

# Neues zu HIV-Therapie- strategien, Nebenwirkungen und Resistenzentwicklung

## Bericht von der European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection (ECCAT) in Lissabon und der 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) in San Francisco

**A**ls vor drei Jahren in Vancouver die sog. hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) ihren Durchbruch erlebte, wurde auch wieder die bereits in der Ära der Monotherapie umstrittene Frage aufgeworfen, ob es sinnvoller sei, eher früh oder eher spät mit der Therapie zu beginnen. Es wurden Studiendesigns entworfen, um diese Frage zu prüfen. Aber das „Hit hard, hit early“-Dogma und der vorherrschende Therapie-Optimismus verhinderten den Start einer solchen Studie. Die Frage nach dem Therapiebeginn würde sich ohnehin von selbst lösen, meinten damals wichtige Meinungsführer. Inzwischen sind drei Jahre vergangen, und sowohl auf der ICAAC wie auch auf der ECCAT werden Pro und Contra-Sitzungen zu diesem Thema veranstaltet, wobei nach wie vor nur Meinungen ausgetauscht werden können und Daten nicht vorliegen. Manche Fragen lösen sich eben doch nicht von selbst.

### Wann beginnen?

Schon nahezu gewohnt sind die Unterschiede zwischen der US-amerikanischen und der europäischen Diskussion: während in den USA die Befürworter eines frühen Therapiebeginns bereits ab einem Abfall der CD<sub>4</sub>-Zellzahl unter 500 Zellen/ $\mu$ l bzw. einer Viruslast von >5–10 000 Kopien/ml behandeln wollen und die Be-

fürworter des späteren Starts die Grenzen bei 350 Zellen/ $\mu$ l und 10–20 000 Kopien/ml ziehen, plädieren in Europa die Befürworter des frühen Starts für die „späten“ US-Grenzwerte, die Spätstarter dagegen würden sogar erst bei einem Abfall der CD<sub>4</sub>-Zellen unter 200/ $\mu$ l und/oder Viruslastwerten von >30–40 000/ml anfangen zu therapieren.

Als Argumente für einen frühen Therapiestart werden vor allem theoretische Gründe angeführt:

- Die Wiederherstellung der Immunkompetenz sei umso leichter, je weniger geschädigt das Immunsystem bereits ist.
- Die Aussicht, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu drücken, sei größer, je niedriger die Viruslast und je besser die Immunkompetenz bei Beginn der Therapie ist.
- Mit den inzwischen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen seien jetzt auch Therapieregime möglich, die keine unrealistisch hohen Ansprüche an die Compliance stellen.

Während die Befürworter eines späteren Therapiestarts prinzipiell zugestehen, dass die „biologischen“ Argumente für den frühen Therapiebeginn plausibel erscheinen, sprechen für sie praktische Gründe für den späteren Beginn:

- Unter den derzeit üblichen Kombinationstherapien werden Nebenwirkun-

gen wie Fett-Verteilungsstörungen und metabolische Veränderungen beobachtet, die mit Dauer der Behandlung an Häufigkeit zunehmen, die Lebensqualität negativ beeinflussen und das Risiko von Folgekrankheiten (z.B. Diabetes mellitus, Atherosklerose, Hypertonus) bergen. Die Therapieoptionen sind noch immer begrenzt. Mit den derzeit verfügbaren Substanzen lassen sich bestenfalls zwei bis drei erfolgversprechende Therapieregime konstruieren. Nach den bisherigen Erfahrungen wird das Therapieziel der Unterdrückung der Virusreplikation unter die Nachweisgrenze mit dem initialen Therapieregime bei einem erheblichen Prozentsatz der Behandelten bereits innerhalb des ersten Jahres verfehlt.

- Die Therapiemöglichkeiten und Erfolgsaussichten werden mit neu entwickelten Substanzen und zunehmender Erfahrung im Umgang mit den bereits verfügbaren immer besser. Je länger der Therapiebeginn hinausgezögert werden kann, desto mehr kann der betreffende Patient vom Erkenntnisfortschritt bei der Therapie profitieren, je früher behandelt wird, desto größer wird das Risiko eines suboptimalen Einsatzes der verfügbaren Substanzen und damit der suboptimalen Ausnutzung der begrenzten Therapieoptionen und der Weiterverbrei-

tung resistenter Virusstämme. Je früher mit der Behandlung begonnen wird, desto höher werden die Kosten der Behandlung.

Einigkeit besteht darüber, dass ein Therapiebeginn bei allen symptomatischen HIV-Infektionen (umstritten ist der Therapiebeginn bei Primärinfektion) und bei symptomlosen HIV-Infizierten **vor** dem Zeitpunkt erfolgen sollte, an dem das Risiko klinischer Komplikationen wie opportunistischer Infektionen ansteigt. Einigkeit besteht im Prinzip auch über „hit hard“, d.h. Ziel der ersten Therapie sollte die möglichst vollständige Unterdrückung der Virusreplikation sein, wobei dieses Therapieziel in erster Linie durch die Gefahr der Resistenzentwicklung diktiert wird. Welchen Stellenwert Behandlungsstrategien haben könnten, bei denen das Risiko der Resistenzentwicklung eine geringere Rolle spielt, wie z.B. die Behandlung mit Didanosin (+/- Stavudin) und Hydroxyurea, ist noch weitgehend ungeklärt [1].

Während einige Beobachtungen dafür sprechen, dass der Therapieerfolg geringer ist, wenn bereits ein schwerer Immundefekt ( $<100 \text{ CD4}/\mu\text{l}$ ) oder gar eine AIDS-definierende Erkrankung vorliegt, gibt es keine belastbaren Daten dafür, da es einen großen Unterschied macht, ob eine Behandlung mit 250 CD4-Zellen und einer Viruslast von 30 000 oder einer CD4-Zellzahl von 450 und einer Viruslast von 15 000 begonnen wird.

### Immunrekonstruktion

Das Argument von der Erhaltung oder Wiederherstellung der Immunkompetenz ist nicht ganz ehrlich, da eine klinisch relevante Immunrekonstitution, die das Auftreten opportunistischer Infektionen verhindert, auch noch bei spätem Behandlungsbeginn erreicht wird. Eine Wiederherstellung oder der Aufbau einer HIV-spezifischen Immunantwort ist hingegen durch die derzeit eingesetzten Therapien nicht möglich, in der Regel selbst dann nicht, wenn bereits im Rahmen der Primärinfektion mit der Therapie begonnen wird [Miró JM et al., ECCAT 230]. Im Gegenteil gehen als protektiv betrachtete zelluläre Immunantworten bei einer Unterdrückung der Viruslast unter die derzeitigen Nachweisgrenzen verloren, da sie offenbar der Ge-

genwart einer Mindestmenge an sich vermehrendem Antigen zur Stimulation bedürfen.

Eine interessante Beobachtung in diesem Zusammenhang wurde aus einer in Hamburg durchgeführten Therapiestudie berichtet [Stellbrink HJ et al., ECCAT 232]. Dort wurden zu einem Zeitpunkt, als nur Saquinavir (Invirase) als Protease-Inhibitor zur Verfügung stand, eine Reihe von Patienten in einer Studie mit sehr hohen Dosierungen von Saquinavir behandelt, um ausreichende Wirkspiegel zu erhalten. Unter den Behandelten befanden sich auch zwei, deren Viruslast, wie nachträgliche Bestimmungen zeigten, zum Zeitpunkt des Therapiebeginns unterhalb der Nachweisgrenze lag, was auf eine gut funktionierende Immunantwort gegen HIV schließen lässt. Die Studienteilnehmer wurden bei Studienende vor die Wahl gestellt, entweder die Behandlung ganz abzubrechen, oder auf eine andere, weniger tablettensensitive Kombination umzusteigen. Die beiden Teilnehmer mit der zuvor nicht nachweisbaren Viruslast gehörten zu denen, die die Therapie abbrachen. Nach dem Therapieabbruch wurde bei beiden die Viruslast nachweisbar, wenngleich auf relativ niedrigem Niveau. Der „Virus-Setpoint“ war durch die Therapie in diesen beiden Fällen also nach oben verlagert worden, was womöglich durch einen therapiebedingten Verlust HIV-spezifischer Immunantworten erklärt werden muß.

### ***„Im Schlagabtausch der Argumente liegen daher derzeit die eher zurückhaltenden Therapeuten nach Punkten in Führung.“***

Erreicht wird durch den früheren Therapiebeginn zwar eine schnellere Wiederherstellung quantitativ normaler Immunwerte, die entscheidende qualitative Komponente, die zu einer wirksamen Kontrolle über die HIV-Replikation beitragen würde, fehlt aber. Es mag zwar sein, dass diese später einmal mit entsprechenden Therapieansätzen bei quantitativ normalen Werten leichter erreichbar sein wird, aber die für die Herstellung einer HIV-protectiven Immunantwort erforderliche Therapie gibt es noch nicht, und niemand kann derzeit sagen, wie diese Therapie aussehen und

wann sie zur Verfügung stehen wird. Von einer gewissen Bedeutung könnte es sein, wie groß der Pool „naiver“ CD4-Lymphozyten bei Therapiebeginn ist. Eine holländische Gruppe berichtet über Unterschiede bei der Rekonstitution dieser naiven CD4-Lymphozyten unter Therapie, wobei die Ausgangszahl an Gesamt-CD4-Lymphozyten der „schlechten“ Responder bei Therapiebeginn zwischen 50 und 200 CD4-Zellen lag, die der „guten“ Responder zwischen 200 und 400 [2].

