

CROI 2012 IN SEATTLE VOM 05.-08. MÄRZ 2012



Prävention, Hepatitis und Heilung

Die CROI gilt als der wichtigste HIV-Kongress. Wenn das so ist, gibt es bei der antiretroviralen Therapie derzeit keine wichtigen neuen Aspekte. Im Mittelpunkt der diesjährigen Tagung standen vielmehr andere Themen nämlich Hepatitis, Prävention und Heilung.

Im Hinblick auf die Rahmenbedingungen hat sich die CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) nicht verändert. Auch in diesem Jahr waren über 4.000 Teilnehmer zur CROI nach Seattle gereist. Es wurden über 1.000 Arbeiten präsentiert, wobei wieder mehr als die Hälfte aus Nordamerika stammten. Inhaltlich fehlten aber in diesem Jahr die Highlights zur antiretroviralen Therapie. Es wurden keine neuen Therapiestrategien vorgestellt, die Pipeline an neuen Substanzen scheint leer zu sein, Resistenzen waren ein Randthema und nicht einmal bei den Nebenwirkungen gab es Überraschungen. Und dass Heilung auf der Agenda ganz oben steht, ist mittlerweile auch Standard. Das spannendste Thema auf dem Kongress war die Hepatitis, was angesichts der unglaublich vielen neuen Substanzen und Studien hier nicht verwunderlich ist. Mit Spannung erwartet wurden insbesondere die SVR-Raten der Tripletherapie bei HIV/HCV-Koinfizierten.

TRIPLETHERAPIE BEI KOINFEKTION

Die Tripletherapie mit einem HCV-Proteasehemmer erhöht auch bei HIV/HCV-Koinfektion die Heilungsrate ähnlich wie bei HCV-Monoinfizierten um rund 30%. Dies ergaben Phase-2-Studien mit Boceprevir bzw. Telaprevir. Vorgelegt wurden die SVR12-Daten, d.h. das Ergebnis 12 Wochen nach Therapieende.

BOCEPREVIR

In der Boceprevir-Studie hatten alle 100 therapienaiven HIV/HCV-Koinfizierten eine ART mit einem geboosterten Proteasehemmer plus NRTI-Backbone. Bei Studienstart waren die Interaktionen mit geboosterten Proteasehemmern nicht bekannt, vielmehr deuteten kleine Interaktionsstudien mit Ritonavir auf ein geringes Interaktionspotential. Die Patienten erhielten entweder die HCV-Standardtherapie, d.h. 48 Wochen pegyliertes Interferon (pegIFN) plus gewichtsadaptiertes Ribavirin (RBV) oder

eine Tripletherapie mit Boceprevir (4 Wochen Lead in, 44 Wochen pegIFN/RBV/BOC).

12 Wochen nach Therapieende (SVR12) war HCV bei 61% der Patienten unter Boceprevir nicht nachweisbar im Vergleich zu nur 27% nach Standardbehandlung (Abb. 1). Unterschiede zwischen den einzelnen ART-Regimen wurden nicht beobachtet (Abb. 2). In der Tripletherapie-Gruppe wurde in zwei Fällen ein Relaps und in der Kontroll-Gruppe ein Relaps beobachtet. Das Nebenwirkungsprofil von Boceprevir stellte sich wie erwartet dar. Im Vergleich zur Standardtherapie wurden häufiger beobachtet: Anämie (41% vs 26%), Fieber (36% vs 21%), Schwäche (34% vs 24%), Appetitlosigkeit (34% vs 18%), Diarrhoe (28% vs 18%), Erbrechen (28% vs 15%), Dysgeusia (28% vs 15%) und Neutropenie (19% vs 6%).

BOCEPREVIR-INTERAKTIONEN RELEVANT?

