 1220 (7  $\mu$ M) rendered MT-4 cells refractory to subsequent HIV infection in the absence of extracellular drugs, thus suggesting that both accumulate inside the cells. When the treatment was limited to the 2 hr infection period, DABO 1220 (11  $\mu$ M) was the only compound to knock out HIV-1. rRT kinetic studies were consistent with a correlation between the virucidal activity and a tight-binding mode of inhibition of the NNRTIs. DABO 1220 emerged as the most tight-binding RT inhibitor, followed by UC 781, nevirapine, efavirenz and L737,126. Interestingly, DABO 1220 did not affect the growth of vaginal commensals, such as *Candida spp.* and *Lactobacillus spp.* Thus, it may have considerable promise as a virucidal agent to prevent mucosal HIV transmission.

#### Abstract\_158

### 158. HIGHLY TARGETED USE OF NON-OCCUPATIONAL POST EXPOSURE PROPHYLAXIS (NPEP) IN AUSTRALIA

*A Grulich<sup>1</sup>, W Zheng<sup>1</sup>, S Kippax<sup>2</sup> and DE Smith<sup>1</sup>* 1 National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research; and 2 National Centre in HIV Social Research, UNSW, Australia

In Australia, national guidelines recommend the use of NPEP after Paris, 13–16 July 2003 ©2003 International Medical Press S222 high-risk exposures to HIV. As around 80% of diagnoses of HIV in Australia occur in homosexual men, targeted prescription of NPEP may be a useful addition to HIV prevention. During 1998–2002, data forms were distributed to registered prescribers of anti-retroviral (ARV) drugs throughout the Eastern Australian states. Monitoring forms were completed by the doctor at the time of prescribing, at 4 weeks, and at 6 months follow-up. By December 2002, 819 participants had received NPEP and financing records suggested that 77% of all NPEP prescriptions were included. Most (84%) PEP prescriptions followed male homosexual contact and 97% of these were receptive (66%) or insertive (31%) anal sex. There were 232 anal sex exposures, and seven needle sharing exposures, to a known HIV-positive source.

Prescriptions for low risk exposures were uncommon (2%) throughout the study. The median time to receipt of PEP was 23 hours and 77% of participants were followed up for at least 4 weeks. Although 66% of prescriptions were for three or more ARVs, there was a significant trend towards prescribing only two ( $P=0.005$ ). There were four new diagnoses of HIV at baseline and two in individuals with ongoing risk after PEP. Based on the number and type of risk episodes, and published estimates of per episode risk of HIV transmission and local seroprevalence, we calculated that 2–6 HIV infections were expected if PEP had no effect. This study demonstrates in the setting of a concentrated HIV epidemic, highly targeted prescribing for NPEP is feasible. The lack of identified cases of HIV infection among 819 potential exposures suggests that NPEP may be an effective preventive intervention against HIV, but loss to follow-up precludes a definitive conclusion.

#### Abstract\_357

### 357. HIV-1 IN GENITAL TRACT AND PLASMA OF WOMEN: COMPARTMENTALIZATION OF SEQUENCES, CO-RECEPTOR USAGE, AND INTRAPATIENT RECOMBINATION

*K Sherefa-Kemal<sup>1</sup>, B Foley<sup>2</sup>, H Burger<sup>1</sup>, K Anastos<sup>3</sup>, H Minkoff<sup>4</sup>, C Kitchens<sup>5</sup>, S Philpott<sup>1</sup>, W Gao<sup>3</sup>, E Robison<sup>3</sup>, S Holman<sup>4</sup>, C Dehner<sup>1</sup>, S Beck<sup>1</sup>, W Meyer III<sup>6</sup>, A Landay<sup>7</sup>, A Kovacs<sup>8</sup>, J Bremer<sup>7</sup> and B Weiser<sup>1</sup>* Paris, 13–16 July 2003 ©2003 International Medi-



cal Press S274 1 Wadsworth Center, New York State Department of Health, Albany; 2 Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM; 3 Montefiore Medical Center, Bronx; 4 State University of New York at Brooklyn; 5 University of California at Los Angeles; 6 Quest Diagnostics, Inc., Baltimore, MD; 7 Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago, IL; and 8 University of Southern California, Los Angeles, CA, USA