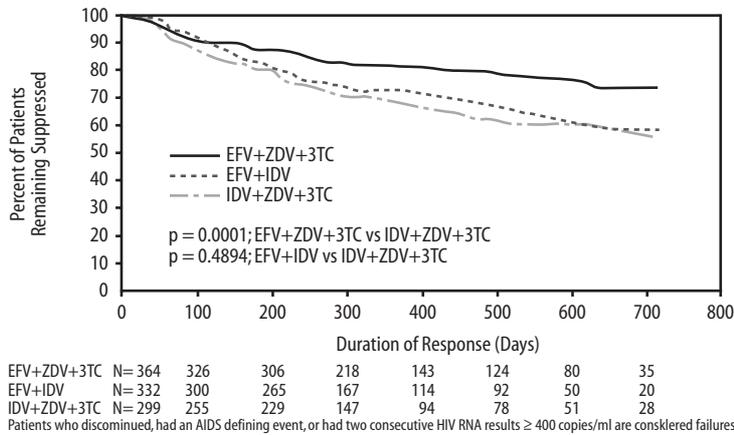
Der Versuch, durch einen sehr frühen Therapiebeginn eine progrediente Schädigung des Immunsystems zu verhindern, birgt neben dem Risiko der Induktion von Nebenwirkungen zu einem Zeitpunkt, zu dem ohne Therapie noch keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen auftreten würden, auch die Gefahr, dass zu einem späteren Zeitpunkt, an dem Interventionen zur Stärkung der HIV-spezifischen Immunität zur Verfügung stehen, die antiretroviralen Behandlungsmöglichkeiten bereits erschöpft sind. Im Schlagabtausch der Argumente liegen daher derzeit die eher zurückhaltenden Therapeuten nach Punkten in Führung.

### Wie beginnen?

Neben dem „Wann beginnen?“ stellt sich auch die Frage des „Wie beginnen?“ Auch zu dieser Frage gibt es noch mehr Meinungen als Daten, aber wenigstens laufen hierzu bereits Studien, die naturgemäß jedoch erst in ein paar Jahren Antworten liefern können. Was die Studien bisher zeigen, ist eine vergleichbare Wirksamkeit verschiedener Initialkombinationen. Mit welcher Sequenzierungsstrategie man sich die meisten Optionen offenhält, können dagegen nur längere Beobachtungszeiten erweisen.

Der bisherige Standard, die Kombination aus zwei Nukleosidanaloga (NRTI) und einem Protease-Inhibitor (PI), steht mittlerweile unter erheblichem Konkurrenzdruck. Als Nachteile dieser Kombination gelten die hohe Tablettenzahl, die relativ kurzen Halbwertszeiten der Protease-Inhibitoren, die eine penible Einhaltung von Einnahmeintervallen erforderlich machen, die interindividuell sehr variable Pharmakokinetik der Substanzen, die z.T. zu gefährlich niedrigen Plasmaspiegeln trotz vorschriftsmäßiger Dosierung führen kann, die bei einigen

Duration of Response: All Failures as Endpoint



S. Staszewski, 39th ISAAC, 1999

Medscape® <http://www.medscape.com>

Abb. 1 ▲ Dauer des Therapie-Ansprechens (alle Formen des Therapieabbruchs gelten als Endpunkte)

der Protease-Inhibitoren bestehende Abhängigkeit der Resorption von der Nahrungsaufnahme und –zusammensetzung, die vielfältigen Medikamenteninteraktionen sowie die unter PI-Kombinationen auftretenden gastrointestinalen und renalen Nebenwirkungen, metabolischen Veränderungen und die Lipodystrophie, deren genaue Ursache und Pathogenese allerdings noch nicht geklärt ist. Als Vorteile schlagen zu Buche die erwiesene Wirksamkeit auch bei bereits fortgeschrittenem Immundefekt und im lymphatischen Gewebe sowie die über die reine Absenkung der Viruslast hinausgehende immunologische und klinische Wirksamkeit.

Die beiden derzeit im Vordergrund stehenden strategischen Alternativen, die Initialtherapie mit drei Nukleosidanaloga (vorzugsweise unter Einschluss von Abacavir) oder die Therapie mit zwei Nukleosidanaloga und einem nicht-nukleosidischen RT-Inhibitor (NNRTI) haben

zunächst vor allem den Vorteil, dass sie „neuer“ sind und ihre Nachteile vielleicht einfach deshalb noch nicht bekannt sind. Als echte Vorteile erscheinen weiterhin die in der Regel geringere Tablettenzahl, die längeren Halbwertszeiten und daher geringeren Plasmaspiegelschwankungen sowie patientenfreundlicheren Dosierungsintervalle, die in der Regel geringer ausgeprägten Medikamentenwechselwirkungen und, für einige, nicht für alle Substanzen, die geringeren Kosten. In der Initialtherapie (nicht bei Therapieumstellung!) ist die virologische und immunologische Wirksamkeit, gemessen am Prozentsatz der Behandelten, deren Viruslast unter die Nachweisgrenze abfällt und dem Anstieg der T-Helferzellzahl, in Kopf-an-Kopf-Vergleichen mit PI-Regimen vergleichbar. Für eine Efavirenz enthaltende Kombinationstherapie konnte eine den PI-Regimen vergleichbare Wirksamkeit auch im lymphatischen Gewebe gezeigt

werden (für andere, z.B. Nevirapin oder Abacavir-enthaltende Tripelkombinationen stehen solche Untersuchungen noch aus). Selbst was die Dauer der Wirksamkeit angeht, ist ein Efavirenz-enthaltendes Initialregime einem Indinavir-enthaltenden überlegen (siehe Abb. 1: Dauer des Ansprechens auf Therapie in den drei Studienarmen der DMP 006-Studie) [Staszewski S et al., ECCAT 129]. Bei hoher Ausgangsviruslast erzielen Efavirenz- und Nevirapin-enthaltende Initialkombinationen dieselben Ansprechraten wie PI-enthaltende Kombinationen. Ein Abacavir-enthaltendes Triple-Nukleosidanaloga-Regime führt zwar – bei hoher Ausgangsviruslast ( $>100\ 000$  Viruskopien/ml) – bei einem geringeren Prozentsatz der Behandelten als unter PI-Kombinationen zu einem Viruslastrückgang unter die Nachweisgrenze, aber die klinische Relevanz dieser Beobachtung bleibt offen, zumal sich hinsichtlich der Zeit bis zu einem Wiederanstieg der Viruslast auf Werte über 5000 Viruskopien/ml keine Unterschiede zeigen [Staszewski S, et al., ECCAT 210].

**Therapie-Umstellungen und Nebenwirkungen**

Was die Umstellungsmöglichkeiten nach Versagen eines Initialregimes angeht, sehen diese bei Triple-NRTI und NRTI-NNRTI-Kombinationen auf dem Papier günstiger aus als bei den NRTI-PI-Kombinationen, aber dies kann sehr wohl auf die noch fehlenden Umstellungserfahrungen zurückzuführen sein. Die kritische Frage wird sein, wie groß der Wirksamkeitsverlust der bei nahezu allen Umstellungsoptionen weiterhin notwendigen NRTI-Komponente der Therapie ist und welche Auswirkungen dies auf die Wirksamkeit von Folge-regimen haben wird (Umstellungsoptionen siehe Tabelle 1).

Tabelle 1  
(Theoretische) Umstellungsmöglichkeiten nach unterschiedlichen Initialtherapien, wie sie derzeit in Strategiestudien (INITIO, ACTG 384, ATLANTIC PLUS) geprüft werden

Initialregime	1. Umstellung	2. Umstellung	3. Umstellung
2 NRTI + 1 PI	2–3 neue NRTI + 1 NNRTI (+ 1 neuer PI)	neue oder recycelte NRTI (+ Hydroxyurea) + 2 PI	?
2 NRTI + 1 NNRTI	2–3 neue NRTI + 1 PI	neue oder recycelte NRTI (+ Hydroxyurea) + 2 PI	?
3 NRTI	2–3 neue NRTI + 1 NNRTI (+ 1 PI) oder	neue oder recycelte NRTI (+ Hydroxyurea) + 2 PI	?

Was die Therapienebenwirkungen angeht, muss am Anfang einer Abacavir-Therapie mit einer u.U. lebensbedrohlichen Hypersensitivitätsreaktion in einer Häufigkeit von 3–7% gerechnet werden, bei den NNRTIs mit kutanen und systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen bei Therapiebeginn und u.U. therapielimitierenden zentralnervösen Nebenwirkungen von Efavirenz und hepatotoxischen Nebenwirkungen von Nevirapin. Lipodystrophien scheinen unter Triple-NRTI und NRTI-NNRTI-Kombinationen seltener als unter NRTI-PI-Kombinationen, aber sie können ebenfalls auftreten und mit zunehmender Erfahrung und längeren Beobachtungszeiten mag sich das Bild auch noch ändern.

Die Nachteile der bisherigen Standardkombinationen aus 2 NRTI + 1 PI können allerdings auch angegangen und z.T. behoben werden, ohne auf ein neues Strategiekonzept umzuschwenken. Die neueren Protease-Inhibitoren wie Nelfinavir [Petersen A et al., ECCAT 205], Amprenavir, die neue Version von Saquinavir – Fortovase [Lazzarin A et al., ECCAT 130]) und die noch in klinischer Prüfung befindlichen Substanzen ABT-378 (Lopinavir) und Tipranavir können zweimal täglich gegeben werden. Bei den meisten PIs (Ausnahme evtl. Tipranavir) sind durch die Kombination mit Ritonavir (in Dosierungen zwischen 50 und 400 mg 2x/Tag) die Halbwertszeiten und Plasmaspiegel deutlich zu verbessern und vom Einfluss der Nahrungsaufnahme zu entkoppeln. Für eine Reihe von PIs sind mittels dieser Ritonavir-Boosterung nicht nur zweimal tägliche, sondern sogar einmal tägliche Dosierungen denkbar und werden z.T. bereits klinisch erprobt (ABT-378 und Saquinavir [Saag MS et al., ECCAT 829; van Heeswijk RPG et al., ECCAT 830]). Diese Strategie erhöht die Wirksamkeit des Protease-Inhibitoreinsatzes, erleichtert die Compliance, reduziert die Tablettenmenge und die Behandlungskosten.