Die HIV-Viruslast während der Hepatitis-therapie stieg bei drei Patienten unter Boceprevir und bei vier Patienten in der Kontroll-Gruppe an. „Offenbar waren in

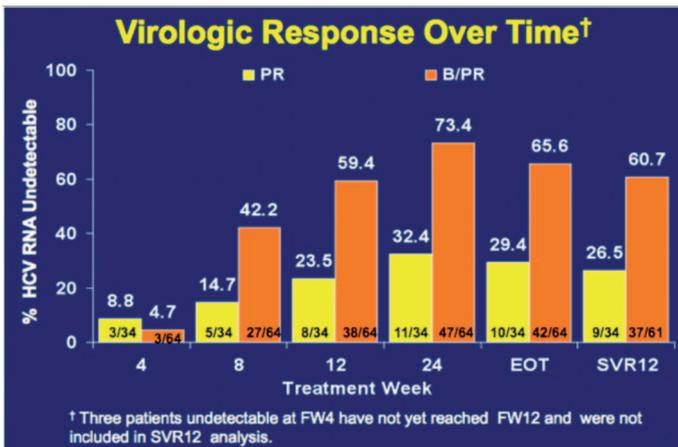


Abb. 1 Boceprevir/pegIFN/RBV vs pegIFN/RBV. Virologisches Ansprechen

Regimen	PR (N=34)	B/PR (N=61)
Atazanavir/r	8/13 (62%)	12/18† (67%)
Lopinavir/r	0/10 (0%)	10/15†† (67%)
Darunavir/r	0/5 (0%)	8/12 (67%)
Other PI/r*	0/3 (0%)	4/7 (57%)
Raltegravir**	1/3 (33%)	3/7 (43%)
Other†	0	0/2 (0%)

†Excludes 2 patients not yet at FW12 but undetectable at FW4 and †† 1 not yet at FW12 but undetectable at FW4.
*Includes saquinavir, fosamprenavir and tipranavir
**Raltegravir without concurrent HIV PI/r
†Other ARVs were maraviroc and efavirenz

Abb. 2 Boceprevir/pegIFN/RBV vs pegIFN/RBV. HIV-Durchbrüche. SVR12 nach ART-Regime bei Tag 1

SVR Rates 12 Weeks Post-Treatment (SVR12*)

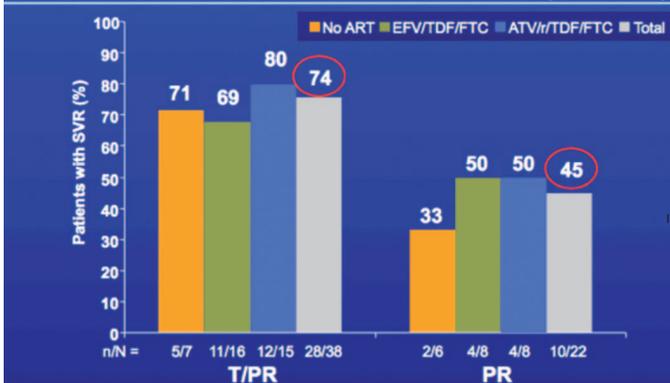


Abb. 3 Telaprevir/pegIFN/RBV vs pegIFN/RBV. Virologisches Ansprechen

HCV Treatment Outcome

Virologic Outcome n/N (%)	Total	
	T/PR	PR
SVR	28/38 (74)	10/22 (45)
Patients without SVR	10/38 (26)	12/22 (55)
On-treatment virologic failure	3/38 (8)	8/22 (36)
Not suppressed at EOT	5/37* (14)	9/22 (41)
Patients with relapse	1/32 [§] (3)	2/13 (15)
Other	6/38 (16)	2/22 (3)

Relapse was defined as HCV RNA \geq LLOQ relative to the actual end-of-treatment (EOT) window. Number of patients with values $<$ LLOQ at EOT visit window, or those whose next value observed after the actual EOT window is $<$ LLOQ was used as denominator for relapse calculations.
*N=37, 1 patient did not have EOT HCV RNA [§]T/PR patient from Part A

Abb. 4 Telaprevir/pegIFN/RBV vs pegIFN/RBV. Therapieergebnisse

dieser Studie die Wechselwirkungen zwischen Boceprevir und geboosterten Proteasehemmern klinisch nicht relevant“, meinte Mark Sulkowski, Baltimore (Sulkowski M et al., #47). Dennoch empfiehlt das Unternehmen, die Substanz nicht zusammen mit geboosterten Proteasehemmern einzusetzen. In der Interaktionsstudie, die zu dieser Empfehlung geführt hatte, verminderte Boceprevir die AUC der geboosterten Proteasehemmer ATV/r, DRV/r und LPV/r um 34% bis 44% und LPV/r bzw. DRV/r (nicht ATV/r) die Boceprevir-AUC um 45% und 32%. Ursache dieser Interaktion scheint nicht nur die Wechselwirkung am CYP 3A4 zu sein, sondern auch an bislang nicht genau beschriebenen komplexen Transportsystemen (Hilskotte EJF et al.). Mit Raltegravir wurden dagegen keine Interaktionen beobachtet (de Kanter C et al.).

