



Zusammenfassung

CROI 2012

**19th Conference on Retroviruses
and Opportunistic Infections**

Seattle, Washington

5.-8. März 2012

von Pietro Vernazza, St. Gallen

Disclaimer

Die hier wiedergegebene Zusammenfassung ist eine persönliche Notiz. Als solche hat sie weder den Anspruch auf Korrektheit, Vollständigkeit oder gar einer Behandlungsempfehlung. Vor dem Verschreiben der erwähnten Medikamente konsultieren Sie bitte die vollständige Fachinformation.

Wir freuen uns über Ihre Korrekturvorschläge an infektiologie@kssg.ch

© www.infekt.ch, 2012. Kopien unter Quellenangabe (www.infekt.ch) sind selbstverständlich erwünscht.



Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG	3
Seattle – weit entfernt, aber schön gelegen.....	3
CROI im Jahre 19.....	3
PATHOGENESE	4
Retroviren machen uns zu dem, was wir sind.....	4
Von der Resistenz gegenüber HIV.....	4
Elite Controllers: Die Glücklichen als Vorbild?.....	4
Verlust des Elite-Controller-Status – kein seltenes Phänomen.....	4
Ist das Virus ruhig bei EC?.....	5
NEUES ZIEL: HEILUNG VON HIV	5
Latent infizierte Zellen: Das Problem im Kern.....	5
Das HIV Reservoir wird am Anfang der Infektion aufgefüllt.....	5
Zeit ohne Therapie beeinflusst Grösse des Reservoirs.....	5
Übersicht über Behandlungsstrategien zur Elimination des Reservoirs.....	6
Der Schritt zum Erfolg: Latentes Reservoir gezielt aktivieren.....	6
Erste Erfolge zur Heilung durch Veränderung der Zielzelle.....	6
Behandlung der Primoinfektion: Remission ist das Ziel.....	7
Remission in Einzelfällen möglich.....	7
STUDIEN ZUR SEXUELLEN ÜBERTRAGUNG VON HIV	7
Neue Aspekte zur Biologie der sexuellen Übertragung.....	7
Medikamentöse Prävention – PrEP.....	8
PrEP funktioniert – bei mindestens 4 Tabletten / Woche.....	8
Rektale Mikrobizide – ein neues Modell.....	9
Die Pille davor: Intermittierende PrEP: Vernünftiger Mittelweg?.....	10
Nebeneffekt von PrEP: Impfung gegen HIV?.....	10
Vaginalring – das medikamentöse Kondom für die Frau.....	10
HIV-Superinfektion: kein gutes Zeichen für die Impfforschung.....	10
FRÜHDIAGNOSTIK UND THERAPIE ZUR PRÄVENTION	11
Therapy as prevention.....	11
Kann die HIV-Epidemie durch Therapie eliminiert werden.....	12
Erste Erfolge schon bei spätem Therapiebeginn.....	12
Limitierender Faktor: Frühdiagnose der HIV-Infektion.....	12
Opt-out-Testing ist out.....	12
Sind Home-Tests die Antwort?.....	13
HIV-THERAPIE	13
Neue Medikamente und Kombinationen.....	13
LEDGF/p75 – ein neues Therapieziel?.....	13
QUAD – die neue Kombinationspille.....	13
GS-7340: Endlich ein Tenofovir ohne Nephrotoxizität.....	14
Dolutegravir – ein „me-too“ Integrasehemmer?.....	14
Behandlung der HIV-Primoinfektion.....	15
Langzeiteffekte und Nebenwirkungen.....	15
Dauerbrenner Niereninsuffizienz.....	15
Lebenserwartung unter Therapie.....	15
HCV-/HIV-KOINFEKTION	16
Pathophysiologische Aspekte zur Hepatitis C.....	16
Spontanremission der HCV-Infektion.....	16
Akute HCV-Infektion – Therapie bleibt Peg-Interferon + Riba.....	16
Die Neuen Medikamente – kaum viel Neues.....	16
Boceprevir – 48-Woche-Daten bei Koinfektion.....	16
Telaprevir – erst 24 Wochen aber auch beeindruckend.....	16
Interaktionen und neue Medikamente.....	17
Hepatitis B.....	18
DANK UND CONFLICT OF INTEREST	18

Einleitung

Seattle – weit entfernt, aber schön gelegen

Exakt vor 10 Jahren war Seattle schon einmal Gastgeberin des CROI. Dieses Jahr haben die Organisatoren darauf verzichtet, Bill Gates im Programm aufzunehmen. Doch solche lokalen Kongresshighlights hat das Zentrum gar nicht nötig. Seattle - mehr Insel als Festland - bezaubert durch die vielen Wasserpromenaden, die durchaus ihren Charme haben und zum Joggen einladen (Bild). Das zentral gelegene Kongresszentrum ist von den meisten Hotels zu Fuss erreichbar und gut überschaubar. Beste Voraussetzungen also für einen der wichtigsten HIV-Kongresse überhaupt. Und wer aus der Schweiz angereist ist, wird beim tiefen Dollarkurs auch von den vielen Einkaufsmöglichkeiten für sich oder seine Lieben zu Hause auch profitiert haben.

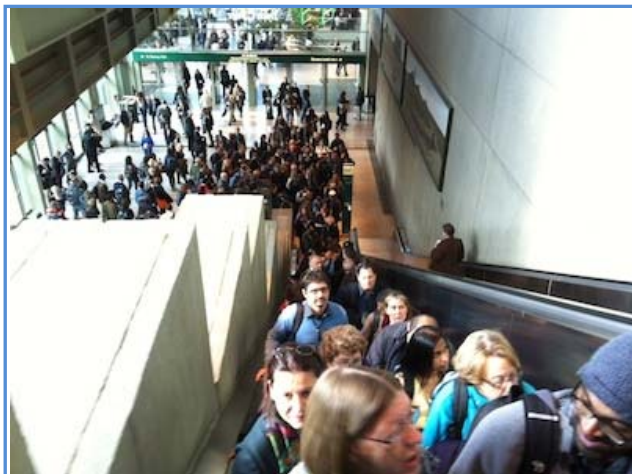


CROI im Jahre 19

Als im Frühjahr 1994 die erste "Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections" in Washington durchgeführt wurde, konnte noch niemand erahnen, mit welchem Tempo die HIV-Forschung in den nächsten zwei Dekaden voranschreiten würde. Heute, 18 Jahre später, dürfen wir auf eine immense Entwicklung der medizinischen Forschung zurückblicken. CROI war immer schon am Puls der wissenschaftlichen Aktivitäten.

Bei der Gründung des Kongresses waren opportunistische Infektionen noch an der Tagesordnung. Es ging um die Optimierung der Behandlung zur Prävention von opportunistischen Infektionen. Dank dieser Arbeit konnten viele Betroffene noch die Einführung der hochaktiven HIV-Therapie erleben und davon profitieren.

Heute werden opportunistische Infektionen am CROI nur noch am Rande erwähnt. Doch HIV ist noch nicht besiegt. Die Folgen der Immunaktivierung auf fast alle Alterungsprozesse werden deutlich sichtbar und mögliche Langzeitschäden von Medikamenten müssen immer wieder mit den Erfolgen der Therapie abgewogen werden.



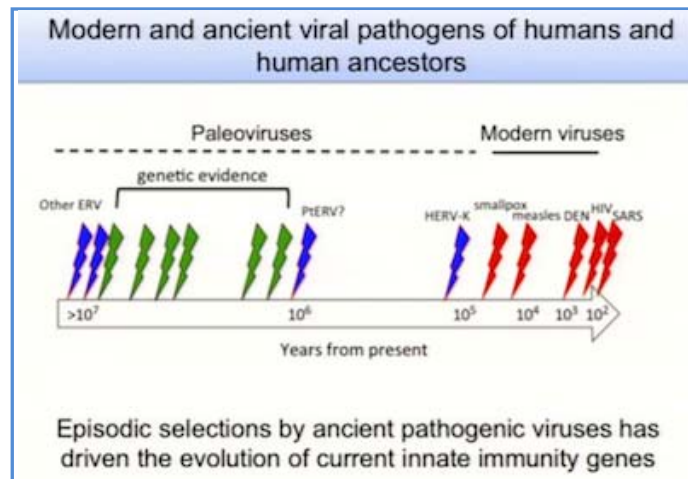
Ich habe im folgenden Bericht vom 19. CROI eine sehr persönliche Auswahl getroffen. Es entspricht wohl der Realität jedes Kongressbesuchers, dass er sich einschränken und sich für die eine oder andere Präsentation entscheiden muss. Da ich diesen Bericht wieder einmal alleine verfasse, möge der Leser mögliche Unausgewogenheiten verzeihen. Aber wer weiss, vielleicht organisieren wir 2013 wieder den "Virtual CROI" mit einer grösseren Gruppe von begeisterten Kongressbesuchern im Toggenburg, wo die Internetverbindung schnell und nie überlastet ist und kein langes Anstehen an Rolltreppen und Kaffeebuden angesagt ist. Und übrigens: die nächste und 20. CROI wird wieder in der ersten Märzwoche 2013 stattfinden.

Pathogenese

Retroviren machen uns zu dem, was wir sind

Michael Emmermann ist in seiner Plenary der Frage nachgegangen, weshalb ein Lentivirus den einen Hominiden (Menschen und Menschenaffen) ansteckt, nicht aber den anderen ([Abstr 19](#)). Verschiedene Wirtsgene verhindern die Infektion durch Lentiviren. Diese angeborenen Immunitätsfaktoren müssen sich immer wieder neuen Herausforderungen (Viren) stellen und sich angemessen anpassen.

Emmermanns Labor hat die Veränderungen der Wirtsgene APOBEC3, Tetherin und SAMHD1 in Bezug auf deren genetischen Veränderungen im Stammbaum der Hominiden untersucht. Dabei hat er wunderschön gezeigt, wie virale Proteine sich entwickeln (z.B. das vpx von HIV-2 als neues Virusgen) um sich den schützenden Wirtsfaktoren zu entziehen. Letztendlich ergibt sich eine Evolution von Restriktionsenzymen als Folge vieler Viren, die in der Vergangenheit die Hominiden befallen haben. Viele der sog. „Paleoviren“, die uns vor 20 Mio. Jahren begegnet sind, sind ausgestorben. Wir (resp. unsere Vorfahren) haben diese nur überlebt, weil wir uns anpassen konnten. HIV ist ein ganz neuer Herausforderer. Alles sieht so aus, dass wir auch diesen besiegen werden, doch wirklich wissen wir das erst in einigen tausend Jahren, wenn es dann noch CROI gibt.