Was Nebenwirkungen, Resistenzentwicklung und zukünftige Behandlungsoptionen angeht, sind die Konsequenzen des Doppel-PI-Einsatzes noch unklar. Schwer vorhersehbar und kalkulierbar sind bei diesen Doppel-PI-Regimen auch die Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Die längsten Erfahrungen zu Doppel-PI-Regimen liegen für Ritonavir + Saquinavir vor (400 mg RTV + 400 mg SQV 2x/Tag).

Beide PIs erreichen in dieser Kombination therapeutisch wirksame Plasmaspiegel. Ob bei Resistenzentwicklung gegen diese Kombination noch andere PIs mit Aussicht auf Erfolg einsetzbar sind, ist nicht bekannt. Für eine einmal tägliche Gabe dieser PI-Kombination werden Dosierungen von 100 oder 200 mg RTV + 1 600 mg SQV geprüft.

Auf dem Vormarsch ist derzeit die Kombination Indinavir + Ritonavir. Nachdem sich die IDV-Herstellerfirma MSD lange gegen diese Kombination gesträubt hat, wird sie mittlerweile sogar in den von MSD ausgerichteten Symposien propagiert. Mehrere Dosierungen sind möglich: RTV 400 mg + IDV 400 mg 2x/Tag, RTV 100 mg + IDV 800 mg 2x/Tag sowie RTV 200 mg + IDV 600 mg 2x/Tag. Kopf-an-Kopf-Vergleiche der unterschiedlichen Dosierungen gibt es bislang nicht. Bei der 400/400 Dosierung erreichen beide PIs therapeutisch wirksame Spiegel, die Spiegelschwankungen sind gering, und die Spitzenkonzentrationen von IDV sind niedriger als bei den anderen Optionen. Ritonavir-bedingte Nebenwirkungen sind daher häufiger, renale Komplikationen hoher IDV-Spiegel (Steinbildung, Nierenkoliken) anscheinend seltener als bei den Kombinationen mit niedriger RTV und höherer IDV-Dosis [Burger D et al., ECCAT 824]. Für eine einmal tägliche Gabe werden Dosierungen von 1 200 mg IDV kombiniert mit 200–400 mg RTV in Erwägung gezogen. Bei solchen Dosierungen werden allerdings sehr hohe IDV-Spitzenkonzentrationen erreicht, die vermutlich ein erhöhtes Risiko renaler Komplikationen bergen. Inwiefern die unterschiedlichen Resistenzprofile der Kombinationen RTV+SQV und RTV+IDV zu besseren oder schlechteren Therapiefolgeoptionen führen, lässt sich noch nicht sagen.

ABT-378 (Lopinavir) ist von vorneherein als Kombination mit einer niedrigen „Boosterdosis“ von Ritonavir entwickelt worden. In zweimal täglicher Dosierung werden in den bislang laufenden Studien hohe, relativ geringen Schwankungen unterworfenen Plasmaspiegel erreicht. Die klinische Wirksamkeit ist überzeugend: ein deutlich höherer Prozentsatz der Behandelten als bei den herkömmlichen PI-Kombinationen erreicht einen Rückgang der Viruslast unter die Nachweisgrenzen (<400 Kopien/ml nach 48 Wochen 88% [ITT] bzw. 98% [on treatment], <50 Kopien 75%

[ITT] bzw. 83% [on treatment]). Die Verträglichkeit der Substanz ist gut, als Nebenwirkungen werden Durchfall und Kopfschmerzen berichtet. In keinem Fall wurde die ABT-378-Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen [Hick C et al., ECCAT 585]. Da die hohen Plasmaspiegel dazu beitragen, dass auch ein Teil der PI-erfahrenen Patienten nach einem Wechsel auf ABT-378 noch auf das neue Regime ansprechen, sind Hoffnung und Nachfrage nach der neuen Substanz groß. Grundsätzlich ist Hersteller Abbott zu einem „early access“-Programm bereit. Dieses in den USA im September/Oktober und in Europa im November angelaufene Programm erlaubt zunächst nur mehreren hundert Patienten weltweit den Zugang, was von Aktivistengruppen als völlig unzureichend kritisiert wird. Ab Januar 2000 verspricht Abbott, die Patientenzahlen sukzessive und substanziell zu erhöhen.

## Ergebnisse einzelner interessanter Studien

Die 24-Wochen-Auswertung einer Studie, in der eine dreimal tägliche Gabe von Fortovase mit einer zweimal täglichen verglichen wird, zeigt bislang keine Wirksamkeitsunterschiede [Lazzarin A et al., ECCAT 130]. Zum selben Ergebnis, aber mit längerer Beobachtungsdauer (72 Wochen), gelangt eine Studie, in der die dreimal tägliche Nelfinavir-Gabe mit einer zweimal täglichen verglichen wird [Petersen A et al., ECCAT 205].

Im Kopf-an-Kopf-Vergleich von Indinavir mit Saquinavir schneiden nach 48 Wochen beide Protease-Inhibitoren gleich gut ab [Cohen JWT et al., ECCAT 601], während im Kopf-an-Kopf-Vergleich von Indinavir und Amprenavir bei NRTI-vorbehandelten Patienten (PROAB 3006-Studie) Indinavir besser dasteht: in der open-label-Studie liegt nach 48 Wochen im Indinavir-Arm der Anteil der Teilnehmer mit einer VL<400 Kopien bei 46%, im Amprenavir-Arm bei 30% (jeweils intent-to-treat Analyse). Der Unterschied lässt sich in erster Linie durch eine höhere Abbruchrate in den ersten 16 Behandlungswochen im Amprenavir-Arm erklären und ist nicht unbedingt ein Hinweis auf eine im Vergleich zu Indinavir geringere Wirksamkeit von Amprenavir.

In der 72-Wochen-Auswertung der open-label DMP-006-Studie (EFV+

ZDV+3TC vs. IDV+ZDV+3TC vs. EFV+IDV) ist der EFV-Arm dem IDV-Arm weiterhin überlegen (siehe Abb. 2a und 2b: Anteil der Patienten in den entsprechenden Studienarmen mit einer Viruslast <50 Kopien/ml. Abbildung 2a zeigt die Daten bei Intent-to treat-Analyse, Abb. 2b bei On-treatment-Analyse) [Staszewski S et al., ECCAT 129]. Die 48-Wochen-Daten der Atlantic-Studie (ebenfalls open-label) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem NVP+ddI+d4T-Arm (ITT 57% VL<50) und dem IDV+ddI+d4T-Arm (51%<50), während der 3TC+ ddI+d4T-Arm (49%<50) vor allem bei Teilnehmern mit einer höheren Ausgangs-Viruslast etwas schwächer abschneidet [Gatell J et al., ECCAT 1243]. 48-Wochen-Daten der BI-1090 Studie (NVP+3TC+ZDV oder d4 T) untermauern diesen Befund und belegen, dass auch bei hoher Ausgangsviruslast (>100.000) mit einer Nevirapin-Tripelkombination bei etwa der Hälfte der Teilnehmer eine gute virologische Wirksamkeit erreicht wird (49% VL <50)[Pollard R et al., ECCAT 1218].

In der französischen open-label-Pilotstudie Milo wird eine dem entsprechenden Atlantic-Studienarm ähnliche Tripel-Nukleosidkombination, Combivir+ ddI (4 Tbl./Tag) geprüft. Bei einem der Atlantic-Studie ähnlichen Patientenkollektiv wird nach 48 Wochen bei 67% der Teilnehmer eine VL<200 Kopien, bei 47% eine VL<20 Kopien erreicht [Compagnon C et al., ECCAT 484]. Tripel-Nukleosidkombinationen mit Abacavir scheinen demgegenüber doch etwas stärker zu sein. Im Vergleich zu einer IDV-enthaltenden Dreifachkombination gelangt der ABC-Tripel-Nukleosid-Arm nach 48 Wochen zu gleichen virologischen und immunologischen Ergebnissen. Zwar ist auch hier die virologische Ansprechrate (Anteil der Teilnehmer mit VL<50 Kopien/ml) bei Teilnehmern mit sehr hoher Virus-Ausgangslast (>100 000) im ABC-Arm geringer, die Zeit bis zum Wiederanstieg der Viruslast auf Werte >5 000 Kopien unterscheidet sich aber nicht, so dass die Frage berechtigt ist, welche klinische Relevanz dieser Unterschied hat [Staszewski S et al., ECCAT 210].

Neue Substanzen

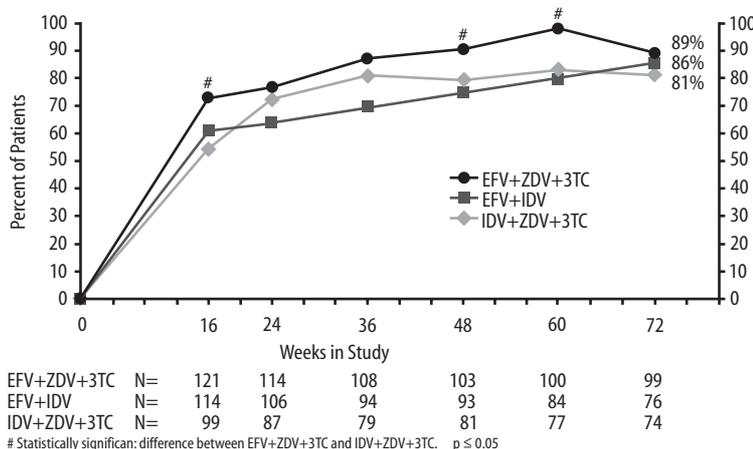
Neue Daten aus klinischen Studien wurden außer für ABT-378 auch für NNRTIs,

NRTIs, Nukleotidanaloga und die neue Substanzklasse der Fusionsinhibitoren präsentiert. Emivirin (MKC-442), ein als NNRTI wirkendes Nukleosidanalogen, wurde in einer Phase-II Dosisfindungsstudie in Kombination mit Stavudin und Didanosin in Dosierungen von 500 und 750 mg 2x/Tag geprüft. In der Intent-to-treat-Analyse der 24-Wochen-Daten erreichten 75–64% der Teilnehmer eine Viruslast unter 400 Kopien/ml, 51–54% ei-

ne Viruslast unter 50 Kopien. Als Nebenwirkungen werden – wie bei anderen NNRTI – kutane Arzneimittelreaktionen, Übelkeit, Kopfschmerzen und Durchfall berichtet [Zeier M et al., ECCAT 428]. Als Resistenzmutationen wurden K101E, K103N, V108I, E138A/K/Q, Y181C und G190A beobachtet, d.h. bei Resistenz gegen die derzeit verfügbaren NNRTIs muß mit Kreuzresistenz gerechnet werden [McCreedy BJ et al., ECCAT 378].