TELAPREVIR

In der Telaprevir-Studie wurden 13 therapie-naive HIV/HCV-Koinfizierte ohne ART und 47 Patienten mit ART (ATV/r oder EFV jeweils in Kombination mit TDF/FTC) entweder konventionell 48 Wochen mit pegIFN/RBV oder mit Tripletherapie (12 Wochen pegIFN/RBV/Telaprevir gefolgt von 36 Wochen pegIFN/RBV) behandelt. Die Dosierung von Telaprevir wurde in der Efavirenz-

Gruppe wegen Interaktionen auf 3x 1.125 mg täglich gesteigert.

12 Wochen nach Therapieende (SVR12) waren 74% der Patienten nach Tripletherapie HCV-frei im Vergleich zu 45% nach Standardtherapie. Diese Differenz war bei Patienten mit und ohne ART sowie bei beiden ART-Regimen nachweisbar (Abb. 3).

Bei zwei Patienten (5%) im Telaprevir-Arm war die Behandlung wegen nicht ausreichender Wirksamkeit gemäß den Stopp-Regeln abgebrochen worden im Vergleich zu sieben Patienten (32%) unter Standardtherapie. Bei drei Patienten kam es unter der Telaprevir-Therapie zum HCV-Durchbruch. Nach Therapieende hatten nach Tripletherapie ein Patient (3%) und nach Standardtherapie zwei Patienten (15%) einen Relaps (Abb. 4).

Im Hinblick auf die Verträglichkeit gab es auch bei Telaprevir keine Überraschungen. Unter dem HCV-Proteasehemmer klagten mehr Patienten über Juckreiz (39% vs 9%), Kopfschmerzen (37% vs 27%), Übelkeit (34% vs 23%), Hautausschlag (34% vs 23%), Fieber (21% vs 9%) und Depression (21% vs 9%) (Dieterich D et al. #46).

WEN BEHANDELN?

Wer soll nun jetzt mit den derzeit verfügbaren HCV-Proteasehemmern behandelt

werden? Beide Substanzen erhöhen zwar die Heilungschancen für HIV/HCV-Koinfizierte, aber sie sind schwierig einzunehmen, erfordern eine hohe Adhärenz und führen zu noch mehr Nebenwirkungen als die Standardtherapie ohnehin verursacht. „Angesichts der vielen neuen HCV-Medikamente in der Pipeline sollte man Nutzen und Risiko sorgfältig abwägen“, meinte Prof. Jürgen Rockstroh, Bonn, in einem Übersichtsvortrag. Die Phase-3-Studien mit den HCV-Proteasehemmern der zweiten Generation BI 201335 und TMC 435 seien auch bei Koinfizierten bereits angelaufen und man prüfe dabei auch die Möglichkeit der Therapieverkürzung. Die neuen Medikamente müssen nur einmal täglich eingenommen werden und scheinen besser verträglich zu sein. Sollten keine überraschenden Probleme auftreten, könnten sie bereits in zwei bis drei Jahren zur Verfügung stehen. Zudem sind viele weitere Substanzen in der Pipeline, Proteasehemmer und Polymerasehemmer, und die Interferon-freie Therapie könnte bei kürzerer Therapiedauer und optimalem Studienverlauf bereits in fünf Jahren Wirklichkeit werden. Rockstroh empfahl daher, mit der derzeit komplizierten und belastenden Tripletherapie vorzugsweise Patienten mit progredienter Leberfibrose zu behandeln. Patienten ohne relevante

Fibrose können warten und Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose haben auch bei den aktuellen Therapien nur geringe Chancen auf Heilung. Dennoch bleibt die Therapieentscheidung immer eine individuelle Abwägung.