Worldwide, 90% of HIV-1 infections are transmitted heterosexually and half of infected adults are women. To understand HIV-1 pathogenesis and halt its spread, it is critical to study virus in the female genital tract. We performed HIV-1 RNA sequence analyses of gp120 *env* genes obtained contemporaneously from genital tract and plasma of 12 women exhibiting a broad spectrum of disease. Computational analyses of sequences from 160 clones showed striking compartmentalization in nine women, in whom quasispecies from each site were distinct though phylogenetically related. In the remaining three, HIV-1 strains appeared intermingled between the two sites. Women with compartmentalized sequences had significantly higher CD4+ counts ( $P=0.047$ ), suggesting that immune containment may play a role in maintaining viral compartmentalization. We determined HIV-1 coreceptor usage, which influences viral pathogenesis. Co-receptor usage was also compartmentalized, with differences between the two sites in half the women. Inpatient HIV-1 recombination between strains from different reservoirs has not been described. We identified such recombinants in two individuals, one involving the biologically important V3 region and resulting in a putative co-receptor switch from X4 to R5. These data provide evidence that the genital tract and plasma can serve as separate reservoirs of replicating HIV-1 with different pathogenic characteristics. The association of higher CD4+ counts and compartmentalized genomes suggests that the immune response may play a role in containing distinct HIV-1 variants within separate compartments. It also underscores the need to examine both genital tract and blood to understand the correlates of containment and effective therapy.

#### Abstract\_364

### 364. HUMAN TESTICULAR CELLS AS POTENTIAL HIV RESERVOIRS

*V Roulet<sup>1</sup>, A Le Tortorec<sup>1</sup>, H Bruneau<sup>1</sup>, J Reeves<sup>2</sup>, A Ruffault<sup>2</sup>, B Jégou<sup>1</sup> and N Dejucq-Rainsford<sup>1</sup>* 1 GERM-INSERM U435, Rennes, France; 2 Laboratoire de Virologie, Centre Hospitalier Régional, Rennes, France; and 3 Department of Microbiology, University of Pennsylvania, PA, USA

**Introduction:** With the use of HAART, the identification of HIV reservoirs within the body has assumed increasing importance. Indeed, it is now well established that the male reproductive tract harbours isolated reservoirs of HIV infection. In this context, the testis could potentially play a key role as it represents a pharmacological sanctuary. We have previously shown that one testicular human cellular type (Leydig cells) was infected *in vitro* by some HIV-2 and SIV strains but was not productively infected by a panel of HIV-1 strains (Willey *S et al. AIDS* 2003; **17(2)**:183–188). This study investigated whether the lack of susceptibility of these cells to HIV-1 strains is due to a restriction at entry or post entry level. In addition, the ability of testicular tissue to sustain *ex vivo* HIV-1 infection was analysed.

**Methods:** Leydig cells were isolated from human testicular parenchyma by enzymatic digestion and percoll gradient. They were infected in culture with a panel of chimeric viruses composed of the HIV-1 core and of envelope glycoproteins from either VSV or X4, R5 and X4R5 HIV-1 strains. Human testis tissue in organotypic culture was exposed to X4R5 HIV-1 strain 89.6 and kept in culture for 15 days. Culture medium was replaced and collected every 2 days for RT assay. Seventy-two hours post infection, DNA was extracted from the explants and proviral DNA detected by real-time quantitative DNA PCR.

**Results:** We demonstrate that Leydig cells can support early steps of HIV-1 replication once entry is by-passed by VSV envelope. However, no proviral expression is detected for HIV-1 pseudotyped with envelope of either X4, R5 or R5X4 strains. On the other hand, our preliminary data indicate that human testis explants in organ culture are permissive to HIV-1 dual tropic strain (89.6) and support low level of productive infection.