Study 006 Initial Cohort

Ultrasensitive Plasma HIV RNA: Percent of Patients < 50 Copies/ml Observed Data (72 Weeks)

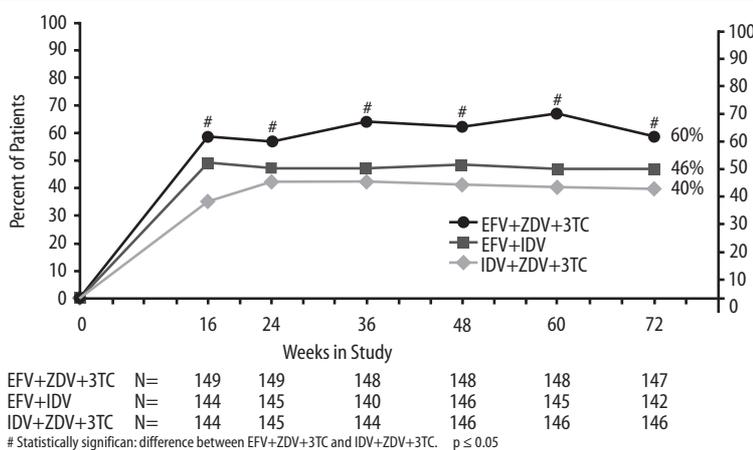


S. Staszewski, 39th ISAAC, 1999

Medscape® <http://www.medscape.com>

a

Ultrasensitive Plasma HIV RNA: Percent of Patients < 50 Copies/ml Intent-to-Treat: Noncompleter = Failure (72 Weeks)



S. Staszewski, 39th ISAAC, 1999

Medscape® <http://www.medscape.com>

b

Abb. 2 a, b ▲ Anteil der Patienten mit ultrasensitiver Viruslast (<50 Viruskopien/ml)

GW420867X, der neue NNRTI aus dem Hause GlaxoWellcome wurde in einer deutsch-südafrikanischen Studie in Kombination mit Zidovudin und Lamivudin geprüft. Einmal täglich erhielten die Studienteilnehmer entweder 50 mg, 100 mg oder 200 mg des neuen NNRTI. Zwischen den unterschiedlichen Dosierungen zeigten sich keine großen Wirksamkeitsunterschiede: 71–86% der Teilnehmer erreichten eine Viruslast >400 Kopien/ml nach vier Wochen Behandlung. An Nebenwirkungen werden Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit Blähungen und kutane Hautreaktionen berichtet, ohne dass diese zum Therapieabbruch führten [Wood R et al., ECCAT 493].

Tenofovir (PMPA) ist ein Nukleotidanalogen, welches wie das verwandte Adefovir von der Firma Gilead entwickelt wird. Vielfach vorbehandelte Patienten auf einer antiretroviralen Basistherapie von bis zu vier anderen Substanzen und mit einer Viruslast zwischen 400 und 100 000 Kopien/ml erhielten Dosen von 75 mg bis 300 mg Tenofovir 1x/Tag. Dies führte zu einem Rückgang der Viruslast nach 24 Wochen um 0,45–0,75 log. Nephrotoxizität, wie sie bei Adefovir in einem relativ hohen Prozentsatz gesehen wird, wird bislang für Tenofovir nicht berichtet [McGowan I et al., ECCAT 1231].

DOTC (BCH-10652) ist ein dem Lamivudin verwandtes Nukleosidanalogen. Über die Mutation am Kodon 184 besteht eine Kreuzresistenz gegen Lamivudin. Mit einer einmal täglichen Dosierung zwischen 400 und 800 mg bzw. einer zweimal täglichen Dosierung von 200 bis 400 mg konnte bei einwöchiger Monotherapie die Viruslast um 1–1,2 log-Stufen gesenkt werden [Wood R et al., ECCAT 203].

Von der Firma Trimeris werden derzeit mehrere sog. Fusionsinhibitoren entwickelt. Am weitesten fortgeschritten ist T-20, ein synthetisches Peptid aus 36 Aminosäuren, welches i.v. oder subkutan injiziert werden muss. In einer Studie mit vielfach vorbehandelten Patienten, die breite Kreuzresistenzen gegen NNRTI, PI und NRTI aufweisen, wurde T-20 zweimal täglich subkutan in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen verabreicht. 55 von ursprünglich 77 Patienten waren nach 16 Wochen Therapie noch auswertbar, davon erreichten 33 einen Rückgang der Viruslast um mehr

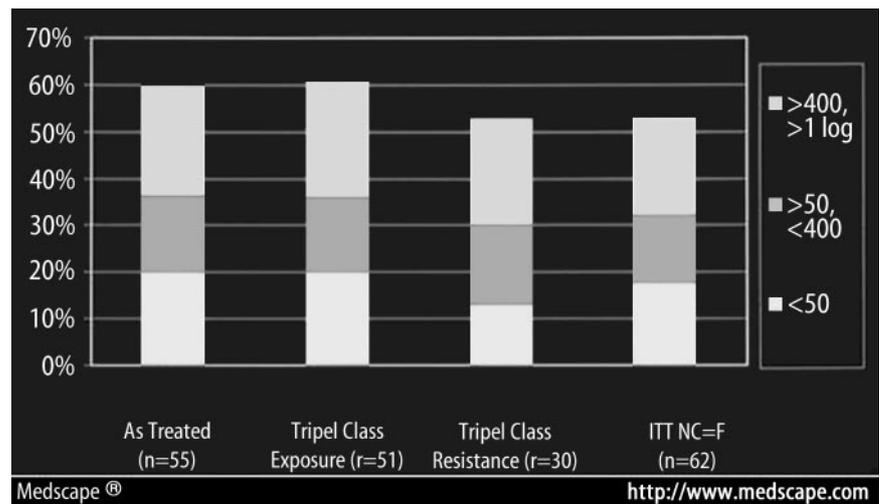


Abb. 3 ▲ Ansprechrate auf die Therapie mit T-20

als 1 log-Stufe oder einen Abfall auf unter 400 Kopien/ml. Das Vorhandensein von Resistenzen gegen die bislang verfügbaren Substanzklassen hatte keinen Einfluss auf die Ansprechrate (siehe Abb. 3: Ansprechrate auf die Therapie mit T-20). Eine Antikörperbildung gegen das synthetische Peptid, welche dessen längerfristigen Einsatz vereiteln könnte, konnte nicht festgestellt werden [Cohen C et al., ECCAT 1221].

Ergebnisse der präklinischen Prüfung eines weiteren, aus 39 Aminosäuren bestehenden synthetischen Peptids, des T-1249, wurden ebenfalls präsentiert. Danach könnte mit diesem Peptid eine einmal tägliche subkutane Injektionstherapie beim Menschen möglich sein. Phase I-Studien beim Menschen laufen derzeit [Venetta T et al., ECCAT 319].

## Neue Therapiestrategien

### Therapievereinfachung durch Umstellen von einem PI auf einen NNRTI oder auf Abacavir

Unter dem Eindruck der den PIs zugeschriebenen Nebenwirkungen und zur Erleichterung der Einnahmemodalitäten wurde und wird in mehreren Studien geprüft, ob und unter welchen Bedingungen eine Umsetzung der Therapie von einem Protease-Inhibitor auf einen NNRTI oder auf Abacavir unter Beibehaltung der NRTI-Therapiekomponenten möglich ist. Voraussetzung für den Wechsel ist in den meisten Studien, dass

die Teilnehmer seit 6–12 Monaten stabil mit ihrer Viruslast unter der Nachweisgrenze liegen. Unter diesen Bedingungen, und wenn es sich bei dem PI-Regime um das erste Behandlungsregime handelt (zuvor also keine Therapie z.B. mit einem oder zwei Nukleosidanaloga erfolgte), scheint der Wechsel auf die einfacheren NNRTI-NRTI oder Tripel-NRTI-Kombinationen ohne allzu großes Risiko des virologischen Therapieversagens möglich [Barrairo P et al., ECCAT 1208, Stoehr A et al., ECCAT 1214, Clumeck N et al., ECCAT 449]. Je länger die Behandlungsvorgeschichte ist, desto größer ist das Risiko, dass eine derartige Umstellung zum Therapieversagen führt. Ein positiver Effekt der Umstellung auf metabolische Störungen (Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel) wird bei einem Teil der Studienteilnehmer beschrieben, Lipoatrophien an Armen, Beinen und im Gesicht scheinen aber, wenn überhaupt, durch eine solche Umstellung nur sehr langsam reversibel. Der Erfolg dieser Umstellungsversuche lässt u.a. eine neue Variante von Induktions- und Erhaltungstherapien als möglich erscheinen: Beginn einer Behandlung, vor allem bei Patienten mit hoher Ausgangsviruslast und/oder bereits fortgeschrittenem Immundefekt mit einem Induktionsregime aus zwei NRTI und einer PI-Kombination (z.B. RTV+IDV oder RTV+SQV) um ein besseres initiales Ansprechen zu erreichen und Umstellung nach 6–12 Monaten auf ein einfacheres Erhaltungsregime aus z.B. 3 NRTI oder 2 NRTI + 1 NNRTI, mit

dem Ziel, das Auftreten von Nebenwirkungen wie z.B. der Lipodystrophie zu vermeiden und sich gleichzeitig die PIs für ein späteres recycling aufzuheben [Micheltmore HM, Li YM, ECCAT 453].