INTEGRASEHEMMER AUF DEM PRÜFSTAND

Die sogenannte „Quad-Pille“ besteht aus dem Integrasehemmer Elvitegravir, dem Booster Cobicistat und Tenofovir/Emtricitabin. Sie wurde in zwei Phase-3-Studien gegen die Fixkombination Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabin sowie gegen Atazanavir/r plus Tenofovir/Emtricitabin geprüft. In beiden Studien war die Quad-Pille nicht unterlegen (Abb. 5 und 6). In der erst genannten Studie erreichten 88% vs 84%, in der zweiten Studie 90% vs

87% eine Viruslast <50 Kopien/ml. Virologisches Versagen war gleich häufig, das Resistenzmuster jedoch unterschiedlich. Beim Versagen unter der Quad traten neben den Integrasemutationen NRTI-Mutationen deutlich häufiger auf als unter dem geboosterten Proteasehemmer oder unter Efavirenz (Abb. 7 und 8). Signifikant deutlicher im Vergleich zu Efavirenz war der Anstieg der Helferzellen (+239 vs +206), zu Atazanavir/r bestand hier kein Unterschied.

Im Hinblick auf die Verträglichkeit zeigte sich das bekannte Nebenwirkungsprofil. In beiden Studien schieden gleich viele Patienten wegen Nebenwirkungen aus. Beim Vergleich mit Efavirenz trat Übelkeit in der Quad-Gruppe häufiger auf. In dieser Untersuchung wurde auch unter der Quad ein etwas stärkerer Anstieg des

Kreatinins (+0,14 vs + 0,01 mg/dl) ohne Veränderung der GFR beobachtet, da Cobicistat die tubuläre Sekretion von Kreatinin inhibiert. Ferner fiel der Anstieg des Gesamtcholesterins unter der Quad geringer aus, die Gesamtcholesterin/HDL-Ratio sowie die Triglyceride waren aber vergleichbar (Sax P et al. #101, DeJesus E et al. #627).

Weitere Studien zu neuen Medikamenten waren die finalen Ergebnisse der Phase-2-Studie SPRING-1, in der der Integrasehemmer Dolutegravir sich bei therapie-naiven Patienten als genauso wirksam erwies wie Efavirenz (Stellbrink H-J et al. #LB 102B) sowie erste klinische Daten zu GS-7340. Das Tenofovir-Prodrug hatte einen stärkeren antiviralen Effekt als Tenofovir (Monotherapie VL-Senkung -0,9 log vs. -1,7 log). Weitere Vorteile sind die

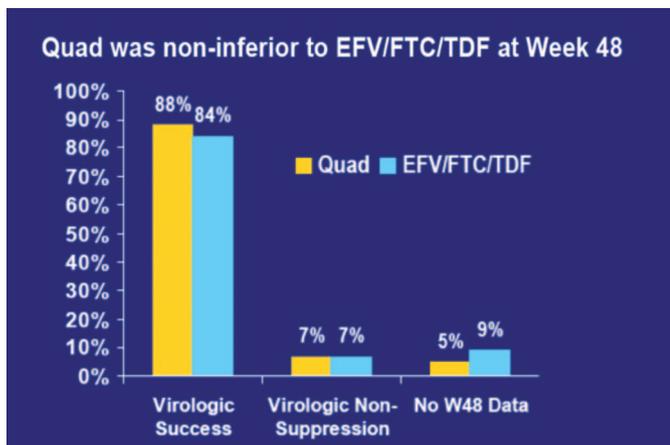


Abb. 5 Quad vs EFV/TDF/FTC. Virologisches Ansprechen, Anteil der Patienten mit VL<50 Kopien/ml zu Woche 48

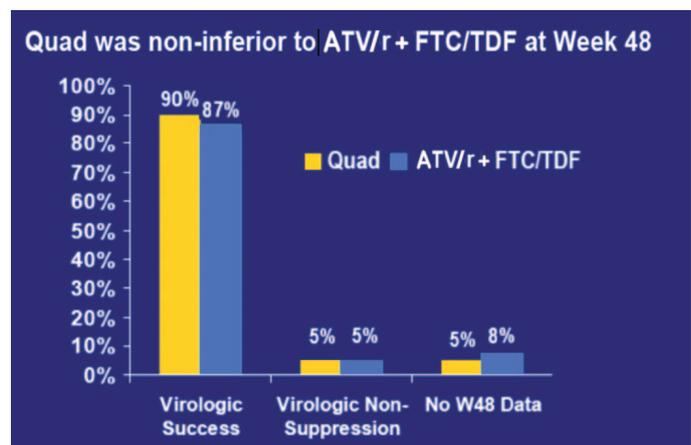


Abb. 6 Quad vs ATV/r/TDF/FTC. Virologisches Ansprechen, Anteil der Patienten mit VL<50 Kopien/ml zu Woche 48