Von der Resistenz gegenüber HIV

Wir wissen schon seit vielen Jahren, dass Menschen, welche einen defekten CCR-5 Korezeptor aufweisen (ca. 1% unserer Bevölkerung mit 32- Δ -CCR5-Deletionsvariante) nicht mit HIV angesteckt werden können. Doch unser Immunsystem hat noch zahlreiche weitere Abwehrmechanismen, die sich bei Individuen unterscheiden und daher eine teilweise Resistenz erklären können. So findet man Unterschiede im APOBEC-3G-System ([Abstr 236](#), [Abstr 247](#)), eine Punktmutation in TRIM-5 α ([Abstr 237](#)) oder genetische Variabilität im Integrin $\alpha 4\beta 7$ ([Abstr 294](#)) welche viele individuelle Unterschiede in der Empfänglichkeit für HIV erklären, ohne dass diese Varianten einen vollständigen Schutz vor HIV bieten würden.

Doch eine Gruppe um Jerome Lane versuchte bei Hämophilen, welche vor 1985 mit Blutprodukten behandelt und nicht infiziert wurden, Ursachen für die Resistenz zu suchen ([Abstr. 294](#)). Obwohl fast 500 Patienten eingeschlossen wurden, fanden sie nach dem Studium von über 800'000 SNPs keine bekannten Polymorphismen, welche die HIV-Resistenz (ausser CCR5-Deletionsvariante) erklären würden.

Elite Controllers: Die Glücklichen als Vorbild?

HIV-positive Personen, die kein HIV-Virus und stabile hohe CD4-Werte aufweisen, werden meist als „Elite Controllers“ (EC) bezeichnet. Diese Personen sind ein interessantes Modell für die Kontrolle der HIV-Infektion. Doch das Phänomen ist selten und möglicherweise nicht sehr stabil.

Verlust des Elite-Controller-Status – kein seltenes Phänomen

Leider zeigt sich immer wieder, dass selbst nach vielen Jahren EC-Status das Virus wieder aktiv werden kann. So haben auch Olson et al. ([Abstr 290](#)) gezeigt, dass - je nach Definition - sog. EC auch eine Progression aufweisen können. Die Autoren haben zwei gängige Definitionen verglichen und kommen zu dem Schluss, dass sich die Definitionen in Bezug auf die Voraussage einer wirklichen „non-Progression“ deutlich unterscheiden. Besser schneidet die Definition ab, welche voraussetzt: mehr als 10 Jahre Verlauf mit >90% aller Viruslastmessungen <400 bei mindestens 2 Messungen.

Ist das Virus ruhig bei EC?

Eine wichtige Frage ist ja, ob EC das Virus einfach vollkommen unter Kontrolle haben, oder ob sich auch bei diesen Personen das Virus noch laufend vermehrt. Frühere Arbeiten haben gezeigt, dass der Aktivierungszustand der CD8-Zellen bei EC höher ist als bei Patienten, die unter einer gut supprimierten HIV-Therapie stehen. Das lässt schon vermuten, dass diese Personen offenbar aktive Virusreplikation aufweisen und die Aktivierung des Immunsystems auch Schäden verursachen dürfte. In einer Arbeit aus Rio de Janeiro konnte allerdings bei 11 EC gezeigt werden, dass in den meisten Fällen die Virusreplikation wirklich gestoppt ist ([Abstr 291](#)). Die Autoren haben dies durch den Nachweis von 2-LTR-Ringen gemacht. Dies sind Strukturen, die bei der Replikation von HIV in der Zelle entstehen und den kürzlich erfolgten Vermehrungsschritt beweisen. Bei den 11 EC fand sich nur in 2 Fällen solche 2-LTR, sodass wir davon ausgehen dürfen, dass in den meisten Fällen von EC die Replikation abgestellt ist. Dies wird auch durch den Nachweis des deutlich kleineren HIV-Reservoirs (latent infizierte Zellen, s. unten) untermauert.

Neues Ziel: Heilung von HIV

Latent infizierte Zellen: Das Problem im Kern

Die HIV-Therapie ist heute hervorragend. Aber: sobald man die Therapie stoppt, kommt neues Virus aus dem sog. „Reservoir“, den latent infizierten Memoryzellen. Diese Zellen haben eine sehr lange Halbwertszeit und können daher noch nach jahrzehntelanger Therapie aufflackern. Therapeutische Angriffe auf diese latent infizierten Zellen sind daher heute im Zentrum einer sehr aktiven und erfolgsversprechenden Forschungsrichtung.

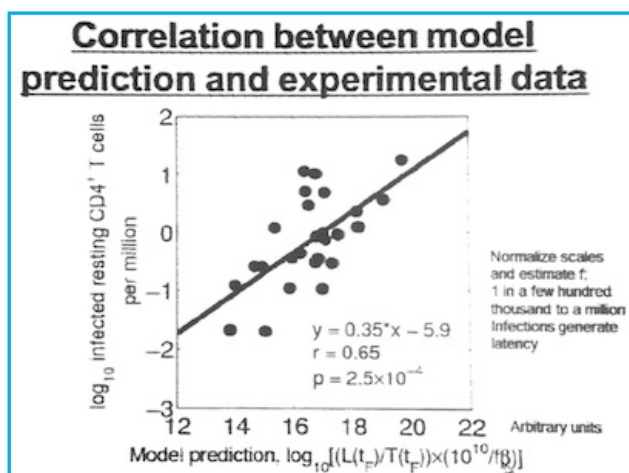
Das HIV Reservoir wird am Anfang der Infektion aufgefüllt

Die Frage ist, ob wir durch eine ganz frühe Therapie, das Auffüllen des Reservoirs verhindern können. Eine Gruppe aus Boston hat 8 Patienten untersucht, welche in den ersten 90 Tagen der HIV-Infektion eine Therapie begonnen und diese über 10 Jahre eingenommen haben ([Abstr 151](#)). Untersucht wurde die integrierte HIV-DNA sowie 2-LTR-HIV-DNA, eine Struktur, welche die aktive Replikation in der Zelle nachweist. Die Resultate wurden verglichen mit 10 Patienten die während der chronischen Phase behandelt wurden und 30 Elite Controllern. Die Autoren fanden, dass das Reservoir bei den akut Behandelten deutlich kleiner ist als bei den chronisch Therapierten, eher vergleichbar mit dem kleinen Reservoir bei Elite Controllern. Die Autorin hat auch die Korrelation zwischen HIV-DNA und Grösse des latent infizierten Zellpools schön gezeigt.

Zeit ohne Therapie beeinflusst Grösse des Reservoirs

Die frühe Therapie kann zwar die Anzahl latent infizierter Zellen beschränken, was auch von einer zweiten Gruppe mit David Margolis und Alan Peterson bestätigt wurde ([Abstr 152](#)). Die Gruppe hat auch gezeigt, dass die low-level Virämie (unter Therapie) vollständig von der Grösse des latent infizierten Reservoirs abhängt. Damit ist schön gezeigt, dass das, was wir während der Therapie jeweils als Virusblips sehen, nichts anderes ist als Virus, das von latent infizierte Zellen produziert wird. Die Autoren haben mit Daten von 27 sehr gut studierten Patienten (früh behandelt, latent infizierter Pool gemessen) gezeigt, dass die Grösse des Reservoirs abhängt von der Kombination der Zeit, in der die Patienten keine Therapie hatten. Ein weiterer Faktor war die Verfügbarkeit von CD4-Zellen in dieser Zeit

(mehr CD4 Zellen → mehr können infiziert werden → grösserer Beitrag zum latent infizierten Reservoir). Die Abbildung zeigt eine sehr schöne Korrelation zwischen der gemessenen Anzahl der infizierten CD4 Zellen im Reservoir (Resting pool, y-Achse) und der Berechnung der Poolgrösse im mathematischen Modell aufgrund Viruslast, CD4-Zellen und Zeit ohne Therapie. Damit ist eigentlich schön



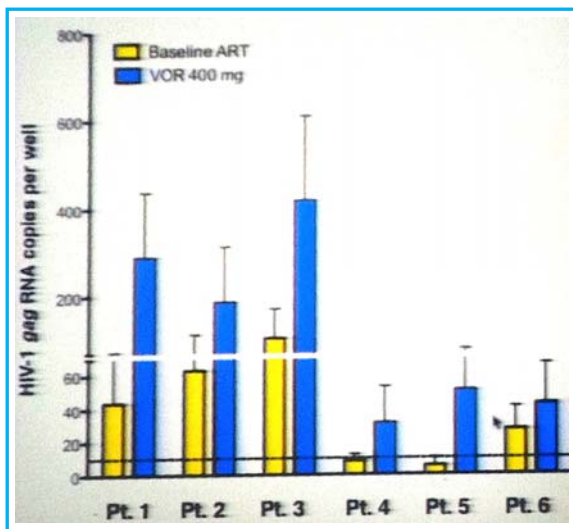
gezeigt, dass unsere Modellvorstellung (je länger Virusreplikation bei noch vorhandenen CD4 Zielzellen, desto grösser wird der Pool) sehr gut mit der Realität übereinstimmt.

Übersicht über Behandlungsstrategien zur Elimination des Reservoirs

Daria Hazuda ([Abstr 109](#)) gab eine sehr schöne Übersicht zu den aktuell eingesetzten Strategien zur Heilung von HIV. Im Grunde genommen geht es darum, die latent infizierten Zellen zu eliminieren oder ungefährlich zu machen. Dem Leser sei der Genuss des Webcasts (siehe → Mittwoch-Session auf <http://retroconference.org/static/webcasts/2012>) dieser Präsentation empfohlen.

