

## **CROI 2004: Therapie der HIV/HCV Koinfektion**

### **EINLEITUNG**

Gut 1/3 der Menschen mit einer HIV-Infektion in der Schweiz und weltweit leiden zusätzlich an einer HCV-Infektion. HIV und HCV-Infektion beeinflussen sich gegenseitig ungünstig. PatientInnen mit HIV/HCV-Koinfektion zeigen unter einer antiretroviralen Therapie einen geringeren Anstieg der CD4-Zellen (CD4+T-Lymphozyten) als PatientInnen ohne gleichzeitige HCV-Infektion (1). Umgekehrt verläuft auch eine chronische Hepatitis C bei HIV-Infizierten schneller. HIV/HCV-koinfizierte PatientInnen haben im Vergleich zu HIV-negativen Personen ein 2-6fach erhöhtes Risiko für eine Zirrhose und Leberversagen (2). Dabei ist eine ausgeprägte Immunschwäche (CD4-Zellen <200/ml) assoziiert mit einer rascheren Fibrose-Entwicklung (3). Leberversagen ist heute eine der häufigsten Todesursachen bei Menschen mit einer HIV-Infektion (4).

Bei stabiler HIV-Infektion ohne ausgeprägte Immunschwäche (CD4-Zellen <200/mm<sup>3</sup>) gelten in der Schweiz dieselben Indikationen und Kontraindikationen für eine Behandlung wie bei PatientInnen ohne HIV/HCV-Koinfektion (5). In Analogie zur Behandlung bei HIV-negativen Personen mit einer chronischen Hepatitis C und kleineren Studien wurde angenommen, dass die derzeit wohl vielversprechendste Therapie eine Kombination von pegyliertem Interferon- $\alpha$  und Ribavirin darstelle (6); Resultate grosser Studien bei Menschen mit einer HIV/HCV-Koinfektion waren bisher jedoch noch ausstehend.

Die diesjährige Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), die vom 8.2.-11.2.2004 in San Francisco stattfand, war bezüglich Behandlung der HIV-Infektion bei HIV/HCV-Koinfizierten Menschen etwas vom feinsten: es wurden die abschliessenden Resultate von gleich drei Milestone-Studien vorgestellt. Es handelt sich dabei um die amerikanische Studie ACTG 5071 (7), die französische Studie ANRS-HC02-RIBAVIC (8) und die internationale APRICOT (9,10).

### **ACTG 5071**

In der zweiarmigen Studie der **AIDS Clinical Trials Group** wurden 133 PatientInnen randomisiert entweder mit pegyliertem Interferon- $\alpha$ 2a (180ug pro Woche) plus Ribavirin (600mg/d ->1g/d) oder mit Interferon- $\alpha$ 2a (3 x 6 Mio IU/Woche x 6 Monate gefolgt von 3 x 3 Mio IU/Woche x 6 Monate) plus Ribavirin (600mg/d ->1g/d) behandelt.

Die Ansprechraten nach 24 Behandlungswochen, des primäre Studienendpunkts, sind bereits seit 2 Jahren bekannt: Insgesamt 44% PatientInnen, 33% mit einer Genotyp I- und 60% mit einer Non-Genotyp I-Infektion der mit pegyliertem Interferon behandelten PatientInnen erzielten einen viral load <50 IU/ml HCV-RNA (11). Einen nicht nachweisbaren viral load 6 Monate nach einer 48wöchigen Behandlung, eine sogenannte "sustained viral response (SVR)", was auch bei Menschen mit einer HIV/HCV-Koinfektion erfahrungsgemäss einer Heilung gleichgesetzt werden darf, hatten nun aber bedeutend weniger PatientInnen: Insgesamt waren es lediglich 27% der mit pegyliertem Interferon bzw. 12% der mit nicht-pegyliertem Interferon behandelten PatientInnen; 14% bzw. 6% derjenigen mit einer Genotyp I-Infektion und 73% bzw. 33% derjenigen mit einer Non-Genotyp I-Infektion. Die Abbruchrate betrug in beiden Behandlungsarmen 12%. Wie bei HIV-negativen Personen war das Behandlungsergebnis nach 3 Behandlungsmonaten prädiktiv: Eine fehlender Abfall der HCV-RNA um mindestens einen Faktor 100 schloss eine SVR mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit (NPV 100%) aus. Prädiktoren für eine SVR waren die Behandlung mit pegyliertem Interferon, ein Infektion mit einer nicht-Genotyp 1, ein nachweisbarer HIV-Viral load bei Studienbeginn sowie das Fehlen eines anamnestischen IV-Drogenkonsum. Eine histologische Verbesserung fand sich bei 56% der untersuchten PatientInnen mit einer SVR und bei 35% der PatientInnen ohne SVR.