Integrase & NNRTI Resistance Through Week 48

	Quad (n=348)	EFV/FTC/TDF (n=352)
Subjects Analyzed for Resistance ^a , n (%)	14 (4)	17 (5)
Subjects with Resistance to ARV Regimen, n (%)	8 (2)	8 (2)
Any Primary Integrase-R, n	7	
E92Q		7
T66I		1
Q148R		1
N155H		1
Any Primary NNRTI-R, n		8
K103N		7
V108I		2
Y188Y/F/H/L		1
Q190A		1
Any Primary NRTI-R, n	8	2
M184V/I	8	2
K65R	3	2

^aSubjects who experienced either suboptimal virologic response (two consecutive visits with HIV-1 RNA ≥50 c/mL and <1 log₁₀ below baseline after Week 8), virologic rebound (two consecutive visits with HIV-1 RNA either ≥400 c/mL after achieving HIV-1 RNA <50, or >1 log₁₀ increase from nadir), or had HIV-1 RNA ≥400 c/mL at their last visit.

Abb. 7 Quad vs EFV/TDF/FTC. Resistenz zu Woche 48

Integrase & PI/r Resistance Through Week 48

	Quad (n=353)	ATV/r + FTC/TDF (n=355)
Subjects Analyzed for Resistance ^a , n (%)	12 (3)	8 (2)
Subjects with Resistance to ARV Regimen, n (%)	5 (1)	0
Any Primary Integrase-R, n	4	-
E92Q	1	-
T66I	1	-
Q148R	2	-
N155H	2	-
Any Primary PI-R, n	-	0
Any Primary NRTI-R, n	4	0
M184V/I	4	
K65R	1	

^aSubjects who experienced either suboptimal virologic response (two consecutive visits with HIV-1 RNA ≥50 c/mL and <1 log₁₀ below baseline after Week 8), virologic rebound (two consecutive visits with HIV-1 RNA either ≥400 c/mL after achieving HIV-1 RNA <50, or >1 log₁₀ increase from nadir), or had HIV-1 RNA ≥400 c/mL at their last visit.

Abb. 8 Quad vs ATV/r/TDF/FTC. Resistenz zu Woche 48

stärkere Anreicherung in lymphatischen Zellen sowie die geringer Substanzmenge, was die Produktion von kleineren Tabletten erlaubt (Ruane P et al. #103).

LANGZEITNEBENWIRKUNGEN

Nicht nur die ART selbst, auch die Langzeitnebenwirkungen der ART waren eher ein Randthema auf der diesjährigen CROI. Hier scheint man nicht so recht weiter zu kommen. Die Studien sind methodisch schwierig und die Ergebnisse widersprüchlich.

Analysen der D:A:D-Studie, in die Daten von fast 50.000 Patienten aus Industrieländern eingehen, belegen eine erhöhte Rate an kardiovaskulären Ereignissen bei HIV-Infizierten. Welche Rolle HIV selbst dabei spielt, wurde und wird in zahlreichen Studien untersucht. In einer neuen Auswertung der D:A:D-Kohorte zeigte sich kein Zusammenhang mit der Immunsuppression und dem CD4-Nadir (Sabin C, D:A:D Study Group #822). Marker für das kardiovaskuläre Risiko wie hCRP, D-Dimer, IL-6, TNF alpha usw. waren in einigen Untersuchungen auch bei HIV-Positiven unabhängige Risikofaktoren, in anderen Studien wiederum nicht. In der MACS-Kohorte, in der koronare Angiographien von HIV-positiven und HIV-negativen Patienten verglichen wurden, hatten HIV-Infizierte zwar mehr Plaques, jedoch spielten traditionelle Risikofaktoren und nicht HIV eine entscheidende Rolle für die Plaquehäufigkeit (Post W et al. #809).

Unklar ist auch, ob die ART bzw. bestimmte antiretrovirale Medikamente die koronare Herzkrankheit (KHK) begünstigen. In früheren Analysen der D:A:D-Studie erhöhten Lopinavir/r und Indinavir das kardiovaskuläre Risiko. In der aktuell präsentierten Auswertung der Daten zu Atazanavir/r hatte dieser geboosterte Proteasehemmer keinen solchen Effekt (Abb. 9) (d'Arminio Monforte A et al., #823).

GESÜNDERER LEBENSSTIL ODER MEDIKAMENTE?