Der Schritt zum Erfolg: Latentes Reservoir gezielt aktivieren

David Margolis war der Erste, der versucht hat, durch eine Aktivierung der latent infizierten Zellen diese dazu zu bringen, HIV zu aktivieren um dieses durch die ART dann zu eliminieren. Er hat dies mit einem Medikament gemacht (Valproat) von dem wir wissen, dass es die Histamin-Deacetylase hemmt, respektive die kompakte Verpackung der DNA im Zellkern durch Histone lockert ([Lancet 2005](#)). Doch die Erfolge waren mässig. Nun hat Margolis mit Kollegen aus Chapel Hill und einer

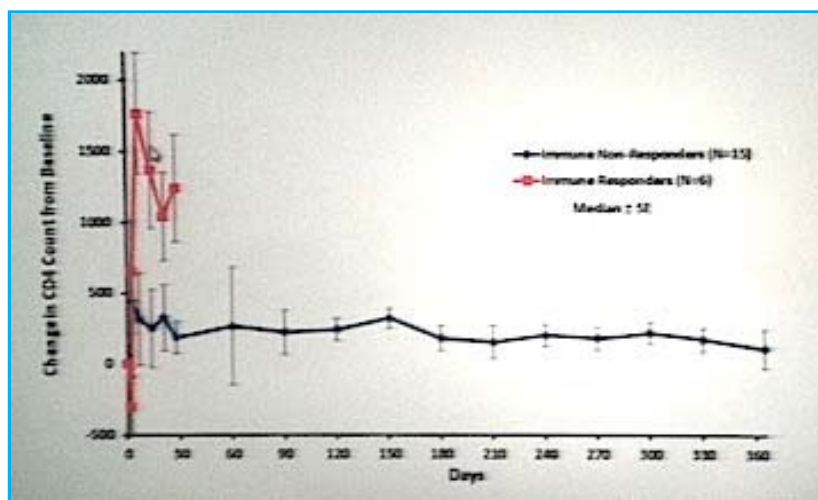


Gruppe von Merck eine neue Substanz ausprobiert (Vorinostat) welche das gleiche Ziel hat, jedoch besser wirken sollte. Tatsächlich fanden sie bei den 6 behandelten Personen eine gute Verträglichkeit des Medikamentes und eine messbare Aktivierung der latent infizierten Zellen. Die Therapie resultierte in einer klaren Expression von HIV-RNA. Die Autoren haben 6 Stunden nach Therapie die Expression von HIV-RNA aus den latent infizierten Zellen gemessen (s. Abbildung) und eine ca. 10-fache Erhöhung gefunden. Im single copy assay fand sich allerdings kein Anstieg der HIV-RNA im Plasma. Wenn es damit gelingt, die Depletion des latent infizierten Pools zu beschleunigen ohne Nebenwirkungen einzuhandeln, dann wäre dies ein interessanter Weg, um Patienten von HIV zu heilen. Und wie wir oben gesehen haben, werden die ersten, die davon profitieren können diejenigen sein, welche

sehr früh diagnostiziert werden und mit der HIV-Therapie beginnen.
Let's do it!

Erste Erfolge zur Heilung durch Veränderung der Zielzelle

Wir erinnern uns an den „Berliner“ Patienten, der wegen einer Leukämie eine Knochenmarktransplantation eines fremden Spenders erhielt. Man hat für ihn einen Spender gefunden, der die CCR5-Deletionsmutante hatte, also den Korezeptor nicht auf seinen Zellen hatte, den HIV für den Eintritt in die Zelle braucht ([Hütter et al. NEJM 2009](#)). Der Mann wurde von HIV „geheilt“ und dies hat eine ganz neue Forschungsrichtung ins Leben gerufen. Nun werden Methoden entwickelt (sog. Zink-Finger vermittelte Modifikation des CCR-Rezeptors), mit denen man ex vivo die Zellen einer infizierten Person so verändern kann, dass sie keinen CCR5 Rezeptor mehr haben. Der Trick ist, dass man diese Zellen re-transfundiert, ohne die normalen Zellen zu verändern.



Es zeigt sich aber, dass sich die modifizierten, CCR5-freien Zellen in der Zirkulation behaupten können. Eine Gruppe um Pablo Tebas der Penn University hat 21 Patienten so behandelt ([Abstr 155](#)), 15 davon waren immunologische Non-Responder.

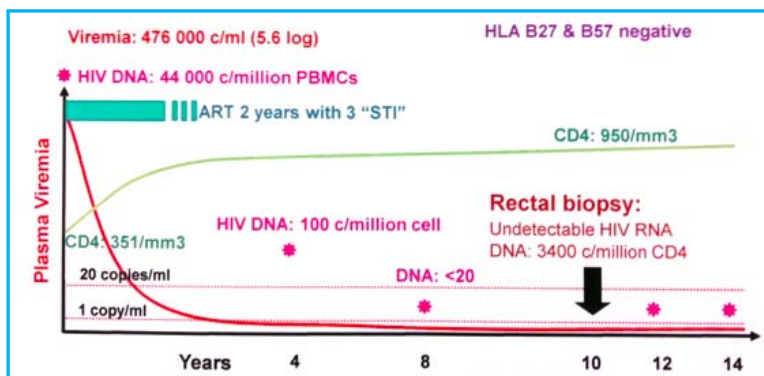
Die Autoren fanden, dass die neuen Zellen (SB-728-T) sich deutlich vermehren, dass sie sich vor allem im Immunsystem der Darmmukosa niederlassen und dass sie sogar die HIV-DNA Konzentration senken. Bei einem Patienten führte die Infusion auch dazu, dass das HIV-RNA auch ohne HIV-Therapie nicht mehr nachweisbar war. Wir können auf diesem Gebiet noch Einiges erwarten. Der Anstieg der CD4-Zellen nach der Infusion (s. Abbildung oben: „Changes of CD4 Count from Baseline vs. Time“) war deutlich höher bei den immunologischen Therapie-Respondern (rot).

Behandlung der Primoinfektion: Remission ist das Ziel

Aus all diesen Überlegungen zum latent infizierten Reservoir und möglichen Heilungsmethoden müsste eigentlich folgen, dass wir sehr aktiv die akute HIV-Infektion entdecken und auch sofort behandeln. Dem Leser sei das Studium der Poster-Session zur Frühdiagnose von HIV empfohlen (<http://www.retroconference.org/2012b/Sessions/102.htm>). Die grosse Frage ist, ob wir mit einer HIV-RNA-Testung etwas gewinnen könnten. Die Gruppe von Susan Little fand 14 akut infizierte Patienten mittels HIV-RNA-Testung, aber nur 9 davon waren im HIV-Combo Bluttest positiv. Sie hat in diesem Abstract ([Abst 557](#)) vorgerechnet, dass mit der RNA-Strategie die Kosten pro zusätzlicher Diagnose bei ca. 100'000.- USD liegen. Diese Zahlen müssen vorsichtig interpretiert werden (nur bei pooled testing strategy). Mir scheint es aber entscheidend, dass wir zuerst einmal erreichen sollten, dass wir überhaupt bei möglicher HIV-Primoinfektion an die Diagnose denken sollten. Noch immer werden viel zu viele dieser Infektionen verpasst. Und wenn wir das Auffüllen des HIV-Reservoirs blockieren möchten, so müssen wir diese Patienten früh entdecken und notfallmässig einer HIV-Therapie zuführen.

Remission in Einzelfällen möglich

Tatsächlich gibt es immer wieder Berichte über einzelne Fälle, bei denen eine Therapie sehr früh während der Primoinfektion später abgesetzt werden konnte, ohne dass das Virus wieder nachweisbar wurde. Auch am CROI gab es zwei Poster dazu. Im ersten Fall wurde die Behandlung nur zwei Jahre



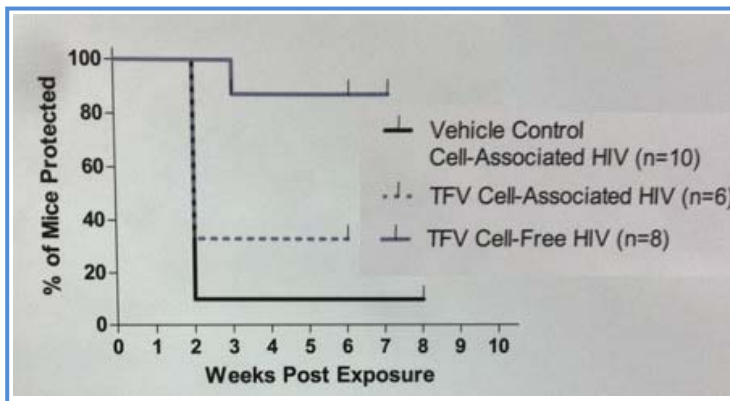
mit Unterbrüchen durchgeführt ([Abstr 357](#)). In der Darstellung links aus diesem Poster sieht man die zahlreichen Untersuchungen, inkl. Rektumbiopsie, in der zwar immer wieder ganz geringe Konzentrationen von HIV-DNA nachweisbar waren (möglicherweise defektes Virusgenom) aber nie mehr HIV-RNA, was gegen eine aktive Replikation spricht. Auch dieser Fall hatte keine der bekannten günstigen HLA-

Konstellationen, die den günstigen Verlauf erklären könnten. Diese Einzelfälle (zwei weitere finden sich im [Abstr. 358](#)) sollten uns stimulieren aktiv nach Primoinfektion zu suchen und diese sofort zu behandeln.

Studien zur sexuellen Übertragung von HIV

Neue Aspekte zur Biologie der sexuellen Übertragung

Immer noch offen ist die Frage, ob HIV als zell-freies Virus oder zellulär übertragen wird. Wir wissen, dass beides vorkommen kann, doch welcher Weg vorgezogen wird, ist unbekannt. In seinem, dem natürlichen HIV-Verlauf sehr ähnlichen Mausmodell hat Victor Garcia aus Chapel Hill eine vaginale Infektion mit zell-assoziiertem Virus gezeigt ([Abstr 565](#)). Interessant ist in diesem Zusammenhang auch der Befund, dass die zell-assoziierte Virusübertragung durch topisches Tenofovir-Gel nicht blockiert werden konnte (wohl aber die zell-freie Infektion).



Ebenfalls in diese Richtung geht die Arbeit der Gruppe von Julie Overbaugh ([Abstr 55](#)). Hier haben die Autoren gezeigt, dass die genitale Viruskonzentration bei Frauen nicht nur abhängig ist von der Viruskonzentration im Blut, sondern auch wesentlich durch inflammatorische Prozesse (z.B. Geschlechtskrankheiten) im Genitaltrakt. Die inflammatorischen Cytokine, gemessen im Genitaltrakt, sind sehr gut korreliert mit der lokalen Viruskonzentration in Genitalsekreten.

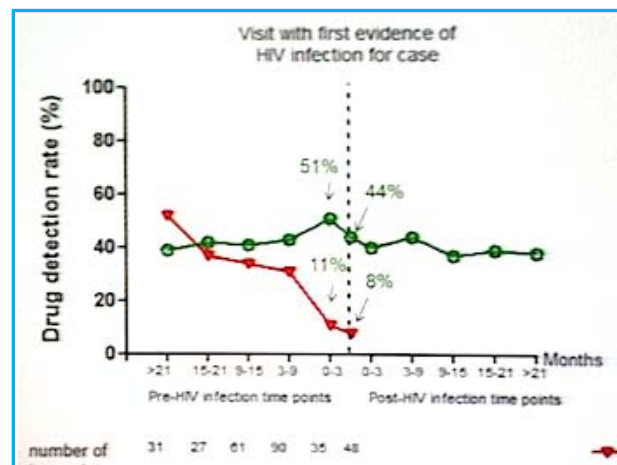
Es ist durchaus denkbar, dass die Transmission von zell-freiem Virus vorwiegend durch die Viruslast im Blut bestimmt wird, doch dass das Transmissionsrisiko durch zell-assoziiertes Virus vorwiegend durch lokale Infektionen / Geschlechtskrankheiten bestimmt wird. Wenn das so wäre, hätte der Vaginalgel eine limitierte Wirkung beim Vorliegen von STDs.