### **ANRS-HC02-RIBAVIC**

In der prospektiv randomisierten, offenen Studie wurden 416 PatientInnen mit HIV/HCV-Koinfektion während 48 Wochen in zwei Behandlungsarmen entweder mit pegylierten Interferon  $\alpha$ 2b (1.5ug/kg pro Woche) plus Ribavirin (800mg pro Tag) oder Interferon  $\alpha$ 2b (3 Mio IU 3x pro Woche) plus Ribavirin (800mg pro Tag) behandelt. Ziel der Studie war die Bestimmung der Wirksamkeit von pegyliertem Interferon plus Ribavirin und nicht-pegyliertem Interferon plus Ribavirin. Der primäre Studienendpunkt war der Prozentsatz der PatientInnen mit einer sustained viral response (SVR). In der intent-to-treat Analyse erreichten 27% der mit pegyliertem Interferon behandelten PatientInnen eine SVR im Vergleich zu lediglich 19% der mit Interferon behandelten; von den PatientInnen mit einem Genotyp 1/4 waren es 15% im Vergleich zu 5% und von den PatientInnen mit einem Genotyp 2/3 waren es 43% im Vergleich zu 41%. Die Ansprechrate war hingegen unabhängig vom Fibrosegrad der Leber. Die Abbruchrate betrug 37%; die Nebenwirkungen (SAE's 31%) waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. PatientInnen unter einer Behandlung mit ddl (Didanosin) zeigten ein

massiv erhöhtes Risiko (OR 40, 95% CI-Intervall 7.1 -  $\infty$ ) für mitochondriale Toxizität (v.a. Laktatazidose).

### **APRICOT**

In der prospektiv randomisierten, bezüglich Ribavirin partiell doppelblinden Studie (**AIDS Pegasys® Ribavirin International Co-infection Trial**) wurden 868 PatientInnen mit einer HIV/HCV-Koinfektion während 48 Wochen in drei Behandlungsarmen entweder mit pegylierten Interferon- $\alpha$ 2a (180 $\mu$ g pro Woche) plus Ribavirin (800mg pro Tag), pegylierten Interferon-  $\alpha$ 2a (180 $\mu$ g pro Woche) plus Placebo (800mg pro Tag) oder Interferon- $\alpha$ 2a (3 Mio IU 3x pro Woche) plus Ribavirin (800mg pro Tag) behandelt. Ziel der Studie war die Bestimmung der Wirksamkeit von pegyliertem Interferon plus Ribavirin (dem aktuellen *standard of care* bei Menschen ohne HIV-Infektion) mit pegyliertem Interferon alleine und nicht-pegyliertem Interferon plus Ribavirin (dem zumindest bei Studienbeginn Evidenz-basierten *standard of care* bei Menschen mit einer HIV-Infektion). Der Einsatz von Erythropoetin war erlaubt. Der primäre Studienendpunkt war der Prozentsatz der PatientInnen mit einem viral load <50 IU/ml HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende. Sekundäre Studienendpunkte umfassten ua. die Vorhersagbarkeit einer SVR, den Einfluss der Behandlung die HIV-Infektion (HIV viral load und Immunstatus), Veränderungen der Leberhistologie und Quality of life. In einer pharmakologischen Substudie wurden die intrazellulären Interaktionen zwischen Ribavirin und AZT-Triphosphat untersucht.

Eingeschlossen wurden HIV/HCV-Koinfizierte PatientInnen mit bisher nicht behandelter HCV-Infektion, positiver HCV-RNA und erhöhter ALT, kompensierter Lebererkrankung. Die PatientInnen mussten mit oder ohne antiretrovirale Therapie mindestens 100 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> aufweisen und durften zu Beginn der Studie nicht an akuten opportunistischen Krankheiten leiden.