Zur Senkung des koronaren Risikos wird in der Regel ein gesunder Lebensstil mit Bewegung und Nikotinabstinenz empfohlen. Doch genau diese Intervention führte in einer spanischen Arbeit bei HIV-Patienten zwar zu einem Abfall des LDL-Cholesterins und des Anteils an Rauchern, dennoch kam es innerhalb von 2 Jahren zu einer Progression der Intima-Mediadicke der Karotis (Aumoy M et al. #208).

Metformin hatte einen deutlich günstigen Einfluss auf die Gefäßwanddicke als die Verbesserung des Lebensstils und Statine scheinen auch bei HIV-Positiven das kardiovaskuläre sowie das Krebsrisiko etwas zu vermindern (Abb. 6) (Fitch K et al., #119; Overtone E et al., #124). Möglicherweise spielen bei HIV die Entzündungsprozesse eine größere Rolle als bei HIV-Negativen. So war in einer Studie mit radiomarkierten Makrophagen das Ausmaß der Gefäßentzündung bei virologisch supprimierten HIV-Patienten ohne KHK und HIV-negativen mit KHK vergleichbar (Subramanian S et al., #121).

VITAMIN D

Der Hype um Vitamin D hat sich gelegt. Es gab „nur“ noch eine Postersession zu diesem Thema. Die insgesamt sieben Poster (Session 148) beschreiben eine hohe Prävalenz des Vitamin-D-Mangels meist in Kombination mit einem Hyperparathyreoidismus in allen Regionen der Welt. Der Mangel war in der WIHS-Kohorte mit einer langsameren Erholung des Immunsystems unter ART und in armen Ländern mit einer schnelleren

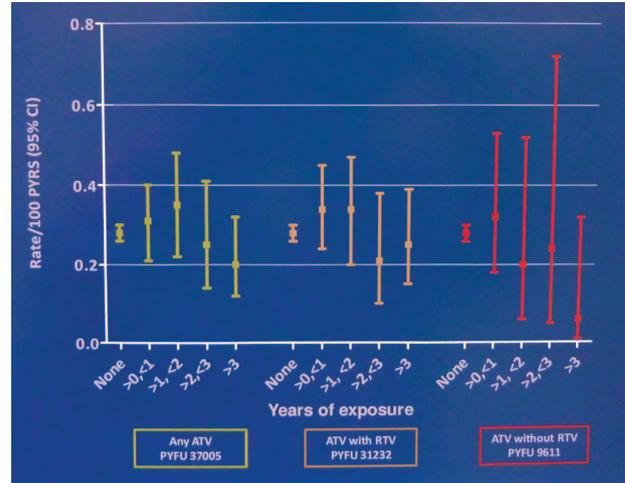
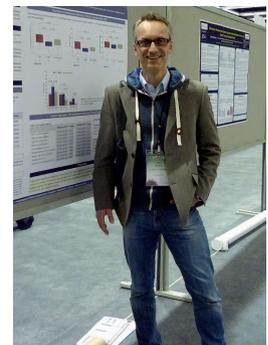


Abb. 9 D:A:D-Analyse zum Einfluss von Atazanavir mit und ohne Ritonavir auf den Herzinfarkt

Progression der Erkrankung assoziiert (Aziz M et al. #885, Havers F et al. #886). Auf den Erfolg einer HCV-Therapie scheint der Vitamin-D-Spiegel bei Koinfizierten dagegen keinen Einfluss zu haben (Branch A et al. #767).

TESTOSTERON

In der Substudie HYPE wurde der Testosteron-Spiegel bei HIV-Positiven, Diabetikern und Kontrollen der deutschen 50/2010-Kohorte verglichen. Von den etwa 60jährigen Männern hatten behandelte HIV-Patienten und Kontrollen etwa gleich häufig einen Hypogonadismus, wobei ein hoher BMI als Risikofaktor für den Testosteronmangel bei den Kontrollen häufiger war und HIV-Positive häufiger Beschwerden äußerten. Die höchste Prävalenz wurde bei den Diabetikern beobachtet. Insgesamt trug das Alter und Übergewicht mehr zum Testosteronmangel bei als die behandelte HIV-Infektion (Postel N et al., #855).



Nils Postel, Berlin, vor seinem Poster #855).