Medikamentöse Prävention – PrEP

PrEP funktioniert – bei mindestens 4 Tabletten / Woche

Wir wissen nun seit der iPrex-Studie ([Grant et al, NEJM 2010](#)), dass eine täglich eingenommene Therapie mit der Zweierkombination TDF+FTC (Truvada®) die HIV-Infektion bei Personen mit hohem Risikoverhalten wirksam verhindern kann. Mindestens, solange die Medikamente wirklich täglich eingenommen werden. Doch leider haben in dieser Studie, dem Flaggschiff der PrEP, nur etwa die Hälfte der Probanden das Medikament regelmässig eingenommen. Prima! Das heisst also, wir haben eine nicht gerade billige Pille, die so gut wie das Kondom ist. Es besteht also noch Handlungsbedarf, wenn man die PrEP wirklich voranbringen will. Neue Strategien, inklusive der topischen Anwendung von Medikamenten sind noch zu entwickeln.

Eine Serie von Abstracts hat sich der Frage der PrEP gewidmet. Im Latebreaker von Peter Anderson ([Abstr 31LB](#)) wurde, ausgehend von der o.g. iPrex Studie, ein intelligentes Modell entwickelt, um vorzusagen, wie viel Tenofovir eingenommen werden muss, um eine ausreichende Schutzwirkung zu erzielen. Zunächst haben sie mit der Messung von intrazellulärem TDF-Spiegel bei infizierten und nicht-infizierten Probanden (Fall-Kontroll-Design) diese minimale Dosis bestimmt (s. Abb). Überraschend war schon mal, dass man selbst bei den Kontrollen nur in 50% der Blutkontrollen Medikament gefunden hat. Doch bei den infizierten Fällen war diese Rate zum Zeitpunkt der Infektion und kurz davor signifikant tiefer. Die Autoren haben so eine intrazelluläre Dosis von $20 \text{ fmol}/10^6$ Zellen bestimmt. Erst wenn diese Dosis unterschritten wird, kommt es zum Anstieg des sonst sehr geringen Transmissionsrisikos. Mit einem zweiten Trick haben sie nun versucht vorzusagen, wann diese Dosis erreicht wird. Sie hatten Daten von Probanden einer anderen Studie, (STRAND; alle im gleichen Labor ausgewertet), bei denen Patienten 2, 4 oder 7 Tabletten pro Woche eingenommen hatten. Aus diesem Vergleich lässt sich nun sagen, dass eine PrEP genügt, wenn 4 Tage in der Woche eine Tablette Truvada eingenommen wird.

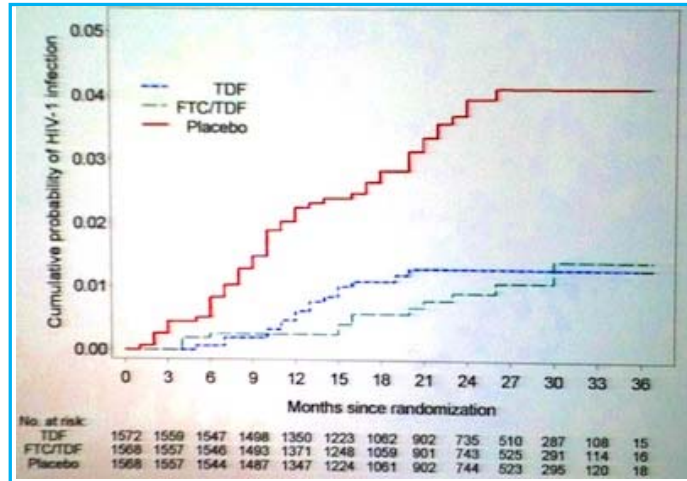


In derselben Session wurden auch die Resultate der *Partners for Prevention PrEP-Studie* ([Abstr 29](#) und [Abstr. 30](#)) präsentiert. Die Studie hatte Partner von HIV-positiven Patienten, die noch keine The-

rapie hatten in drei Arme randomisiert: Placebo, TDF oder Truvada. Im Juli 2011 hat das DSMB entschieden, dass der Placebo Arm nicht weitergeführt werden dürfe, da die Wirkung der PrEP dokumentiert sei (s. Abb unten: Kaplan Meyer Kurve, rot: Placebo). Die Partner werden weiterhin blind mit TDF oder Truvada bis Dezember 2012 behandelt. Erst dann wird man sagen können, ob der Unterschied der beiden Behandlungsarme auch signifikant sei und wie gross der Unterschied ist.

Von allen 82 Partnern, die nach der Randomisierung infiziert wurden (ein Teil war schon RNA-positiv, aber Antikörpernegativ, wurden später ausgeschlossen), waren 52 im Placebo Arm (17 TDF, 13 Truvada).

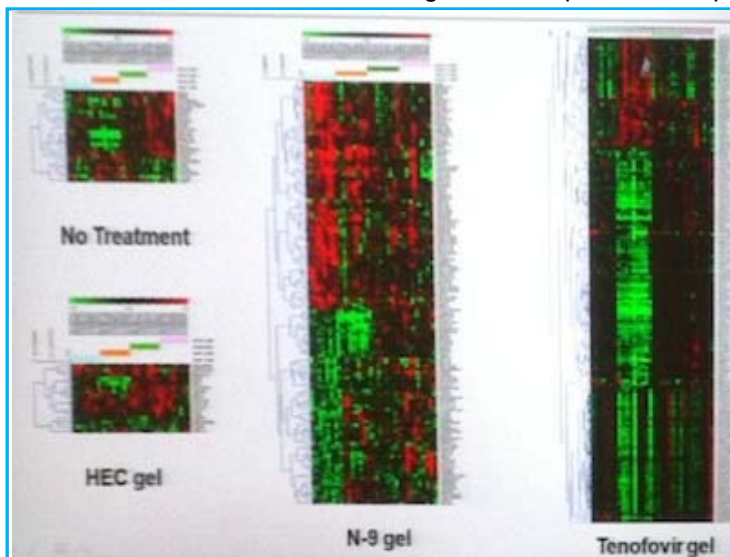
Diese Gruppe hat gleich auch noch die Resultate der Plasmaspiegel von TDF mitgeliefert ([Abstr 30](#)). Auch in dieser Arbeit wurde völlig klar gezeigt, dass das Transmissionsrisiko klar und eindeutig von der Medikamenteneinnahme abhängig war. Wer sich an die Einnahme hält, ist geschützt. Die Adherence war mit gut 80% auch deutlich besser als die knapp 50% im iPrex Trial. Probanden mit einer HIV-Infektion hatten nur in 31% nachweisbare TDF-Spiegel (83% in den Kontrollen). Auch diese Studie hat gezeigt, dass auch teure Medikamente nur nützen, wenn sie verwendet werden. Bis auf den Preis ist das wie bei den Kondomen.



Rektale Mikrobizide – ein neues Modell

Einen wirklich neuen Weg ging das MTN-007-Protokoll. Hier wurde nun zum ersten Mal die Anwendung von rektalen Mikrobiziden untersucht ([Abstr 34LB](#)). Es ging lediglich um die Verträglichkeit und Akzeptanz, aber die Daten waren sehr gut. Insgesamt wurden etwa 60 Personen eingeschlossen, davon ein Drittel Frauen. Alle hatten regelmässig rezeptiven Analverkehr und wurden in eine von 4 Behandlungsgruppen eingeteilt (blind). Untersucht wurde ein neues Gel mit 1% Tenofovir, bei dem der Glyceridgehalt gegenüber früheren Gels reduziert wurde. Die Optimierung des Gels (weniger Gewebstoxizität) wurde bereits am letzten [CROI](#) vorgestellt.

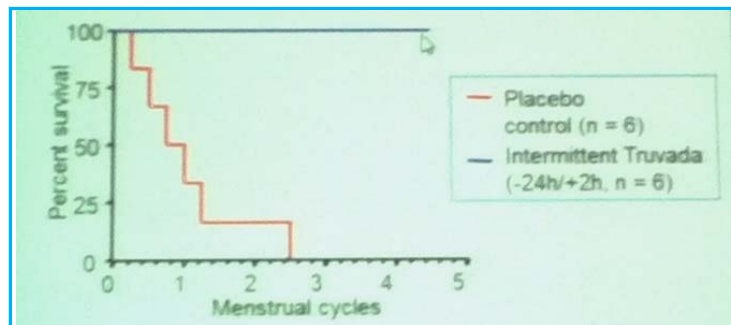
In dieser Phase 2-Studie ging es um die Akzeptanz für das Präparat und um die Nebenwirkungen auf die Schleimhaut, weshalb aufwändige Endoskopien und Biopsien durchgeführt und analysiert wurden.



Als positive Kontrolle wurde Nonoxynol mitgeführt, ein Spermizid, welches in früheren Mikrobizid-Studien wegen Schleimhauttoxizität versagt hat. Tatsächlich zeigte sich nicht nur eine sehr gute Akzeptanz für das neue Gel mit 1% Tenofovir, die Substanz hatte auch keinerlei Nebenwirkungen auf der Mukosa. Interessanterweise, obwohl nicht erklärbar, zeigte das Gel bei der Analyse der Gen-Expressionsmuster in der Rektumbiopsie (6cm, Tag 7) sogar eine reduzierte Aktivierung von Inflammationsmustern (s. Abb.; rechts: Tenofovir, Mitte: Nonoxynol, grün: wenig Expression, rot: hoch exprimierte Gene).

Die Pille davor: Intermittierende PrEP: Vernünftiger Mittelweg?

Hat es für eine HIV-negative Person einen Sinn, jeden Tag ein Medikament gegen HIV zu schlucken, wenn ein sexueller Risikokontakt nur einmal pro Woche oder seltener vorkommt? Die Pille davor wäre eine ideale Ergänzung der Präventionsstrategien. Im Tierexperiment scheint sie einigermaßen zu funktionieren ([Abstr 1086](#)). Im Makaken-SHIV-Modell wurden je 6 Tiere vaginal exponiert. Eine Applika-



tion von Truvada einen Tag vor der Exposition kombiniert mit einer Dosis 2 Stunden danach, schützte alle 6 Tiere vor einer Infektion (s. Abb). Das ist interessant, nachdem wir kürzlich aus Tiermodellen (bestätigt beim Menschen) erfahren haben, dass die vaginale Konzentration von Tenofovir (im Gegensatz zur rektalen Konzentration!) deutlich unter derjenigen liegt, die wir für eine Wirkung erwarten würden (FTC-Konzentration sowohl in Rektum und Vagina hoch).

Nebeneffekt von PrEP: Impfung gegen HIV?