### „Strukturierte Therapieunterbrechungen“

Unterbrechungen der Therapie hat es aus unterschiedlichsten Gründen (z.B. Toxizität, Auftreten anderer Erkrankungen, mangelnde Compliance) immer gegeben und wird es weiter geben. Die übliche Konsequenz solcher Unterbrechungen ist der rasche Wiederanstieg der Viruslast, unabhängig von der Dauer der vorangegangenen Therapie und der Zeitspanne, während derer die Viruslast unter der Nachweisgrenze lag [3, 4, 5, 6]. Im Unterschied dazu soll durch eine „strukturierte Therapieunterbrechung“ ein bestimmter therapeutischer Zweck erreicht werden. Derzeit werden mit strukturierten Therapieunterbrechungen bei unterschiedlichen Patientengruppen zwei ganz unterschiedliche Ziele verfolgt.

Bei extensiv vorbehandelten Patienten ohne offensichtliche weitere Therapieoptionen wird die Therapie für einen begrenzten Zeitraum unterbrochen, um eine Reversion der vorherrschenden multiresistenten Viruspopulation (eine Viruspopulation, die oft mit einem gewissen Fitness-Verlust behaftet ist) zurück zum Virus-Wildtyp zu ermöglichen. Zweck der Übung ist ein besseres Ansprechen auf eine dann geplante „Mega-HAART“-Therapie. In nicht-kontrollierten Studien zeitigt dieses Konzept durchaus gewisse Erfolge, es ist aber auch mit nicht unerheblichen Risiken behaftet (deutlicher CD4-Abfall bei Patienten, deren Viruspopulation zum Wildtyp revertiert, nicht alle Patienten zeigen eine Reversion zum Wildtyp) [Miller V et al., ECCAT 587]. Kontrollierte Studien, in denen diese Strategie z.B. mit einer Weiterbehandlung eines immunologisch noch teilweise wirksamen Therapieregimes oder der Behandlung mit einer auf Grundlage von Resistenzuntersuchungen zusammengestellten Therapie verglichen wird, sind notwendig, um die Sinnhaftigkeit dieser Strategie zu überprüfen.

Das zweite Ziel strukturierter Therapieunterbrechungen ist eine „Autoimmunisierung“ bei Patienten, die erfolg-

reich mit einer HAART-Kombination behandelt werden. Ein Dilemma der erfolgreichen hochwirksamen antiretroviralen Therapie besteht darin, dass die Virusreplikation so stark unterdrückt wird, dass eine Stimulierung der zellulären Immunität des Patienten nicht mehr stattfindet. Zelluläre Immunreaktionen von HIV-spezifischen zytotoxischen Zellen (inklusive der Produktion und Ausschüttung eines löslichen, die Virusvermehrung behindernden Faktors) und HIV-spezifischen T-Helferzellen (inklusive der durch diese erfolgenden Zytokinproduktion) stellen die wesentlichen bislang bekannten und erwiesenermaßen effektiven immunologischen Kontrollmechanismen für die HIV-Infektion dar. Wenn keine Virusreplikation mehr stattfindet bzw. diese eine bestimmte Grenze unterschreitet, nimmt die Wirksamkeit der zellulären Immunkontrollmechanismen ab, d.h. die noch verbliebenen körpereigenen Abwehrmechanismen werden schwächer, was eigentlich genau das Gegenteil dessen ist, was man durch therapeutische Interventionen normalerweise erreichen will [7, 8, 9, 10]. Die „strukturierte Therapieunterbrechung“ versucht in diesem Zusammenhang durch die Ermöglichung einer kurzzeitigen, begrenzten Virusreplikation das Immunsystem durch eine Art „abgeschwächte Lebendimpfung“ immunologisch zu boostern. Grundlage für diese ungewöhnliche Strategie bilden Einzelbeobachtungen von Patienten, die die Virusreplikation auch noch nach Absetzen ihrer Medikamente allein durch ihr Immunsystem in Schach halten können [11, 12, 13]. Die Zahl der bisher beschriebenen Patienten, auf die dies zutrifft, lässt sich bisher noch an den Fingern beider Hände abzählen. Eine von ihrer Mehrzahl geteilte Gemeinsamkeit besteht darin, dass sie aus unterschiedlichen Gründen eine zeitweise nicht voll suppressive Therapie erhalten haben, die eine intermittierende Virusreplikation gestattete, und dass sie in der Regel in einem relativ frühen Stadium der HIV-Infektion therapiert wurden. Sofern weitergehende immunologische Analysen vorgenommen wurden, zeigen diese eine starke und breite, gegen mehrere Epitope gerichtete zytotoxische T-Zellantwort und einen hohen HIV-spezifischen Proliferationsindex von CD4-Zellen.

Weitere Nahrung erhält diese „Autoimmunisierungsstrategie“ durch die

retrospektive Analyse von Patienten, die aus den unterschiedlichsten Gründen mehrmals ihre antiretrovirale Therapie unterbrochen hatten. Bei 10 von 18 in einer Klinik verfolgten Fällen ergaben sich Anhaltspunkte dafür, dass der Virus-Setpoint sich nach zwei oder mehr Therapieunterbrechungen erniedrigte, was ein Zeichen für eine Stärkung der körpereigenen Abwehrkraft sein könnte [Yosviak JL et al., ECCAT 236]. Im Rahmen der Studien, die derzeit diese neue Strategie erproben, wird die Therapie nur für begrenzte Zeiträume und/oder bis zum Erreichen bestimmter Viruslast-Grenzwerte unterbrochen – unter engmaschiger Überwachung der Viruslast, der CD4-Werte und teilweise auch unter aufwendiger Bestimmung zellulärer Immunparameter (z.B. des HIV-spez. Proliferationsindex).

Potentielle Risiken dieser Strategie sind nicht von der Hand zu weisen. Vor allem bei mehrfachen Therapieunterbrechungen kann es unter den bei Absetzen der Medikamente abklingenden Medikamentenspiegeln zur Resistenzbildung kommen. Bisher wird zwar aus entsprechenden Studien berichtet, dass eine Wiederaufnahme der Therapie mit derselben Kombination problemlos möglich war, aber in diesen Studien werden bislang nur die Konsequenzen einer einmaligen Unterbrechung überblickt. Vor allem bei Kombinationen aus Medikamenten mit unterschiedlich langen Halbwertszeiten (z.B. NRTI und NNRTI, NNRTI und PI) könnte dies bei mehrfachen Therapieunterbrechungen durchaus zu Problemen führen (bei Aussetzen Nevirapin- und Efavirenz-enthaltender Kombinationen könnte es daher sinnvoll sein, den NNRTI ein bis zwei Tage früher abzusetzen als die begleitenden NRTI).

Weniger riskant wäre es, könnte man die Stimulierung HIV-spezifischer Immunantworten auch durch „therapeutische Impfstoffe“ anstelle einer kontrollierten Vermehrung von pathogenem Virus erreichen. Leider funktioniert dies bislang nicht. Eine große Phase III-Studie zur „therapeutischen Immunisierung“ mit Remune, einem seiner Hüllproteine beraubten, inaktivierten HIV-Impfstoff, wurde vor kurzem abgebrochen, da in Verum- und Placebo-Arm gleichviele (bzw. gleichwenige) klinische Ereignisse eingetreten waren [Kahn et al., ICAAC LB-21]. An der Ver-



Abb. 4 ▲ Kongresszentrum ECCAT, Lissabon

gleichsstudie, die HAART mit HAART + Remune verglichen hatte, beteiligten sich mehr als 2 500 Teilnehmer, die mittlere Behandlungsdauer lag bei 89 Wochen. Anhand von Laborparametern wie dem Nachweis Zell-assoziiertes HIV-RNS und -DNS oder der Zahl HIV-spezifischer CD4- und CD8-Zellen lassen sich zwar nach einer HIV-Immunogen-Therapie Veränderungen (Verbesserungen?) dieser Parameter feststellen, aber entweder sind diese Parameter gar nicht entscheidend, oder die Veränderungen sind zu schwach, um einen klinisch nachweisbaren Effekt zu erreichen [14, 15, 16] [Rizzardi et al., ICAAC 691].

Eine andere Strategie besteht in der Kombination von HAART mit der intermittierenden Gabe von Interleukin 2. Durch eine Reihe kleinerer Studien konnte in den vergangenen Jahren gezeigt werden, dass durch die IL-2-Gabe die Zahl der CD4-Zellen deutlich erhöht werden kann. Mittels einer großen internationalen Phase III-Studie mit klinischen Endpunkten soll nun geprüft werden, ob diese Strategie neben der quantitativen auch zu einer qualitativen Verbesserung der Immunitätslage führen kann. Das zeitweise ebenfalls in die Diskussion gebrachte Ziel einer Stimulierung und damit schnelleren Leerung latenter Virusreservoirs durch IL-2 erscheint dagegen unrealistisch: bei allen Teilnehmern einer kleinen Studie am NIH, die z.T. mit, z.T. ohne begleitende IL-2 Therapie unter HAART eine Virus-

last unterhalb der Nachweisgrenze erreicht hatten, wurde eine HIV-Replikation nach Abbruch der Therapie innerhalb weniger Wochen wieder nachweisbar. Unterschiede zwischen IL-2 behandelten und nicht IL-2 behandelten Teilnehmern gab es nicht. Ein Virus-Rebound erfolgte auch bei zwei Teilnehmern, bei denen zuvor selbst mit empfindlichsten Nachweismethoden nur noch minimale Spuren von HIV nachgewiesen werden konnten und bei denen es nicht mehr möglich gewesen war, HIV mit den empfindlichsten Anzuchtmethoden zu isolieren [17, 18].