**Conclusion:** It appears that the restriction for HIV-1 strains replication in isolated Leydig cells occurs at entry level, most probably due to the lack of HIV-1 receptors. In contrast, human testis explants can support infection by an HIV-1 X4R5 strain. The nature of the infected cells within this tissue is currently under investigation.

#### Abstract\_589

### 589. PILOT STUDY: RITONAVIR BOOSTED INDINAVIR TREATMENT AS A SIMPLIFIED MAINTENANCE 'MONO'-THERAPY FOR HIV INFECTION

*M Hupfer<sup>1</sup>, T Wagels<sup>1</sup>, C Kahlert<sup>1,2</sup>, D Bueche<sup>2</sup>, W Fierz<sup>3</sup>, U Walker<sup>4</sup> and P Vernazza<sup>1</sup>* 1 Division of Infectious Diseases; 2 Division of Nephrology, Cantonal Hospital; 3 Institute for Clinical Microbiology and Immunology, St. Gallen, Switzerland; 4 Division of Rheumatology, University Hospital Freiburg i.B., Germany

**Background:** HIV therapy is usually given as combination of three drugs. Mitochondrial side-effects (SE) of nucleosides is a major concern. Treatment with ritonavir boosted indinavir (IDV/r), might be sufficient for the maintenance of viral suppression, once the viral replication is suppressed by conventional HAART. In this pilot study we investigate the potency of IDV/r to maintain suppression.

**Methods:** The aim of the pilot study is to exclude a major risk of treatment failure of IDV/r-only maintenance. Patients on suppressive IDV/r-based treatment (VL<50 cp/ml) were included. Treatment was optimized with TDM and MEMS. At BL, nucleosides were stopped and patients followed in monthly intervals (HIV-RNA, CD4, activation markers) for 48 wk. DEXA scans were done at BL and W48. Primary endpoint was the occurrence of HIV-rebound (either three consecutive HIV-RNA measurements >200 cp/ml or two values >500 cp/ml within 4 wks). Premature termination of the study was planned in case two patients would reach a primary endpoint.

**Results:** 12 Paris, 13–16 July 2003 ©2003 International Medical Press S344 patients were included (median time on HAART: 32 mts). Median pre-HAART CD4-count was 215/ml and HIV-RNA 5.0 log<sub>10</sub> cp/ml. At BL, median CD4-count was 486/ml. To date 12, 9, 8, 5 patients have reached week 28, 40, 44, and 48, respectively. Among all the 134 scheduled monthly RNA-measurements none was >500 cp/ml, one was 310 cp/ml and five measurements were within 100–200 cp/ml. Four RNA values within 100–200 cp/ml were observed in the same individual but each measurement was followed by a viral load <100 cp/ml. Currently, no significant change in DEXA scans was observed in five patients after 48 wks IDV/r. CD38 activation markers on CD8+ cells showed a slight increase between BL and wk4 (limited data) but remained unchanged thereafter.

**Conclusion:** The results of this pilot study support the further investigation of boosted PI 'monotherapy' as maintenance treatment. Completed wk 48 results will be presented.

#### Abstract\_729

### 729. FACTORS ASSOCIATED WITH PERIPHERAL NEUROPATHY IN THE HIV OUTPATIENT STUDY COHORT (HOPS)

*K Lichtenstein<sup>1</sup>, C Armon<sup>2</sup>, A Moorman<sup>3</sup>, K Wood<sup>2</sup> and S Holmberg<sup>3</sup>* 1 Rose Medical Center, Denver, CO, USA; 2 Cerner Corporation, McLean, VA, USA; and 3 Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

**Objective:** Identify factors associated with clinical diagnosis of peripheral neuropathy (PN) in the era of highly active antiretroviral therapy.

**Methods:** HIV-1-infected patients in the (HOPS) were evaluated for clinical signs of PN. PN was analysed in stratified and multivariate analyses for its relationship to immunologic, virologic, clinical and drug treatment for each patient.