Nein, so weit ist es nicht, dass wir nun schon über eine HIV-Impfung berichten könnten. Doch ein interessantes Phänomen hat die Gruppe von Garcia-Lerma vom CDC präsentiert ([Abstr 1087](#)). Die Autoren haben beobachtet, dass 8 von 9 Makaken nach einer vaginalen Exposition unter Tenofovir zwar nicht infiziert wurden, doch dass man bei diesen Tieren eine T-Zell-Antwort fand. Diese Immunantwort war anders als die T-Zell-Antwort, die man nach einer Infektion sieht (mehr pol-Spezifität). Interessanterweise fand sich bei Tieren, die mit einem (weniger fiten) TDF-resistenten Virus (K65R), KEINE zelluläre Immunantwort. Die Autoren haben nicht gezeigt, dass diese sog. „Chemo-Vakzinierung“ die Tiere vor einer Infektion schützt, aber die T-Zellantwort dürfte bei solchen Experimenten mit wiederholter Exposition wesentlich sein. Das Phänomen ist auch bei serodifferenten Paaren gut bekannt. Auch hier wissen wir, dass etwa ein Drittel eine T-Zellantwort gibt und dass diese Immunantwort möglicherweise für das relativ geringe Infektionsrisiko bei serodifferenten Paaren verantwortlich ist.

Vaginalring – das medikamentöse Kondom für die Frau

Vielversprechend sind nach wie vor topische Strategien, welche es exponierten Frauen besonders in Hochprävalenzländern erlauben würden, sich wirksam gegen HIV zu schützen, wenn der Partner nicht zum Kondomgebrauch zu motivieren ist.

Eine interessante Lösung ist der Vaginalring. Er wird monatlich in die Vagina eingeführt und über den Muttermund gestülpt und gibt über die Dauer der Anwendung kleine Mengen von HIV-Medikamenten ab. Eine erste Studie aus Afrika hat über die Akzeptanz und Sicherheit eines Vaginalrings mit Dapiravine bei Frauen berichtet ([Abstr 1089](#)). In dieser Phase-2-Studie fand sich eine sehr gute Akzeptanz des Vaginalrings bei Frauen in Afrika. Dapiravine (TMC-120) ist ein Non-Nukleosid, welches nicht mehr als orales Medikament weiter entwickelt wird. Damit ist es ein ideales Mittel für diese Anwendung. In dieser kleinen Studie wurden 280 Frauen 1:1 auf Placebo oder Darunavir randomisiert. Nach 12 Wochen fand sich keine Infektion (aber 6 Schwangerschaften) bei den Darunavir-Behandelten und drei Infektionen im Placebo-Arm. Die Substanz wird nun in zwei Phase-3-Studien untersucht.

HIV-Superinfektion: kein gutes Zeichen für die Impfforschung

Das Phänomen der HIV-Superinfektion ist vermutlich häufiger als bisher angenommen. Eigentlich wissen wir, dass nach einer sexuellen Übertragung von HIV in ca.80% der Infizierten nur ein einziges Virus gefunden wird. Wir wissen auch, dass Superinfektionen (Infektion derselben Zelle mit zwei Viren) nur sehr selten beobachtet wird. Und doch: solche Superinfektionen kommen vor, was die nicht seltenen Ereignisse von Rekombinationen (Infektion einer Zelle mit einem Virus, das seine Anteile aus zwei verschiedenen Viren zusammengesetzt hat) beweisen.

Neuere Arbeiten mit hoch sensitiven Sequenzanalysen zeigen nun aber, dass bei genügend sensitiver Betrachtung doch sehr viel mehr doppelte Infektionen auftreten. Die meisten Arbeiten finden sich in Hochprävalenzländern (Uganda, Kenia). Eine Arbeit aus Uganda (Rakai District) unter der Leitung von Tom Quinn hat mit hochsensitivem ultra-deep Sequenzverfahren 149 Seroconvertoren untersucht

([Abstr 58](#)). Es zeigte sich, dass das Risiko für diese Patienten im Verlauf genauso gross war, eine Superinfektion zu erwerben wie es schon war, die erste HIV-Infektion zu erwerben. Das bedeutet, dass eine HIV-Infektion eine zweite Infektion eigentlich überhaupt nicht behindert. Das hat Konsequenzen für die Impfforschung, denn man hätte doch mindestens erwartet, dass eine HIV-Infektion doch mindestens einen gewissen minimalen immunologischen Schutz vor einer Zweitinfektion aufbauen würde.

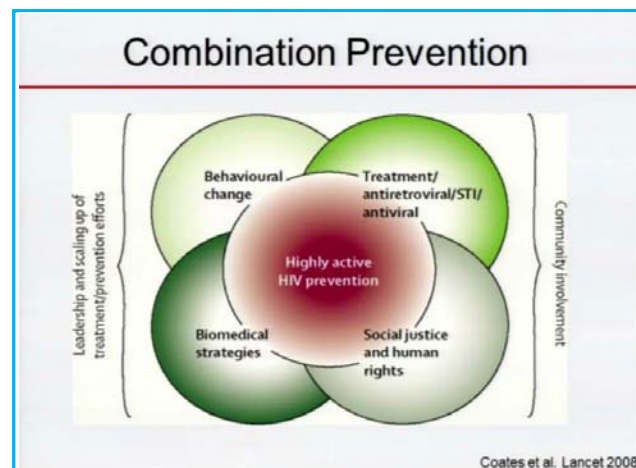
Eine zweite Untersuchung aus Seattle unter Leitung von Julie Overbaugh hat Sex-Workerinnen in Kenia untersucht und fand auch bei diesen eine recht hohe Inzidenz (3.7 pro 100 PY) von Superinfektionen ([Abstr 59LB](#)). Es ist aber dennoch wichtig zu erkennen, dass die meisten Superinfektionen in den ersten Jahren der Infektion auftreten. Ob dies ein Zeichen einer gewissen Immunität darstellt, ist unklar. Es ist auch möglich, dass sich die Erstinfektion nach vielen Jahren schon so gut an den Wirt angepasst (optimiert) hat, dass es ein neues Virus einfach nicht mehr schafft, gegen das optimierte Virus anzukämpfen und kläglich untergeht.

Frühdagnostik und Therapie zur Prävention

Therapy as prevention

Der Begriff *Therapie zur Prävention* ist eigentlich Unsinn. Therapie ist keine Prävention. Doch der Begriff, auch als TAP abgekürzt, ist zum geflügelten Wort geworden. In ihrem Plenumsvortrag am Montag hat Wafaa El-Sadr ([Abstr 18](#)) die Publikation der HPTN 052-Studie als die Geburtsstunde von TAP bezeichnet. Sie hat insbesondere die vielen mathematischen Modelle zum Effekt der HIV-Therapie zur Verhinderung der HIV-Transmission zusammengefasst und dabei einen speziellen Fokus auf Afrika gelegt. Das Konzept TAP funktioniert nur, wenn

- 1) die Anstrengungen über Jahre konstant bleiben
- 2) wenn viele Personen getestet werden
- 3) wenn die Therapie optimal, ohne Resistenzentwicklung durchgeführt wird und
- 4) auch längerfristig eine gute Adherence besteht



Ein Beispiel aus Kenia zeigt die Probleme: von 7'000 Personen, die HIV-pos. getestet wurden, hatten 43% nie eine medizinische Behandlung und auch von den anderen, haben am Ende nur wenige Prozent effektiv eine anhaltende HIV-Therapie erhalten.

Selbst in den USA ist dies nicht sehr viel besser. Gemäss CDC (MMWR) werden gerade 25% aller HIV-positiven Menschen so gut behandelt, dass ihre Viruslast supprimiert bleibt.

Man kann nun sehr aktiv von TAP sprechen, doch nach wie vor ist die Herausforderung riesig. Gerade in Subsahara-Afrika, wo ein Effekt am nötigsten wäre, sind die Voraussetzungen für eine gute Therapie als Prävention noch längst nicht gegeben. So wird ein Drittel der Menschen, die eine Therapie nötig hätten, nicht behandelt, weil sie sich selbst gesund fühlen und daher keine Therapie beginnen wollen. Eine Realität, die auch wir beobachtet haben. Es braucht sehr viel Information, Motivation und anhaltende Betreuung, um Personen für eine Therapie zu motivieren. Das Beispiel zeigt aber, dass die Vorstellung: „Gebt einfach allen eine Therapie, dann ist alles gut“ nicht funktioniert. Denn eine wichtige Voraussetzung ist die Bereitschaft zur Therapie.

Wafaa El-Sadr hat auch eine interessante Studie zur Förderung der Adhärenz in Afrika gezeigt ([Lester et al 2010](#)). In der randomisierten Studie erhielten die Patienten entweder eine Standardbehandlung oder ein SMS-Erinnerungs-Service für die Medikamenten-Einnahme. Die Intervention zeigte eine sig-

nifkante Verbesserung der Adhärenz (und Suppressionsrate). Allerdings auf sehr tiefem Niveau (62% >95% Adhärenz, 55% supprimiert).

Ein weiteres Missverständnis aus der HPTN 052-Studie betrifft die Vorstellung, dass nur diskordante Paare das Problem sind. In Ländern wie Rwanda oder Malawi ist nur ein kleiner Teil der HIV-positiven Personen in einer diskordanten Beziehung. Noch wichtiger aber ist die Tatsache, dass auch in der HPTN 052-Studie der grössere Teil der Neuinfektionen beim negativen Partner von einer anderen Quelle stammte. Wichtig ist somit, dass wir wirklich alle Personen behandeln, wenn wir mit diesen Strategien Erfolg haben wollen.

Aus meiner Sicht kann HIV-Therapie nicht als Präventionsstrategie verwendet werden. Wir sind froh, wenn wir wissen, dass unter Therapie keine Übertragung stattfindet. Es ist auch klar, dass (wie bei allen Geschlechtskrankheiten) letztendlich nur eine Therapie zum Erfolg führt. Aber: die bisherigen Verhaltensstrategien, die auch den HIV-negativen Menschen zur Verfügung stehen, sind immer noch ein wichtiger Präventionsbeitrag. Es ist entscheidend, dass ALLE Menschen, auch die HIV-negativen, für die HIV-Prävention mitverantwortlich bleiben und dass nicht die Prävention plötzlich Sache der HIV-positiven Menschen wird.

Kann die HIV-Epidemie durch Therapie eliminiert werden

Alle mathematischen Modelle und auch die Vernunft lehren uns, dass eine frühe Diagnose und Therapie aller infizierten Menschen die weitere Ausbreitung der Epidemie stoppen müsste. Erste Feldversuche, welche die Hypothese für ganze Populationen testen sollen, sind nun im Aufbau. Auch retrospektive Analysen könnten die Wirksamkeit skizzieren.