### Latente Virusreservoirs

1996 wurde erstmals die Hoffnung formuliert, HIV durch eine konsequente antiretrovirale Therapie zu eradizieren. Grundlage dieser Eradikationshypothese waren mathematische Modellrechnungen, die anhand der unter Therapie messbaren Abnahme der Viruslast und bei Annahme eines Zwei-Kompartiment-Modells sowie unter der Voraussetzung einer vollständigen Unterdrückung der Virusreplikation durch die eingesetzten Medikamente ein Absterben aller virushaltigen Zellen innerhalb eines – überschaubaren – Zeitrahmens von ca. 2 Jahren vorhersagten. Eine wesentliche Annahme dieses Modells, nämlich die Präsenz von HIV in lediglich zwei Kompartimenten – einem kurzlebigen, bestehend aus aktivierten, virusproduzieren-

den T-Lymphozyten, sowie einem etwas langlebigeren bestehend aus chronisch infizierten und virusproduzierenden Makrophagen, hat sich mittlerweile als falsch herausgestellt. Als zusätzliches Viruskompartiment wurden ruhende, jederzeit zufällig durch Aktivierungssignale aktivierbare CD4-Gedächtniszellen identifiziert. Dieses „latente“ Virusreservoir ist zwar relativ klein, aber ausgesprochen langlebig (Schätzungen zur Zeitspanne, die notwendig wäre, dieses Reservoir zu leeren, reichen von 7 bis zu 60 Jahren). Noch gar nicht geklärt ist, ob nicht darüber hinaus z.B. im ZNS, im Genitaltrakt, im Knochenmark, im intestinalen lymphatischen Gewebe oder in anderen Organen zusätzliche Virusreservoirs mit langen Halbwertszeiten existieren [19].

Auch die Interpretation des Kurvenverlaufs der Viruslastabnahme unter Therapie sowie die Annahme, daß mit den verfügbaren Medikamenten tatsächlich eine vollständige Unterdrückung der Virusreplikation möglich ist, wird inzwischen heftig in Frage gestellt [20]. Der Kurvenverlauf und die Beschleunigung des anfänglichen Viruslastrückgangs durch „Mega-HAART“-Kombinationen lassen auch die Interpretation zu, daß die Medikamente zwar die Virusreplikation vermindern, aber selten gänzlich unterbinden. Ein neues Modell geht von einer HIV-Replikation aus, die sich aus einer Vielzahl lokaler Virus-bursts zusammensetzt, die jeweils durch eine Immunaktivierung in Antwort auf einen Antigenstimulus ausgelöst werden. Das Ausmaß dieser „Replikationsrunden“ wird zwar durch HAART vermindert, und die Runden werden seltener, sie werden aber keineswegs vollständig unterdrückt. Nach diesem Modell wird die Abnahmekinetik der Viruslast nicht durch die Anzahl der vor Therapiebeginn infizierten Zellen bestimmt, sondern durch die Zahl der nach Therapiebeginn weiterhin infizierten Zellen. Je nach Stärke der eingesetzten Therapeutika wird durch die Therapie ein neuer Steady State der Virusreplikation auf einem entsprechend niedrigeren Niveau erreicht, aber keine vollständige Unterdrückung.

## Lipodystrophie, mitochondriale Toxizität und andere Nebenwirkungen antiretroviraler Therapie

Insgesamt lässt die Verträglichkeit der derzeit verfügbaren und verwendeten Kombinationstherapien noch sehr zu wünschen übrig. Bei zuvor therapie-naiven Patienten stellt die Toxizität der Medikamente den anteilmäßig bedeutendsten Grund für den Wechsel eines Therapieregimes dar und ist damit etwa viermal häufiger Grund eines Therapiewechsels als das virologische Therapieversagen [Jambroes M et al., ECCAT 570]. Bei vorbehandelten Patienten ist der Anteil der Therapiewechsel aufgrund von Nebenwirkungen etwa gleich groß, aber bei einem noch höheren Anteil versagt hier die Therapie auch virologisch.

Im Vordergrund der Diskussion über Nebenwirkungen steht derzeit das Lipodystrophie-Syndrom. Als Ursache des Syndroms galten zunächst die Protease-Inhibitoren. Vermutet wurden Wechselwirkungen der Protease-Inhibitoren mit körpereigenen Proteinen, die für die Differenzierung von Fettzellen und den Kohlehydratstoffwechsel eine wichtige Rolle spielen. Anlass für diese Vermutung gaben Sequenzhomologien zwischen den Protease-Inhibitoren und diesen Proteinen. Dieser Mechanismus erscheint inzwischen eher unwahrscheinlich, weil gezeigt werden konnte, dass trotz Sequenzhomologie die dreidimensionale Struktur der jeweiligen Proteine ganz unterschiedlich ist. Auch ist mittlerweile klar, dass Protease-Inhibitoren nicht die einzigen Auslöser des Lipodystrophiesyndroms sein können. In einer Reihe von Untersuchungen [21] wird mittlerweile das Auftreten von Lipodystrophien bei Patienten beschrieben, die nie mit Protease-Inhibitoren behandelt wurden. Die Tatsache, dass Lipodystrophien erst mit dem Einsatz von Protease-Inhibitoren auffällig wurden, mag zum einen mit den längeren Überlebenszeiten aufgrund der wirksameren Therapie zusammenhängen, zum anderen ist aber auch denkbar, dass das „Lipodystrophie-syndrom“ Ergebnis einer Kombination von Effekten ist, die durch unterschiedliche Substanzklassen wie Protease-Inhibitoren und Nukleosidanaloga ausgelöst werden und sich eventuell gegenseitig verstärken. Dafür spricht auch, dass nicht

alle Elemente des zudem bislang gar nicht eindeutig definierten Syndroms bei allen Betroffenen auftreten. Die Atrophie des Unterhautfettgewebes an den Extremitäten und im Gesicht kann zum Beispiel mit und ohne das Phänomen der intraabdominellen Fettablagerungen und anderer lokalisierter Fettablagerungen am Rumpf auftreten. Auch Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie treten längst nicht bei allen Betroffenen auf.

Bei der Suche nach den Ursachen und Auslösern des Lipodystrophiesyndroms ist neben den Protease-Inhibitoren nunmehr auch die bislang am längsten zur HIV-Therapie eingesetzte Substanzklasse der Nukleosidanaloga ins Zwielficht geraten. Die These, dass Lipodystrophie, zumindest aber Lipoatrophie etwas mit einer Nukleosidanaloga-induzierten Mitochondrienschädigung zu tun haben könnte, stützt sich u.a. auf Ähnlichkeiten mit dem seltenen Syndrom der Multiplen symmetrischen Lipomatose (MSL) [22]. Bei dieser Erkrankung kommt es, ähnlich wie bei der HAART-assoziierten Lipodystrophie, zu einer Atrophie des peripheren subkutanen Fettgewebes und einer symmetrischen Akkumulation von Fettgewebe im Nacken und an der Schulter (sog. Büffelnacken), nicht aber, wie bei HIV-Patienten, zu einer intraabdominalen Fettanreicherung. Ein Zusammenhang zwischen MSL und Mitochondrien wird vermutet, weil MSL-Patienten sehr häufig auch an peripheren Neuropathien leiden (eine typische Nebenwirkung

auch einiger Nukleosidanaloga), und weil in einigen Untersuchungen Punktmutationen und Deletionen in der mitochondrialen DNS beschrieben wurden. Die ausgeprägten Auswirkungen auf den Fettstoffwechsel werden dadurch erklärt, dass das „braune“ Fettgewebe einen besonders hohen Stoffwechsel und eine hohe Konzentration von Mitochondrien aufweist. Die Tatsache, dass trotz des jahrelangen Einsatzes von Nukleosidanaloga diese Nebenwirkung erst jetzt in diesem Ausmaß in Erscheinung tritt, ließe sich evtl. dadurch erklären, dass nicht alle Nukleosidanaloga auf die Mitochondrien aller Zellen die gleiche Wirkung haben. Besonders ausgeprägt soll die mitochondriale Toxizität beim Zalcitabin, beim Stavudin und beim Didanosin sein, weniger ausgeprägt beim Zidovudin, Lamivudin und Abacavir. Während Zalcitabin niemals einen großen Marktanteil erobern konnte, wurde Stavudin fast zeitgleich mit den Protease-Inhibitoren eingeführt und hat eine weite Verbreitung erfahren.

Nach wie vor ist aber davon auszugehen, dass auch die Protease-Inhibitoren eine wichtige Rolle bei dem Syndrom spielen müssen, denn die Häufigkeit, mit der die Lipodystrophie-Symptomatik auftritt, ist bei PI-behandelten Patienten deutlich höher als bei Patienten unter reiner Nukleosidanaloga- oder Nukleosidanaloga-NNRTI-Therapie – nach bisheriger Beobachtung mindestens vier- bis fünfmal häufiger [Mallal S et al., ECCAT 119]. Dabei ist durchaus vorstellbar, dass auch die verschiedenen



Abb. 5 ▲ Torre de Belaine, Lissabon



Abb. 6 ▲ Denkmal der Entdecker

Protease-Inhibitoren über unterschiedliche Mechanismen und in unterschiedlicher Stärke den Fettstoffwechsel beeinflussen. In Untersuchungen an Mäusen zumindest ließen sich, abhängig von der Fettzusammensetzung der Nahrung, unterschiedliche Effekte verschiedener Protease-Inhibitoren nachweisen, die zudem auch vom genetischen Hintergrund der Versuchsmäuse abhängig waren [Weiel J et al., ECCAT 317].