**Results:** Of 2178 with a complete set of measurable clinical parameters, 490 (22.5%) were diagnosed with PN. In the logistic regression analysis, significant non-drug risk factors for PN were: age >40 years [adjusted odds ratio (OR<sub>adj</sub>) 1.28; 95% CI: 1.15–1.44;  $P<0.001$ ]; diabetes mellitus (OR<sub>adj</sub> 1.71; 95% CI: 1.09–2.69;  $P=0.012$ ); white race (OR<sub>adj</sub> 1.26; 95% CI: 1.02–1.56;  $P=0.033$ ); nadir CD4+ T-lymphocyte count (nCD4) <50 cells/mm<sup>3</sup> (OR<sub>adj</sub> 1.75; 95% CI: 1.34–2.29;





$P < 0.001$ ); nCD4 50–199 cells/mm<sup>3</sup> (OR<sub>adj</sub> 1.60; 95% CI: 1.25–2.04;  $P < 0.001$ ); viral load >10000 copies/ml (OR<sub>adj</sub> 1.57; 95% CI: 1.26–1.96;  $P < 0.001$ ). Although initial use with any of three nucleoside analogues or four protease inhibitors were associated with PN (all, OR>1.5), continued use of those drugs was significantly protective against PN after three or more years of use (all, OR<0.34).

**Conclusion:** nCD4 and other measures of HIV disease severity were the strongest predictors of development of PN, as well as increasing age, diabetes mellitus and white race. For those drugs associated with PN in the first year of their use, the risk of PN decreased with time of exposure.

#### Abstract\_972

### 972. INCREASING INCIDENCE OF ACUTE HEPATITIS C IN HIV POSITIVE MEN SECONDARY TO SEXUAL TRANSMISSION: A NEW EPIDEMIC?

RE Browne, D Asboe, YC Gilleece, MC Atkins, S Mandalia, BG Gazzard and MR Nelson  
Chelsea and Westminster Hospital, London, UK

**Background:** To evaluate changes in acute HCV seroconversion and risk factors for acquisition of HCV within a dedicated HIV/GUM clinic.

**Methods:** We identified acute seroconverters for HCV from our sexual health and HIV cohort between January 1997 and December 2002. Demographic, clinical and risk factor data were analysed.

**Results:** 28 patients were identified, 26 of whom were HIV positive. There was a statistically significant increase in the incidence of documented HCV seroconversion, test for trend  $P$  value <0.001. The only identifiable risk factor was unprotected sexual intercourse in 20 individuals. 4 patients had a history of current intravenous drug use (IDU). 9 individuals were diagnosed with infectious syphilis in the year preceding HCV seroconversion including 3 who were diagnosed with HCV and syphilis concurrently. 18 patients had asymptomatic seroconversion and the sole reason for HCV testing was to investigate abnormal liver function tests (LFTs). There was a statistically significant increase in the number of patients testing positive for HCV in our clinical cohort but no increase in the total number of patients having HCV tests. This makes it unlikely that our observations are due to a lowered threshold for testing.

**Conclusion:** The high number of individuals reporting unsafe sex, low documented IDU and high rate of concomitant syphilis infection suggests that sexual transmission is fuelling a significant increase in HCV seroconversion.

#### Abstract\_998

### 998. INCREASING BACTERIAL SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS (STI) IN HIV POSITIVE MEN WHO HAVE SEX WITH MEN (MSM)

M Fisher, S Barrett, C Sabin, D Williams, and G Dean, 1 Brighton and Sussex University Hospitals, Brighton, UK;  
2 Department of Primary Care and Population Sciences, Royal Free Hospital, London, UK

**Aims:** To determine rates of bacterial STIs in a cohort of HIV positive(+) MSM, and compare these to rates in heterosexual HIV+ men and to trends in MSM without an HIV diagnosis.