Erste Erfolge schon bei spätem Therapiebeginn

Es wird immer wieder gesagt, dass man möglichst alle Infizierten behandeln sollte. Doch eine Analyse aus Südafrika hat den Effekt der Behandlung in den Jahren 2004 bis 2011 auf die HIV-Inzidenz untersucht ([Abstr 136LB](#)). Aus KwaZulu-Nata (Südafrika) wurden demografische Surveillance-Daten untersucht. In diesem Distrikt werden jährlich ca. 10'000 Einwohner (>15J) auf HIV untersucht. Ebenfalls erfasst wurden die behandelten Personen. Für die HIV-negativen Personen wurde nun für jedes Jahr das HIV-Transmissionsrisiko in Abhängigkeit der Häufigkeit der HIV-Therapie in der Umgebung berechnet. Bei über 53'000 Beobachtungsjahren kam es zu knapp 1'400 Infektionen (jährliche Inzidenz 2.6%). Pro 1% Erhöhung der Behandlungsrate sank das HIV-Transmissionsrisiko für eine HIV-negative Person in der Region um 1.7%. Das sind beeindruckende Zahlen für eine Situation, in der gerade mal Personen mit CD4-Werten unter 200 behandelt werden.

Limitierender Faktor: Frühdiagnose der HIV-Infektion

Die Idee, dass man mit einer HIV-Therapie Prävention leisten kann setzt voraus, dass man HIV-infizierte Personen zunächst mal identifiziert. Dies ist auch bei uns die grösste Knacknuss. Denn wenn Menschen mit einer HIV-Infektion einmal diagnostiziert sind, so kommt es, zumindest in der Schweiz, nur noch selten zu einer Übertragung der Infektion auf andere. Wir gehen davon aus, dass der Anteil der Infektionen durch jemandem mit einer bekannten Infektion, deutlich unter 20% liegt. Der Effekt von Testung und Beratung wäre somit alleine ausreichend, um die Ausbreitung der Epidemie zu stoppen.

Opt-out-Testing ist out

Das amerikanische CDC empfahl 2006 eine neue, sog. Opt-out-Teststrategie. Die Idee war, dass jeder, der irgendwo einmal in einem Notfall auftaucht, mindestens einmal im Jahr auf HIV getestet werden soll. Doch die Strategie hat eigentlich versagt, wie zwei Poster am CROI suggerieren. Ein Team der Duke University hat die Notfall-Test-Strategie beschrieben ([Abstr 1133](#)). In 2½ Jahren wurden an zwei Notfallstationen 4'586 Personen angefragt: nur gerade zwei Drittel waren mit einem Test einverstanden und von knapp 3'000 Getesteten waren gerade mal 7 HIV-positiv, also weniger als 0.3%. Diese tiefe Prävalenz ist massiv geringer als wir sie bei gezieltem Testen in Standardsituationen erwarten würden (rund 1-3%, je nach Indikation). Interessant ist auch, dass alle 7 Positiv-getesteten bereits eine chronische oder fortgeschrittene Infektion hatten. Also viel zu spät für unser „Ziel“.

Eine zweite US-Studie aus Denver hat einen Vergleich zwischen gezielter Testung (wie wir sie mit [→PICT](#) in der Schweiz empfehlen) und der breitflächigen Routinetestung angestellt. Die beiden Test-

strategien wurden je in einer 4-monatige Testphase durchgeführt. Alle Patienten, die befragt werden konnten, wurden in der Standardtestphase von den Notfallpflegenden angefragt. In der Periode mit der gezielten Testung wurde der sog. Denver-HIV-Risk Score (DHRS) zur Indikationsstellung angewandt. Dieser Score entspricht nicht der Schweizerischen Strategie, da er auf rein anamnestischen Angaben (sexuelle Präferenz, Sexualverhalten, frühere Syphilis) basiert und nur wenig klinische Daten (Hautausschlag, urethraler Ausfluss) berücksichtigt. Aber selbst durch die Indikationsstellung mit diesem „lausigen“ Score wurde die Positivitätsrate von 0.2% in der Standardperiode auf 1.2% in der gezielten Testperiode angehoben.

Sind Home-Tests die Antwort?

Es stellt sich die Frage, ob die HIV-Testung verbessert werden könnte, wenn Personen mit Risikoverhalten sich selbst gleich zu Hause testen könnten. Solche Teste sind verfügbar, in der Schweiz aber nicht zugelassen. Eine Arbeit aus Seattle ([Abstr 1131](#)) hat diese Frage in einer kleinen, randomisierten Studie (Hometest vs. Standardtest) bei Männern, die Sex mit Männern (MSM) haben, untersucht. Gut 100 Männer wurden eingeschlossen und zu den Erfahrungen mit dem Test befragt. Die Hälfte erhielt einen Hometest bei Studienbeginn (Dauer 15 Monate!). Nur gerade die Hälfte verlangte noch einen zweiten Test, obwohl eine Testung alle 3 Monate empfohlen wurde. Die Akzeptanz war sehr gut, die meisten würden auch eine kleine Summe für einen solchen Test zahlen doch die Testhäufigkeit würde mit höherem Preis abfallen. Keiner der Tests war positiv und die zur Beratung eingerichtete 24-h Hotline wurde nur (selten) zur Bestellung von neuen Tests genutzt. Selbst in dieser kleinen Studie mit Gratistests hatten die MSM den Test seltener gemacht als empfohlen. Vermutlich ist der Hometest nicht wirklich der Durchbruch, den man sich erhofft hatte. Ein niederschwelliges Angebot dürfte die Testhäufigkeit eher verbessern.

HIV-Therapie

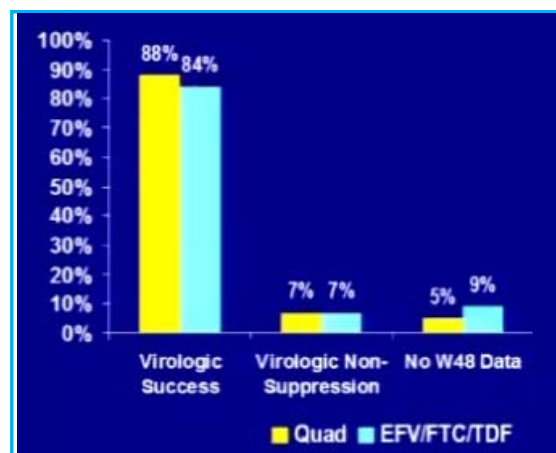
Neue Medikamente und Kombinationen

LEDGF/p75 – ein neues Therapieziel?

Man würde es kaum glauben, aber noch immer werden neue Therapieansätze für HIV entdeckt und weiter entwickelt. Ein solches neues Ziel ist LEDGF/p75. Dieses Protein wird von HIV benötigt, um das Provirus (HIV-DNA) mit der HIV-Integrase in das Wirtsgenom einzuschliessen. Gegen die Position, wo sich das Protein an die Integrase bindet, hat nun eine Gruppe aus Belgien (mit Unterstützung von Pfizer) Hemmsubstanzen (LEDG-IN) entwickelt ([Christ et al, 2010](#)). Diese wurden so optimiert, dass sie im nanomolaren Bereich wirksam sind und eine Selektivität von > 5'000 gegenüber anderen Proteinen aufweisen. Die Gruppe hat nun die Charakteristika dieser neuen Substanzklasse beschrieben ([Abstr 98](#)). In vitro sind diese LEDGINs wesentlich potenter als bisherige Integrase-Hemmer und zeigen auch Wirksamkeit gegen alle Raltegravir-resistenten Viren. Umgekehrt können die in vitro provozierten LEDGIN Resistenzen sehr gut mit Raltegravir behandelt werden. Die beiden Substanzklassen zeigen auch einen klaren Synergismus, sodass diese Substanzen Grosses versprechen!

QUAD – die neue Kombinationspille

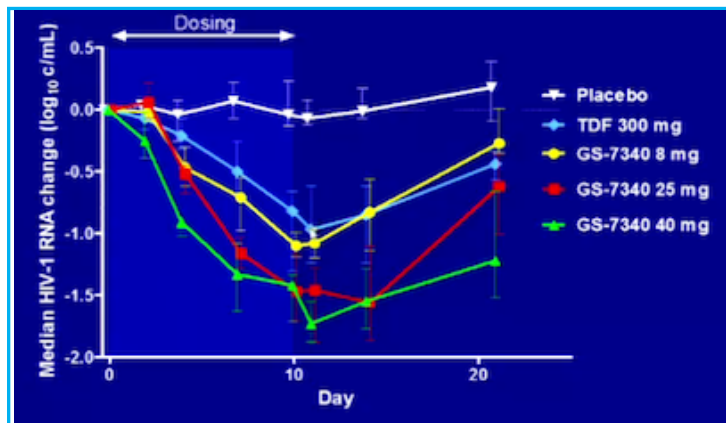
Gilead Sciences hat seit Jahren eine beeindruckende Pipeline. Eine interessante Substanz ist Cobicistat, ein neuer „booster“ der Ritonavir ersetzen dürfte und keine eigene Anti-HIV-Wirksamkeit zeigt. Cobicistat wird von Gilead benötigt, um ihren neuen Integrasehemmer Elvitegravir ausreichend zu dosieren. Quad ist eine Kombinationspille der beiden Substanzen mit TDF/FTC. Paul Sax präsentierte die Phase 3 Daten der ersten Registrationsstudie von Quad ([Abstr 101](#)). Die zweite Studie wurde als Poster (Vergleich Quad vs. ATV/r +TDF/FTC, 48 Wochen) vorgestellt ([DeJesus, Abstr 627](#)).



In der ersten Studie wurde doppelblind (qd) mit Atripla verglichen. Die meisten Patienten waren männlich, ein Drittel hatte VL > 10⁵. In beiden Armen kam es zu gut 10% Therapieabbrüchen. In diesem non-Inferiority Trial schnitt Quad bezüglich Wirksamkeit sehr gut ab (s. Abb.), unabhängig von Viruslast oder CD4 bei Therapiestart. Der CD4-Anstieg war unter Quad signifikant besser (+239 vs. +206). Resistenzprobleme waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig. Durchfall, Übelkeit und Erbrechen traten häufiger unter Quad auf, die neurologischen Nebenwirkungen unter EFV, ebenso Hautausschläge. Eine Kreatinin-Erhöhung ist bekannt für Cobicistat, da die Substanz die tubuläre Creatinin-Sekretion hemmt. Die Tenofovir-assoziierte Toxizität wurde erwartungsgemäss in beiden Armen beobachtet. Die Lipidveränderungen waren geringer für Quad. Eine neue Single-Pill-Kombination - Registration eingereicht!