Unter den diversen Theorien zur Ursache der Lipodystrophie gibt es auch Erklärungsversuche, bei denen die HIV-Infektion selbst und deren Dauer und/oder die Dauer eines schweren Immundefektes als Kofaktor angesehen werden. Dagegen spricht die Beobachtung, dass auch bei Patienten, bei denen sehr früh, nämlich bereits im Rahmen der Primärinfektion, mit einer antiretroviralen Therapie begonnen wurde, in einem vergleichbaren Umfang Lipodystrophie-Erscheinungen gefunden werden wie bei Patienten,

bei denen die Behandlung erst sehr viel später begonnen wurde [Miller J et al., ECCAT 519]. Dies spricht doch dafür, dass es sich um eine Nebenwirkung der Behandlung handeln muss.

Es ist schwer, ohne eine genauere Vorstellung von den Pathomechanismen prophylaktische oder therapeutische Konsequenzen aus den bisherigen Erkenntnissen zu ziehen. Wenn, wovon im Moment ausgegangen werden muss, sowohl Nukleosidanaloga als auch Protease-Inhibitoren bei dem Phänomen eine Rolle spielen, gibt es praktisch keine Möglichkeit, Therapieregime zusammenzustellen, die diesbezüglich kein Risiko aufweisen (die Daten zu PI-NNRTI-Regimen sind zwar spärlich, aber auch unter einer solchen Therapie wird das Auftreten von Lipodystrophien beobachtet). Vermutlich gibt es aber Kombinationen, bei denen das Risiko dieser Nebenwirkung geringer ist als bei anderen: bei Zidovudin bspw. geringer als bei

Stavudin, bei NNRTIs geringer als bei PIs, bei Nelfinavir und evtl. auch Amprenavir geringer als bei Indinavir, Ritonavir und Saquinavir. Was ansonsten bleibt ist ggf. der Versuch einer Therapieumstellung und die symptomatische Behandlung zu hoher Triglyzerin- und Cholesterinspiegel. Hinsichtlich der mitochondrialen Toxizität könnten Vitamin-Gaben, insbesondere die Gabe von L-Carnitin, einen protektiven Effekt haben. Gewisse Erfolge werden auch aus – unkontrollierten – Studien mit rekombinantem humanem Wachstumshormon berichtet. Nach bisheriger Erfahrung ist es eher möglich, Fettakkumulationen wieder zum Verschwinden zu bringen und erhöhte Blutfettwerte zu normalisieren, als verlorenegegangenes Unterhautfettgewebe an den Extremitäten und im Gesicht wieder aufzubauen.

Eine relativ seltene, aber lebensbedrohliche Manifestation mitochondrialer Toxizität von Nukleosidanaloga ist die Laktat-Azidose. Die Symptomatik ist gekennzeichnet durch ein progredientes, aber relativ unspezifisches Beschwerdebild aus Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Gewichtsverlust, allgemeinem Krankheitsgefühl, Dyspnoe und hepatischer Steatose. In einem Teil der Fälle (ca. 20–25%) kommt eine Pankreatitis hinzu, CPK- Amylase- und Lipase-Werte im Serum sind deutlich erhöht. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, Übergewicht und eine Therapiedauer von länger als 6 Monaten sind Risikofaktoren.

Nicht genug damit, dass durch die PI-induzierte Erhöhung der Blutfettwerte das Atherosklerose-Risiko steigt, gibt eine retrospektive monozentrische Untersuchung auch noch Anlass zur Vermutung, Protease-Inhibitoren könnten zur Entstehung eines Hypertonus beitragen. In dem Untersuchungskollektiv von 340 Indinavir- oder Nelfinavir-behandelten Patienten entwickelten 22% (IDV) resp. 9% (NFV) einen Hypertonus. In einer multivariaten Analyse, in welcher der Einfluss diverser weiterer Risikofaktoren berücksichtigt wurde, blieb die Therapie mit Indinavir ein eigenständiger Risikofaktor. Im Mittel wurde der Hypertonus etwa ein halbes Jahr nach Therapiebeginn mit Indinavir diagnostiziert [Hewitt et al., ICAAC 1313].

## Resistenzbestimmung und therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)

Retrospektive und erste prospektive Studien zeigen, dass die Wirksamkeit antiretroviraler Therapien gesteigert werden kann, wenn geno- und/oder phänotypische Resistenzbefunde in die Therapieplanung integriert werden. Als zusätzlicher Laborparameter werden jetzt die Plasmaspiegel von NNRTIs und PIs ins Visier genommen. In einer retrospektiven Analyse der französischen VIRADAPT-Studie konnte bei den Patienten, deren PI-Plasmaspiegel im optimalen Bereich lagen, ein Rückgang der Viruslast um im Mittel 1,2 log festgestellt werden, während in der Gruppe der Patienten mit suboptimalen Spiegeln der Viruslastrückgang nur 0,36 log betrug [Garraffo et al., ICAAC 1166]. Daten prospektiver Studien zum Effekt von TDM liegen bislang noch nicht vor. Offene Fragen in diesem Zusammenhang sind u.a. die Häufigkeit und der Zeitpunkt von Spiegelbestimmungen sowie die Problematik, ob „Schnellmetabolisierer“ überhaupt von einer Erhöhung der Dosierung profitieren oder aber eher pharmakokinetischer „Booster“-Substanzen wie Ritonavir bedürfen oder auf andere Medikamente umgestellt werden sollten [Urban et al., ECCAT 1222].

### Primärresistenzen

In einer Reihe jüngst veröffentlichter Studien werden bei einem relativ hohen Anteil frisch infizierter, therapienaiver Patienten mäßig hohe (2–10-fache) phänotypische Resistenzen gegenüber NNRTIs berichtet [23, 24, 25]. Angesichts der Tatsache, dass die NNRTIs die Substanzklasse darstellt, deren Markteinführung am kürzesten zurückliegt, ist es unwahrscheinlich, dass es sich dabei um die Übertragung therapieinduzierter Resistenzen handelt, vielmehr dürfte es sich um natürliche Polymorphismen der RT-Region handeln. Genotypische Mutationen, die mit höhergradiger NNRTI-Resistenz verbunden sind, werden in diesen Fällen nicht entdeckt, und die klinische Relevanz der phänotypisch verminderten Empfindlichkeit ist nicht ganz klar [Petropoulos et al., ICAAC 439]. In einer retrospektiven Analyse der Ausgangsuszeptibilität der Virusisolate von Patienten, die mit Efavirenz be-

handelt wurden, zeigten etwa 15% vor Therapiebeginn eine schwache phänotypische Resistenz. Der klinische Erfolg der Behandlung wurde jedoch von diesen natürlichen Polymorphismen nicht beeinflusst [Bacheler et al., ICAAC 437]. Ähnliche Probleme ergeben sich bei den Protease-Inhibitoren. Auch hier gibt es in breitem Umfang, vor allem bei den sog. sekundären Resistenzmutationen, genetische Polymorphismen, deren klinische Relevanz für den Therapieerfolg ungeklärt ist.

Die Daten zur Prävalenz geno- und phänotypischer Resistenzen bei frisch infizierten und/oder therapienaiven HIV-Patienten müssen aufgrund dieser Unklarheiten und angesichts der relativ geringen Fallzahlen mit Zurückhaltung bewertet werden. In einer europaweiten Studie werden bei unterschiedlichen Patientenkollektiven und mit unterschiedlichen Untersuchungsmethoden Primärresistenzen gegen NRTIs in Größenordnungen von etwa 1,5% bis 10% entdeckt, gegen NNRTIs – unter den oben gemachten Vorbehalten – in Größenordnungen zwischen 0% und 15% [Perrin L et al., ECCAT 224, Miller V et al., ECCAT 381]. Sog. primäre PI-Resistenzmutationen werden bei 1,2% bis 5% der frisch Infizierten, sekundäre PI-Resistenzmutationen oder besser gesagt genetische Polymorphismen dagegen in einer Häufigkeit von bis zu 40% beschrieben. Vermutlich können nur die NRTI-Resistenzen und die primären PI-Resistenzmutationen auf die Übertragung erworbener Resistenzen von vortherapierten Patienten zurückgeführt werden.

### Resistenzentwicklung unter Therapie

Die Resistenzentwicklung unter einer Nevirapin-Therapie kann entweder auf dem Weg über die Y181C-Mutation oder über die K103N-Mutation erfolgen, die eine breite Kreuzresistenz gegen alle verfügbaren NNRTIs bewirkt. Eine interessante Beobachtung in diesem Zusammenhang besteht darin, dass die Resistenzentwicklung in NVP-ZDV-enthaltenden Regimen in der Regel über den K103N-Weg erfolgt, in nicht ZDV-enthaltenden NVP-Regimen dagegen über den Y181C-Weg [Macarthur et al., ICAAC 1171]. Ob dies eine Möglichkeit der NNRTI-Sequenzierung (zuerst Nevirapin, dann z.B. Efavirenz) eröffnet, bliebe allerdings erst noch anhand klinischer

Daten zu belegen. Im Rahmen des Efavirenz-Expanded-Access-Programmes konnte jedenfalls ein unterschiedliches Ansprechen von Nevirapin- oder Delavirdin-vorbehandelten Patienten auf Efavirenz in Abhängigkeit vom Vorliegen einer 103er oder 181er Mutation nicht festgestellt werden [Bacheler et al., ICAAC 2200].

Zur Resistenzentwicklung gegen Stavudin war bislang sehr wenig bekannt. Neuere Studien geben Hinweise darauf, dass die „typischen“ Zidovudin-Resistenzmutationen (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F und K219Q) auch die Empfindlichkeit gegenüber Stavudin beeinträchtigen und sich auch unter längerdauernder Stavudin-Therapie ohne vorherige Zidovudin-Behandlung entwickeln können. Die Häufigkeit und Geschwindigkeit dieser Resistenzbildung unter Stavudin scheint jedoch geringer als unter der Zidovudin-Behandlung [26].