Insgesamt erhielten 860 StudienteilnehmerInnen die Studienmedikation. Von den mit pegyliertem Interferon plus Ribavirin behandelten PatientInnen zeigten einer 40% eine SVR im Vergleich zu lediglich 12% von den mit Interferon plus Ribavirin behandelten; von den PatientInnen mit einem Genotyp 1 waren es 29% im Vergleich zu 7% und von den PatientInnen mit einem Genotyp 2/3 waren es 62% im Vergleich zu 20%. Die Ansprechraten einer Monotherapie mit pegyliertem Interferon lagen mit 20% (total), bzw. 14% bei Genotyp 1 und 36% bei Genotyp 2/3 dazwischen. Lediglich 15% der PatientInnen hat die Studie vorzeitig abgebrochen. Das Nebenwirkungsprofil von pegyliertem Interferon plus Ribavirin war vergleichbar mit demjenigen von Interferon plus Ribavirin. Die Behandlung hatte keinen erkennbar negativen Effekt auf die Wirksamkeit der Behandlung der HIV-Infektion. Eine *ex vivo* pharmakologische Substudie zeigte keinen Einfluss von 800mg Ribavirin auf die Phosphorylierung von AZT und widerlegte damit Ergebnisse von früheren *in vitro* Untersuchungen (12). Detaillierte Ergebnisse der grössten dieser drei Studien finden sich in der Tabelle 1.

### **KOMMENTAR:**

Eine HCV-Infektion wird auch bei Menschen mit einer HIV/HCV-Koinfektion zur Zeit am besten behandelt mit einer Kombination von pegyliertem Interferon und Ribavirin. Die Kombination beeinträchtigt die Wirksamkeit der Behandlung der HIV-Infektion nicht, ist aber gegen HCV bedeutend weniger wirksam als bei Menschen ohne HIV-Infektion.

Die Grösse des zu erwartenden Behandlungserfolgs (SVR) reicht aufgrund der Ergebnisse der drei Studien von 27% bis 40% - ein Unterschied, der in erster Linie auf die Verschiedenartigkeit der untersuchten Patientenkollektive zurückgeführt werden dürfte.

Wie bei Menschen ohne HIV-Infektion ist die Wahrscheinlichkeit für eine SVR primär abhängig vom Genotyp (Genotyp 1: 14%-29%, Genotyp 2/3: 43%-73%) und nicht etwa vom Fibrosegrad der Leber oder dem Immunstatus des Patienten und das Ansprechen auf die Therapie nach einer dreimonatigen Behandlung ist prädiktiv. Nicht übersehen werden darf die Tatsache, dass die erwähnten Ansprechraten bei einer Genotyp 2/3 Infektion mit einer 12-monatigen und nicht mit einer wie bei Menschen ohne HIV-Infektion üblichen 6-monatigen Behandlung erzielt wurden.

**Tabelle 1: APRICOT: abschliessenden Ergebnisse nach 72 Wochen:**

	IFN $\alpha$ 2a /RBV - A - (n = 285)	Peg-IFN $\alpha$ 2a/Placebo - B - (n = 286)	PegIFN $\alpha$ 2a /RBV - C- (n = 289)
<b>Ausgangswerte</b>			
Männer (%)	81	82	80
Kaukasier (%)	78	79	80
Alter (Jahre) <sup>a</sup>	40 $\pm$ 7.6	40 $\pm$ 7.4	40 $\pm$ 7.9
HCV RNA (10 <sup>3</sup> IU/ml) <sup>a</sup>	5208 $\pm$ 5954	6354 $\pm$ 6429	5616 $\pm$ 6434
ALT (IU/L) <sup>a</sup>	87 $\pm$ 53	88 $\pm$ 57	85 $\pm$ 50
HCV Genotyp 1, 2, 3, 4, andere (%)	60, 5, 26, 8, <1	61, 6, 26, 7, 0	61, 4, 28, 6, 0
HIV RNA (Kopien/ml) <sup>b</sup>	50	50	50
CD4 <sup>+</sup> (Zellen/ $\mu$ l) <sup>a</sup>	542 $\pm$ 270	530 $\pm$ 265	520 $\pm$ 277
Unter antiretroviraler Therapie (%)	84	85	84
Zirrhose/Bridging Fibrose (%)	16	16	15
<b>Resultate: Sicherheit und Verträglichkeit (%)</b>			
Therapieabbrüche			
- total	111 (39)	90 (31)	72 (25)
- Nebenwirkungen / $\uparrow$ Laborwerte	44 (15)	47 (16)	43 (15)
- SAE treatment-related <sup>d</sup>	15 (5)	28 (10)	24 (8)
- Tod total/treatment-related <sup>d</sup>	3/1	5/0	4/1
- Neutropenie (<0.5 x 10 <sup>9</sup> /l)	1 (<1)	37 (13)	31 (11)
<b>Resultate: HCV-Virologie (%)</b>			
End-of-treatment Response (EOR)	41 (14)	95 (33)	143 (49)
Sustained virological response (SVR)			
- total	33 (12)	58 (20) p = 0.0078 vs A	116 (40) p < 0.0001 vs A u. B
- HCV Genotyp 1	12/171 (7)	24/175 (14)	51/176 (29)
- HCV Genotypen 2&3	18/89 (20)	32/90 (36)	59/95 (62)
<sup>a</sup> Mittelwert $\pm$ SD, <sup>b</sup> Medianwert. <sup>c</sup> Serious adverse events, <sup>d</sup> possibly/probably related to treatment			