GS-7340: Endlich ein Tenofovir ohne Nephrotoxizität

Wie Atripla wird auch Quad das Problem der Nephrotoxizität nicht los werden. Doch auch hier hat Gilead eine Trumpfkarte in der Hand. Die Firma hat korrekt erkannt, dass für eine Langzeittherapie die Verträglichkeit ganz zentral ist. Mit GS-7340 hat die Firma ein Produkt entwickelt, welches ein Mehrfaches potenter ist und daher selbst in kleinsten Dosen beste Wirkung zeigt, ohne die tubulären Nebenwirkungen ([Abstr 103](#)). Vor einem Jahr wurden am CROI erste 14-Tage-Monotherapie-Daten mit dieser Substanz mit 50 und 150 mg gezeigt. Da die Wirkung so potent schien, wurde nun eine neue Dosisfindungsstudie mit 8, 25 und 40 mg (10-Tage-Monotherapie) durchgeführt. Hier zeigte sich, dass auch die beiden Dosen 25 und 40 mg deutlich potenter sind als TDF, obwohl die Plasmaspiegel gut ein log tiefer sind als bei TDF. Auffallend sind die Daten der intrazellulären Wirkspiegel: die 40 mg (25 mg) Dosis erreicht 20-fach (7x) höhere Spiegel als 300 mg TDF. Diese hohe Potenz hat nicht nur das Potential von besserer Nierenverträglichkeit, die Substanz lässt sich auch viel besser in einer Kombinationspille verstecken.



Dolutegravir – ein „me-too“ Integrasehemmer?

In einer Zeit, in der praktisch alle HIV-Medikamente eine ausgezeichnete Wirksamkeit zeigen, müssen neue Substanzen vor allem mit Verträglichkeit trumpfen. Diesbezüglich scheinen die Integrasehemmer einen grossen Vorteil zu haben. Kein Wunder, dass jede Firma, die im HIV-Business aktiv bleiben will, sich einen Integrasehemmer sichern muss. Das Lösungswort für GSK heisst Dolutegravir. Die Woche-96-Daten einer Phase-2-Dosisfindungsstudie wurden von Hans-Jürgen Stellbrink vorgestellt ([Abstr 102LB](#)). Dolutegravir hat eine gute Pole-position, da es einmal täglich ohne Booster verabreicht werden kann und wie Raltegravir ein geringes Interaktionspotential hat. Beweisen muss sich die Substanz noch in Phase 3, aber die 96-

AEs (by System Organ Class) Reported in >1 Subject					
	DTG 10 mg (N=53)	DTG 25 mg (N=51)	DTG 50 mg (N=51)	DTG Subtotal (N=155)	EFV 600 mg (N=50)
Number of Subjects with any Grade 2-4 Drug-Related Event	4 (8%)	5 (10%)	8 (16%)	17 (11%)	12 (24%)
Gastrointestinal	1 (2%)	2 (4%)	1 (2%)	4 (3%)	2 (4%)
Psychiatric disorders	-	-	-	-	3 (6%)
Metabolic disorders	-	3 (6%)	1 (2%)	4 (3%)	-
Skin disorders	-	-	-	-	3 (6%)
Infections	2 (4%)	-	-	2 (1%)	-
General disorders	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (2%)	1 (2%)
Laboratory Abnormalities	-	1 (2%)	1 (2%)	2 (1%)	1 (2%)
Nervous system disorders	-	-	1 (2%)	1 (<1%)	1 (2%)
Serious Adverse Events (all)	5 (9%)	5 (10%)	7 (14%)	17 (11%)	7 (14%)
AEs Leading to WD/IP Discontinuation	1 (2%)	1 (2%)	2 (4%)	4 (3%)	5 (10%)

Fewer AEs leading to withdrawal on DTG vs EFV

- DTG (4/155, 3%): dyspepsia, Burkitt's lymphoma, death due to motor vehicle accident, lipotrophy
- EFV (5/50, 10%): abnormal dreams, insomnia, suicide attempt, drug intolerance, drug hypersensitivity

Wochen Phase-2 Resultate, die hier gezeigt wurden, sind positiv (88% vs. 72% <50 kop Woche 96). In dieser Dosis-Findungskurve fand sich kein Unterschied in der Toxizität, sodass die höchste Dosis (50 mg) für die Phase-3-Entwicklung ausgewählt wurde. Wie Elvitegravir hemmt Dolutegravir die tubuläre Creatinin-Sekretion. Die Gründe für Therapieabbruch waren bei Dolutegravir nicht assoziiert mit

der Therapie (im Gegensatz zu EFV). Sicher kein „me-too“, wenn sich die Daten in Phase 3 bestätigen!

Behandlung der HIV-Primoinfektion

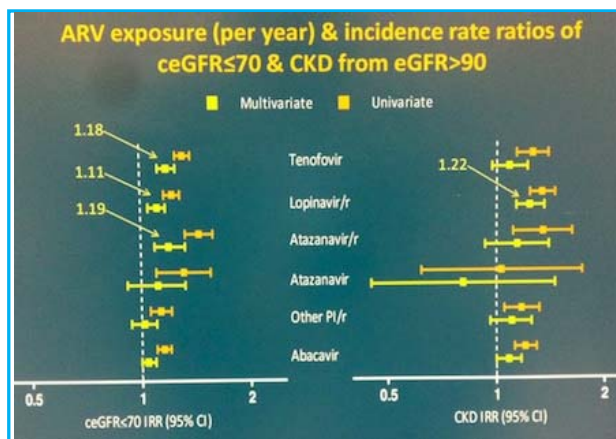
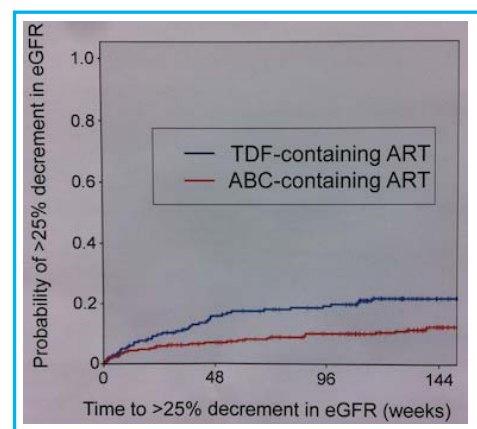
Abstr 60LB: Frühdiagnose der PHI (Population of high-risk individuals). Detektiert mit HIV-RNA schon in den ersten Tagen der PHI: die Studie wurde in Ostafrika und Thailand durchgeführt. In Afrika mit 19 Frauen. Am meisten Symptome am Peak, aber in dieser Studie schon 4 Visiten vor Peak erfasst. Symptome sind v.a: Kopfschmerzen und Fieber, häufigster klinischer Befund ist Lymphadenopathie, vorwiegend in Thailand! Die meisten HIV-Infektionen waren so mild, dass sie nicht zu einer Hospitalisation geführt haben.

Langzeiteffekte und Nebenwirkungen

Dauerbrenner Niereninsuffizienz

Inzwischen ist wohlbekannt, dass die HIV-Infektion zwar selbst die Nieren schädigen kann, aber dass auch Tenofovir einen tubulären Nierenschaden verursachen kann, mindestens bei vorbestehender Niereninsuffizienz. Am CROI wurden einige neuere Aspekte hinzugefügt.

Eine Japanische Gruppe hatte in einer prospektiven Studie auch gezeigt, dass das Risiko einer Niereninsuffizienz bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und Behandlung mit Tenofovir höher war, verglichen mit denen mit Behandlung durch Abacavir ([Abstr 872](#)). Allerdings zeigt sich auch hier (nebenstehende Kaplan-Meier Analyse aus der Arbeit) dass auch unter Abacavir die Nierenfunktion abnimmt.



Dies dürfte auch auf die Komedikation zurückzuführen sein. Denn weniger bekannt (aber nicht neu) ist die Tatsache, dass insbesondere ritonavir-boosted Proteasehemmer (PI/r) ebenfalls das Risiko einer Niereninsuffizienz erhöhen. Die D:A:D-Studie hat die Entwicklung von Niereninsuffizienz unter der Behandlung bei Patienten untersucht, die vor Therapiebeginn eine normale Nierenfunktion hatten ([Abstr 865](#)). In der D:A:D-Analyse war das Risiko einer Niereninsuffizienz nicht nur bei Tenofovir erhöht sondern auch für PI/r, vor allem Atazanavir/r. Der Effekt ist deutlich geringer für Atazanavir ohne Ritonavir.

Lebenserwartung unter Therapie

Bereits vor über zehn Jahren hat die Schweizerische HIV-Kohortenstudie zeigen können, dass die Lebenserwartung von behandelten HIV-positiven ohne andere Risikofaktoren (HCV, Drogenkonsum) derjenigen von Menschen mit geheilten Krebskrankheiten identisch ist. Je länger wir den Verlauf nun beobachten können, umso zuverlässiger werden diese Prognosen. Robert Hogg ([Abstr 137](#)) hat nun mit den Daten der Nordamerikanischen Accord-Kohorte (NA-ACCORD) eine ähnliche Analyse durchgeführt und kommt zum gleichen Schluss, wie eine kürzlich aus Holland publizierte Arbeit ([van Sighem, AIDS](#)). Die Autoren kommen zum Schluss, dass ein 20-jähriger mit einer HIV-Infektion heute eine nur geringfügig kleinere Lebenserwartung hat, als sein Altersgenosse ohne HIV. Und doch: Heute ist dies nur mit einer dauernden Therapie möglich. Prävention ist also immer noch besser.

HCV-/HIV-Koinfektion

Pathophysiologische Aspekte zur Hepatitis C

Spontanremission der HCV-Infektion

Ein Teil der mit HCV Infizierten erholt sich spontan von der Infektion. Es ist fast sicher, dass genetische Unterschiede für diese bessere immunologische Kontrolle von HCV verantwortlich sein müssen. Eine ausgedehnte genetische Analyse des Gesamtgenoms bei über 2'000 Personen, welche entweder HCV spontan kontrolliert haben oder nicht, wurde von David Thomas vom Johns Hopkins vorgestellt ([Abstr 52LB](#)). Die Autoren fanden nur zwei Faktoren (HLA-Klasse 2 und IL28) und diese beiden Faktoren erklären nur etwa 16% der spontanen HCV-Remission.

Akute HCV-Infektion – Therapie bleibt Peg-Interferon + Riba

Wir wissen, dass eine sehr frühe Therapie bei einer HCV-Infektion sehr gute Resultate zeigt. In der Tat wurden die ersten Studien (bei HIV-negativen) mit PegInterferon alleine durchgeführt und es fragt sich, ob wir in solchen Indikationen weiterhin die Kombination von Riba& PEG-Intron brauchen. Eine Studie aus Deutschland hat diese Frage beantwortet: Ja, Ribavirin wird – gerade bei Koinfektion mit HIV - auch bei frischen Infektionen mit Genotyp 2/3 noch weiterhin notwendig sein ([Abstr 50](#)).