**Methods:** Observational cohort study of HIV+ men attending a single HIV/STI treatment centre from 1996 to 2002. Rates of STIs in the HIV+ group were calculated as the number of events occurring each year divided by person years of follow up for that year. Changes over time were tested for significance using Poisson regression analysis. Rates of STIs in those without an HIV diagnosis were calculated as the number of events each year divided by the number of MSM attending the STI centre.

**Results:** STI rates were significantly higher in HIV+ MSM in 2002 for GC (cf 1996–1999), chlamydia (1996–1999), and syphilis (all years). STI rates were significantly higher in MSM than heterosexuals for GC and syphilis ( $P=0.003$ ,  $P=0.03$ ) but not chlamydia ( $P=0.18$ ). Over the same period, whilst the number of diagnoses of STIs in MSM without an HIV positive diagnosis increased, the rates did not except for syphilis in 2002. In the HIV+ MSM with an STI, 70% had a detectable plasma VL with 54% >5000 copies/ml. A total of 30% of the HIV+ MSM with STIs accounted for 55% of the diagnoses, 12% for 27%, and 3% for 10%. **Conclusions:** Rates of all STIs in HIV+ MSM are increasing. The increase is higher than in MSM without an HIV diagnosis, and in heterosexuals for GC and syphilis. The high proportion with detectable VL has implications for HIV transmission. The small group with reinfections raises opportunities for intervention.

#### Abstract\_1169

### 1169. PRESCRIPTION AND TOXICITY OF POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS FOR OCCUPATIONAL AND NON-OCCUPATIONAL EXPOSURES TO HIV IN FRANCE

C Larsen, F Lot, B Basselier and C Semaille Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France

**Background:** In 1998, French recommendations for post-exposure prophylaxis (PEP) in occupational exposures were extended to include non-occupational exposures. Use of a three-drug combination was recommended for 4 weeks.

**Methods:** A hospital voluntary surveillance was established in July 1999 in order to monitor patient demographics, exposure and source characteristics, antiretroviral drug use, adverse events and follow-up HIV testing. Participating physicians filled the standardized forms (inclusion, 1- and 6-month follow-up) for persons presenting in the first week after exposure to HIV after consent (HIV status of source patient could be positive or unknown).

**Results:** From July 1999–Dec 2002, 12 095 persons had sought advice for PEP. Distribution of exposures were as follows: sexual (51%), occupational (34%), other (14%) and injectionrelated (1%). PEP was prescribed for 61% of exposures but varied according to exposure: 83% after sexual, 81% after injectionrelated, 46% after other and 35% after occupational exposure. PEP used was a combination of three drugs (80%), two drugs (14%) and four drugs including ritonavir used as a booster of another protease inhibitor (6%). The use of a three-drug regimen including nelfinavir and of a four-drug regimen has increased over time to represent, respectively, 62% and 9% of prescriptions in 2002. Overall, 43% of treated persons were followed-up at 1 month. PEP regimens were completed with no change in 81% cases, modified in 5% and stopped in 14%. Modifications or stops were due to symptoms in 44% and abnormal lab tests in 4% and were significantly more frequent with a four-drug regimen (27%) compared with a threedrug regimen including nelfinavir (17%) or three nucleoside reverse transcriptase inhibitors (7%). Serological follow-up was available for 20% of cases: no PEP failure was reported.

**Conclusion:** According to French recommendations, the most common regimen was a three-drug combination but side effects observed should be considered for the choice of molecules.

#### Abstract\_LB4

#### Abstract\_LB11

### The blocking effect of non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NNRTIs) on the „naked“ virus.

H.F.Njai<sup>1</sup>, K Andreies<sup>2</sup>, MP. De Bethune<sup>2</sup>, L. Kestens<sup>1</sup>, P. Lewi<sup>3</sup>, G. Vanham<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Institut of Tropical Medicine, Laboratory of Immunology Antwerpen, Belgium, <sup>2</sup>Tibotec, Mechelen, Belgium,

<sup>3</sup>Center for Molecular Design, Janssen Pharmaceutica, Vosselaar, Belgium.