## Literatur

- 1) Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Hurrer Hj, Burgisser P, Erb P, Boggian K, Piffaretti J-C, Hirschel B, Janin P, Flepp M, Telenti A and the Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Impact of HCV Infection on HIV Progression, Survival and Immune Recovery. The Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000;356:1800-1805.
- 2) Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Koziel MJ. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:562-569.
- 3) Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard T. Liver Fibrosis Progression in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Coinfected Patients. *Hepatology* 1999;30:1054-1058.
- 4) Bica I, McGovern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001;32:492-7.
- 5) Swiss Association for the Study of the Liver (SASL), Schweizerische Expertengruppe für Virale Hepatitis (SEVHEP), Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (SGGH), Fachgesellschaft der Schweizerischen FMH Gastroenterologen (FAGAS), Eidgenössische Kommission für AIDS-Fragen (EKAF), Subkommissionen Klinik (SKK) und Serologie/Immunologie/Virologie (SIV). Empfehlungen zur Therapie der Chronischen Hepatitis C. SASL Newsletter 2000;No 4:3-6.

- 6) Manns MP, Hutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M-H, Albrecht JL, and the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
- 7) Chung R, Andersen J, Volberding P, Robbins G, Liu T, Sherman K, Peters M, Koziel M, Alston B, Colquhoun D, Nevin T, Harb G, van der Horst C, and AIDS Clinical Trials Group A5071 Study Team. A Randomized, Controlled Trial of PEG-Interferon-alfa-2a plus Ribavirin vs Interferon-alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-co-infected Persons: Follow-up Results of ACTG A5071. 11<sup>th</sup> CROI, San Francisco 2004, Abstract 110.
- 8) Perronne C, Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel F, Morand P, Salmon D, Pialoux G, Raguin G, Grillo-Courvalin C, Cacoub P, and ANRS HC02-RIBAVIC study group. Final Results of ANRS HC02-RIBAVIC: A Randomized Controlled Trial of Pegylated-Interferon-alfa-2b plus Ribavirin vs Interferon-alfa-2b plus Ribavirin for the Initial Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV Co-infected Patients. 11<sup>th</sup> CROI, San Francisco 2004, Abstract 117LB.
- 9) Torriani FJ, Rockstroh J, Rodriguez-Torres, Lissen E, Gonzalez J, Lazzarin A, Jarosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette J, Duff F, DePamphilis J, Schrenk UM, Dieterich D.: Final Results of APRICOT: A Randomized, Partially Blinded, International Trial Evaluating Peginterferon-alfa-2a + Ribavirin vs Interferon-alfa-2a + Ribavirin in the Treatment of HCV in HIV/HCV Co-infection. 11<sup>th</sup> CROI, San Francisco 2004, Abstract 112.
- 10) Gries JM, Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Soriano V, Borucki MJ, Piliero P, Lissen E, Sulkowski M, Wang K, Dieterich D, Back D. Effect of Ribavirin on Intracellular and Plasma Pharmacokinetics of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Patients With HCV/HIV Co-infection: Final Results of a Randomized Clinical Study. 11<sup>th</sup> CROI, San Francisco 2004, Abstract 136LB.
- 11) Chung R, Andersen J, Alston JB, Vallee M, Robbins G, Nevin T, Colquhoun D, Sherman K, Peters M, Harb G, Volberding P, van der Horst C. A Randomized, Controlled Trial of Pegylated Interferon alpha-2a with Ribavirin vs. Interferon alpha-2a with Ribavirin for the Treatment of Chronic HCV in HIV Co-Infection: ACTG A5071 9<sup>th</sup> CROI, Seattle, Abstract LB15.
- 12) Vogt MW, Hartshorn KL, Furman PA, Chou TC, Fyfe JA, Coleman LA, Crumpacker C, Schooley RT, Hirsch MS. Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication. *Science* 1987;235:1376-1379.