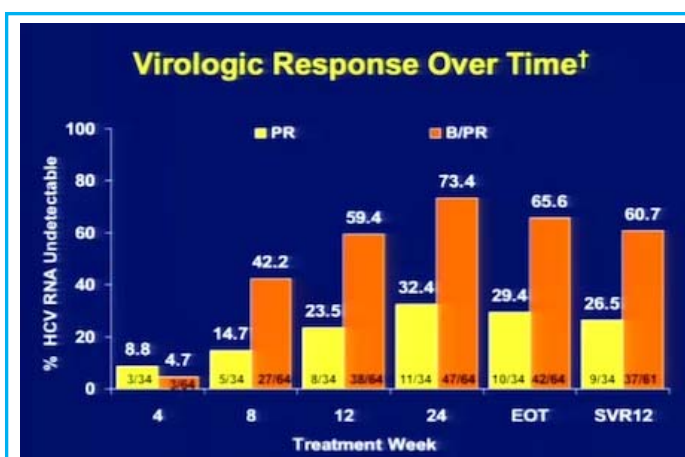
Die Neuen Medikamente – kaum viel Neues

Die Entwicklung von neuen Medikamenten gegen Hepatitis C wird leider immer zuerst bei HIV-negativen Monoinfizierten vorangetrieben. Dies ist zwar verständlich aber aufgrund des rascheren Fortschreitens der HCV-Infektion bei Ko-Infizierten ein Problem. Allerdings scheint diese beschleunigte Progression unter einer gut wirksamen und früh eingesetzten HIV-Therapie auch wirksam gestoppt zu sein, sodass sich vielleicht eine geringe Verzögerung in der Entwicklung lohnt.

Von den beiden, heute bei HCV zugelassenen Proteasehemmern Boceprevir und Telaprevir gibt es nun schon erste Interimsresultate, die gute Wirksamkeit auch bei Koinfektion vermuten lassen.

Boceprevir – 48-Woche-Daten bei Koinfektion

In einer Phase 2-Studie wurden 100 Patienten 2:1 randomisiert auf Boceprevir+Standard Peg/Riba oder Standard alleine ([Abstr 47](#)). Mark Sulkowski präsentierte die vorläufigen Woche 48-Daten. Fast alle Patienten hatten noch keine Zirrhose.



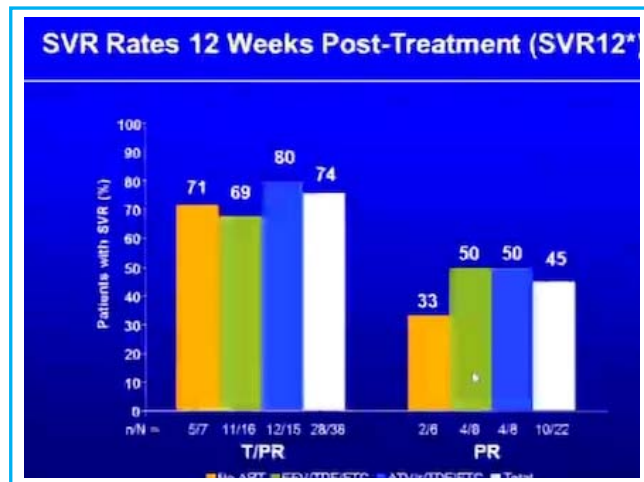
Wie auch in der nachfolgenden Präsentation für Telaprevir zeigte sich für die Kombination mit Boceprevir eine gut 30% Erhöhung der (noch vorläufigen) SVR-Resultate.

Die Präsentation zeigte keine Interaktionsdaten, jedoch waren die Therapieresultate bei allen Behandlungen (LPV/r, ATV/r, RAL) etwa vergleichbar. Es gab nicht mehr HIV-Therapieversagen während der HCV-Therapie in der Boceprevir-Gruppe (2 ATV/r, 1 LPV/r; verglichen mit 4 in der Standardtherapie). Die ATV/r-Behandelten haben die Therapie nicht abgebrochen.

Die Nebenwirkungen führten unter Boceprevir etwas häufiger zum Therapieabbruch (20% vs. 9%). Unter Boceprevir kam es häufiger zur Anämie (41%), Fieber (36%), Appetitverlust, Durchfall, Geschmacksstörungen, Erbrechen und auch Neutropenie (19% vs. 6%).

Telaprevir – erst 24 Wochen aber auch beeindruckend

Telepravir wird im Gegensatz zu Boceprevir von Anfang an und immer 12 Wochen eingesetzt. Am CROI wurde eine Interim-Analyse, 12 Wochen nach Abschluss der 12 Wochen-Telapravir-Therapie präsentiert ([Abstr. 46](#)). In dieser Interimsanalyse war die Kombination von PEG/Ribavirin mit Telapravir signifikant besser als die Standardtherapie alleine. Zusammenfassend finden wir durchschnittlich eine Heilungsrate bei Genotyp 1 von 74% verglichen mit 45% in der Standardtherapie. Die Daten sind noch offen, doch es dürfte nicht mehr sehr viel daran ändern. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Juckreiz, Hautausschlag, Fieber, Depression und Kopfschmerzen, signifikant häufiger als in der Standardtherapie.



Die Studie erlaubte auch die Überprüfung von Interaktionen mit HIV-Medikamenten. Es zeigte sich eine recht sichere Kombination mit Atazanavir, Efavirenz und Tenofovir (s. Abbildung unten). Damit lässt sich die Substanz recht gut auch bei HIV-positiven Patienten einsetzen.

Pharmacokinetics of ART During and Before HCV Treatment in HIV/HCV Co-infected Patients				
ART Medication	In HIV/HCV Co-infected Patients			
	Median C _{min} before HCV Treatment (ng/mL)		Median ratio of C _{min} During:Before HCV Treatment	
	+T/PR	+PR	+T/PR	+PR
Atazanavir (ATV)	962	1280	118%	97%
Efavirenz (EFV)	1320	1700	89%	84%
Tenofovir (+EFV)	51.2	73.9	103%	65%
Tenofovir (-EFV)	128	124	96%	86%

Allerdings kostet uns die erhöhte Wirksamkeit der neuen Substanzen auch etwas Geld. Ohne dass wir die zusätzlichen Massnahmen zum Management der Nebenwirkung und Interaktionen berücksichtigen, kostet uns die 30% Resultatverbesserung einen Betrag von knapp 120'000 CHF pro erfolgreich durchgeführter Therapie (Therapiekosten / 0.3).

Es bleibt zu hoffen, dass die Behandlung für diese häufige, chronische Infektionskrankheit noch etwas einfacher und günstiger wird. Vermutlich ist auch dies ein Grund, weshalb die Kombinati-

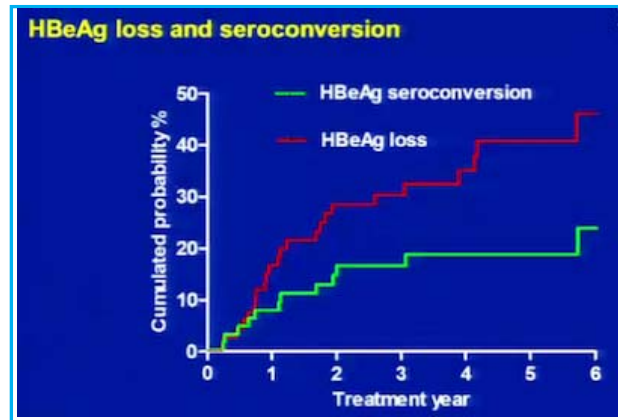
onsbehandlung in der Schweiz zurzeit recht zögerlich einsetzt.

Interaktionen und neue Medikamente

Das Hauptproblem bei der Behandlung der Koinfektion ist wohl das Interaktionspotential der neuen Substanzen. Daher wurde eine Reihe von Abstracts publiziert, welche die Interaktionen der neuen Medikamente untersucht haben. Auch Medikamente in der Pipeline werden jetzt schon früh auf die Interaktion mit HIV-Medikamenten überprüft. Im [Abstr. 49](#) wurde zum Beispiel bereits über Interaktionen mit einem neuen Protease-Hemmer berichtet. Dieser Protease-Hemmer lässt sich gut mit RAL, TDF und EFV kombinieren. Neue HCV-Medikamente werden sich in Zukunft immer mehr an dieser Messlatte orientieren müssen.

Hepatitis B

CROI ist kein Hepatitis-Meeting. Aber viele HIV-Patienten werden mit Tenofovir behandelt, einem Nukleotid-Analogon, welches auch gegen HBV wirkt. So ist es vernünftig, den Verlauf der HBV Infektion bei HBV-koinfizierten Patienten zu untersuchen. Eine Gruppe aus Holland hat dies in ihrer Kohorte gemacht und fand eine sehr deutliche Antwort von HBV auf Tenofovir ([Abstr 53](#)). Die Langzeiterfahrung (> 6 Jahre) zeigte, dass HBs-AG unter Tenofovir gut anspricht. Ein besonders gutes Ansprechen zeigten HBeAG-positive Patienten, deren initiale HBs-AG-Konzentration rasch abfiel.



Dank und Conflict of interest

Ich danke an dieser Stelle der Firma BMS, welche mich für die Reise zum CROI unterstützt hat. Die Erstellung dieses Berichtes erfolgt auf eigene Initiative und ist nicht Bestandteil einer Vereinbarung mit BMS. Der Autor hat hier seine persönliche Meinung beschrieben und seine persönliche Auswahl getroffen.

Ich danke auch Doris Hoevel, die mir bei der Reiseplanung und Erstellung dieses Berichtes unterstützt.

Ein besonderer Dank geht an alle Kaffeebuden in Seattle, welche mir bei der Prävention eines Jet-Lag Syndroms mit zahlreichen Espressi macchiati erfolgreich zur Hilfe standen.

Eine der nicht zu übersehenden Kaffeehäuser ist wohl Starbucks. Seattle ist die Heimatsstadt dieses weltweit erfolgreichen Kaffeehauses. Was vielleicht wenige wissen: bevor Starbucks den Erfolgskurs auf die USA nahmen, haben sie ihr laszives Logo dem puritanischen Rest der USA angepasst. Im Hafenviertel habe ich beim Joggen noch das erste Kaffee mit dem „echten“ Starbucks-Logo entdeckt. Das Kaffee wurde 1971 im Hafenquartier eröffnet und ziert sich heute noch mit dem originalen Logo: der zweischwänzige Meerjungfer die ihren nackten Busen dem geschockten Amerikaner unzüchtig entgegenstreckt. Der Leser, der bis hier ausgeharrt hat, soll nun mit diesem Bild belohnt werden. Die Leserinnen werden sich auch erfreuen...