Analysen zu den Auswirkungen der vor allem unter 3TC-Therapie, aber auch bei ABC-Behandlung auftretenden M184V-Mutation legen nahe, dass diese Mutation die klinische Wirksamkeit entsprechender Behandlungsregime kaum negativ beeinflusst [Lange J et al., ECCAT 384, Rozenbaum W et al., ECCAT 466]. Dies ist möglicherweise ein wichtiger Grund dafür, dass Therapieintensivierungen (spätere Zugabe einer dritten Substanz zu einer anfänglichen Zweifachkombination) bei zumindest einigen dieser Therapieregime zu denselben Ergebnissen führen, wie der sofortige Beginn mit der entsprechenden Dreifachkombination. Für den „positiven“ Effekt der M184V-Mutation gibt es mehrere Erklärungsansätze, u.a. wird vermutet, dass die Mutation zu einer größeren Genauigkeit der reversen Transkription führt und damit weitere Mutationen erschwert [Monir AK et al., ECCAT 1236]. Im Unterschied zu manch anderer Resistenzmutation muß die 184er Mutation trotz der durch sie vermittelten hohen 3TC-Resistenz daher nicht bedeuten, dass die Weiterbehandlung mit 3TC keinen klinischen Nutzen mehr bringt.

### Medikamenteninteraktionen

Neue Untersuchungen zur Beeinflussung des Indinavir-Spiegels durch Grapefruit-Saft gelangen zu dem Ergebnis, dass keine relevanten Interaktionen

erwartet werden müssen [Wynn et al., ICAAC 660]. In Therapieregimen mit Indinavir + Didanosin sollte der Abstand zwischen der Didanosin- und der Indinavir-Gabe mindestens eine Stunde betragen, da der den Didanosin-Tabletten beigefügte Puffer die Indinavir-Re-sorption beeinträchtigt. Eine Untersuchung, in der Didanosin statt zweimal täglich nur einmal täglich verabreicht wurde, ergab keine Anhaltspunkte dafür, dass bei der höheren einmal täglichen Dosierung dieser Abstand verlängert werden muss [Mei et al., ICAAC 333].

In der Kombination mit Amprenavir und Efavirenz läßt sich Ritonavir nutzen, um den enzyminduzierenden Effekt von Efavirenz zu kontern. Durch die Enzym-induktion wird Amprenavir schneller verstoffwechselt, und in Kombination mit Efavirenz wären daher unzumutbar hohe Amprenavir-Dosierungen nötig. Erste vorläufige Interaktionsstudien, die noch weiterer Bestätigung bedürfen, lassen es möglich erscheinen, durch die Zugabe von 200 mg Ritonavir zu den APV- und EFV-Standarddosierungen zu ausreichenden Plasmaspiegeln bei zweimal täglicher APV-Dosierung zu gelangen. Bei alleiniger Kombination von Ritonavir mit Amprenavir (d.h. ohne Efavirenz) könnte sogar eine einmal tägliche Dosierung möglich sein. Für die zweimal tägliche Gabe von APV+RTV werden Dosierung von 2x600 mg APV und 2x100 mg RTV geprüft.

Die Wechselwirkungen zwischen Ritonavir und dem neuen, in klinischer Prüfung befindlichen Protease-Inhibitor Tipranavir sind offenbar komplex und werden eine Booster-Strategie wie mit Ritonavir und den derzeit verfügbaren anderen PIs schwer oder sogar unmöglich machen. Zwar erhöht Ritonavir wie bei den anderen PIs auch bei Tipranavir die Plasmaspiegel, aber Tipranavir seinerseits beschleunigt durch Enzyminduktion die Verstoffwechslung von Ritonavir und senkt damit dessen Plasmaspiegel in erheblichem Ausmaß [Baldwin et al., ICAAC 657].

Einen positiven Effekt hat Ritonavir auf die Saquinavir-Spiegel bei kombinierter Therapie mit Rifampicin. Wegen der enzyminduzierenden Wirkung des Tuberkulostatikums Rifampicin, welche zur Senkung der Plasmaspiegel einiger Protease-Inhibitoren führt, ist die gleichzeitige tuberkulostatische und antiretrovirale Therapie kompliziert. Pharmakoki-

netische Untersuchungen bei zwei Patienten weisen darauf hin, dass unter einer kombinierten Ritonavir-Saquinavir-Behandlung der enzyminduzierende Effekt von Rifampicin durch Ritonavir neutralisiert wird, so daß eine gleichzeitige Behandlung z.B. in Dosierungen von RTV 2x400 mg, SQV 2x400 mg + Rifampicin 1x600 mg oder RTV 2x100 mg, SQV 2x1000 mg + Rifampicin 1x450 mg erfolgen kann [Veldkamp et al., ECCAT 832].

Wichtig für die Behandlung von Drogengebrauchern sind Interaktionen mit Methadon. Eine kanadische Studie fand eine Abnahme der Methadonspiegel um ca. 20% bei gleichzeitiger Abacavir-Gabe. Der Mechanismus dieser Interaktion ist noch unklar, ebenso wie die klinische Relevanz, da die verwendeten Abacavir-Dosierungen höher als üblich waren. Konsequenz für die Praxis ist, dass der mögliche Effekt bedacht werden sollte und ggf. die Methadondosierung erhöht werden muss [Sellers et al., ICAAC 663]. Bei gleichzeitiger Gabe von Methadon und Efavirenz muss etwa mit einer Halbierung der Methadonspiegel gerechnet werden, die Methadondosis muss folglich nach oben korrigiert werden. Die Medikamenteninteraktion erfolgt hier über die Induzierung des Zytochrom P 450-Metabolismus von Methadon durch Efavirenz [Clarke S et al., ECCAT 1210].

## Literatur

- Lori F et al. (1999) **Hydroxyurea and Didanosine Long-Term Treatment Prevents HIV Breakthrough and Normalizes Immune Parameters.** AIDS Res Hu Retrovir 15: 1333–1338
- Notermans DW et al. (1999) **Immune reconstitution after 2 years of successful potent antiretroviral therapy in previously untreated human immunodeficiency virus type 1-infected adults.** JID 180: 1050–1056
- Harrigan PR (1999) **Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy.** AIDS 13: F59–F62
- Garcia F et al. (1999) **Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy.** AIDS 13: F79–F86
- Jubault V et al. (1998) **High rebound of plasma and cellular HIV load after discontinuation of triple combination therapy (letter).** AIDS 12: 2358–2359
- Staszewski S et al. (1998) **Rebound of HIV-1 viral load after suppression to very low level (letter).** AIDS 12: 2360
- Pontesilli O et al. (1999) **Functional T-cell reconstitution and human immunodeficiency virus-1-specific cell-mediated immunity during highly active antiretroviral therapy.** JID 180: 76–86
- Pitcher C et al. (1999) **HIV-1-specific CD4<sup>+</sup>T cells are detectable in most individuals with active HIV-1 infection, but decline with prolonged viral suppression.** Nature Med 5: 518–524
- Kalams SA et al. (1999) **Levels of human immunodeficiency virus type 1-specific cytotoxic T-lymphocyte effector and memory responses decline after suppression of viremia with highly active antiretroviral therapy.** J Vir 8: 6721–6728
- Wilkinson W et al. (1999) **CD8<sup>+</sup> anti-human immunodeficiency virus suppressor activity (CASA) in response to antiretroviral therapy: loss of CASA is associated with loss of viremia.** JID 180: 68–75
- Ortiz GM et al. (1999) **HIV-1-specific immune responses in subjects who temporarily contain virus replication after discontinuation of highly active antiretroviral therapy.** J Clin Invest Vol 104: 13–18
- Vila J et al. (1997) **Absence of viral rebound after treatment of HIV-infected patients with didanosine and hydroxycarbamide.** Lancet 350: 635–636
- Liszewicz J et al. (1998) **HIV-1 suppression by early treatment with hydroxyurea, didanosine, and a protease inhibitor.** Lancet 352: 199–200
- Patterson BK et al. (1999) **Cell-associated HIV-1 messenger RNA and DNA in T-helper cell and monocytes in asymptomatic HIV-1-infected subjects on HAART plus an inactivated HIV-1 immunogen.** AIDS 13: 1607–1611
- Moss RB et al. (1999) **Phenotypic analysis of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 cell-mediated immune responses after treatment with an HIV-1 immunogen.** JID 180: 641–648
- Sei S et al. (1999) **Preliminary evaluation of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) immunogen in children with HIV-1 infection.** JID 180: 626–640
- Chun TW et al. (1999) **Effect of interleukin-2 on the pool of latently infected, resting CD4<sup>+</sup>T cells in HIV-1-infected patients receiving highly active anti-retroviral therapy.** Nature Med 5: 651–655
- Chun TW et al. (1999) **Re-emergence of HIV after stopping therapy.** Nature 401: 874–875
- Chun TW, Fauci AS (1999) **Latent reservoirs of HIV: obstacles to the eradication of virus.** Proc Natl Acad Sci USA 96: 10958–10961
- Grossmann Z, Polis M, Feinberg MB et al. (1999) **Ongoing HIV dissemination during HAART.** Nature Med. 5: 1099–1104
- Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Bruno F et al. (1999) **A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy.** AIDS 13: 1359–1367
- Brinkmann K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P (1999) **(Hypothesis) Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy.** Lancet 354: 1112–1115
- Boden D et al. (1999) **HIV-1 drug resistance in newly infected individuals.** JAMA 282: 1135–1141
- Little SJ et al. (1999) **Reduced antiretroviral drug susceptibility among patients with primary HIV infection.** JAMA 282: 1142–1149
- Brodine S et al. (1999) **Drug resistance patterns, genetic subtypes, clinical features, and risk factors in military personnel with HIV-1 seroconversion.** Ann Int Med 131: 502–506
- Pellegrin I et al. (1999) **Emergence of zidovudine and multidrug-resistance mutations in the HIV-1 reverse transcriptase gene in therapy-naive patients receiving stavudine plus didanosine combination therapy.** AIDS 13: 1705–1709