Foto: © Ramona Pauli

HORMONELLE KONTRAZEPTION

Die Meldung hatte bereits im letzten Jahr Aufsehen erregt. In zwei Untersuchungen hatte die Schwangerschaftsverhütung mit der „3-Monatsspritze“ das Risiko einer HIV-Infektion erhöht. Ob dies tatsächlich so ist, bleibt auch nach weiteren Untersuchungen offen. Die Analyse der Daten von 4.866 Frauen der MIRA (Methods for Improving Reproductive Health in Africa)-Studie ergab ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Progesteronspritze, allerdings nicht in jeder statistischen Analyse. Orale Ovulationshemmer („Pille“) waren dagegen nicht mit einem erhöhten Risiko verbunden (McCoy S et al. #20LB). Die WHO hat in einem Statement, das Ende Februar veröffentlicht wurde, nicht von der Dreimonatsspritze abgeraten, aber den Gebrauch von Kondomen empfohlen. Die Dreimonatsspritze ist die häufigste Verhütungsmethode im südlichen Afrika. Im Falle einer HIV-Infektion fördert die hormonale Kontrazeption jedenfalls nicht die Progression der Erkrankung (Heffron R et al. #21).

KLEINE FORTSCHRITTE AUF DEM WEG ZUR HEILUNG

Noch vor drei Jahren gab es nur einige vereinzelte Arbeitsgruppen, die sich mit dem Thema Heilung beschäftigten. Mittlerweile steht Heilung ganz oben auf der Agenda der Wissenschaftler. Es gibt finanzielle Förderung (u.a. vom amerikanischen NIH) und es ist ein weltweites Netzwerk entstanden. John Mellors, Pittsburgh, erklärte auf der Pressekonferenz medienwirksam: „Der Tag heute erinnert mich an die Anfänge der antiretroviralen Therapie. Wir stehen am Beginn einer neuen Ära“. Auf der CROI wurden jedoch nur erste kleine Schritte auf dem langen Weg zur Heilung vorgestellt. Der Gruppe um David Margiolis gelang erstmals beim Menschen mit Vorinostat, der Gruppe um Steven Deeks, San Francisco, mit Disulfiram latente HI-Viren zu aktivieren (Archin N et al. #157LB, Spivak A et al. #369). Vorinostat ist ein Histon-Deacetylase-Inhibitor, der Genexpression aktiviert und in den USA bei kutanem T-Zelllymphom eingesetzt wird. Disulfiram, auch als Antabus bekannt, wird bei Alkoholabusus gegeben. Noch gibt es mehr Fragen als

Neuer Übergang von SIV auf Menschen

In der Elfenbeinküste wurde ein bisher unbekannter HIV-2-Subtyp entdeckt. Die phylogenetische Analyse spricht für einen kürzlichen Übergang vom Affen auf den Menschen. Bisher sind acht Subtypen von HIV-2 beschrieben (A-H), wobei jedoch nur Subtyp A und B zu mehr als vereinzelten Infektionen geführt haben. Bei der Untersuchung von 776 Blutproben der Bewohner eines bestimmten Gebietes in der Nähe des Tai National Park fanden die Forscher bei einem 8jährigen Jungen einen bislang unbekanntes HIV-2-Subtyp, dessen gag- und env-Region phylogenetisch enger mit SIV als mit HIV verwandt war. Als mögliche Infektionsquelle kommt ein Blutkontakt mit SIV bei der lokal üblichen Affenjagd oder bei einer Verletzung von einem als Haustier gehaltenen Affen in Frage (Ayoub A et al. #62LB).

Antworten, z.B. ob die Zellen nach der Aktivierung von allein absterben, vom Immunsystem vernichtet werden oder ob es der Hilfe von außen bedarf. Und auf die obligate Frage, wann es denn mit der Heilung wohl soweit sei, erklärte Sharon Lewis, Sydney: „Ich bin keine Wahrsagerin, sondern Wissenschaftlerin“.

Dr. Ramona Pauli, München

SIEGFRIED SCHWARZE, GRÖBENZELL

PrEP & Mikrobizide – der Hype geht weiter

Die Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP, von manchen auch augenzwinkernd als Popp-ART bezeichnet) gehörte zu den zentralen Themen der diesjährigen CROI.

Der Präsentationsreigen begann mit der Partners PrEP-Studie, in der 4.758 serodiskordante heterosexuelle Paare, bei denen der HIV-positive Partner bzw. die Partnerin noch keine antiretrovirale Therapie benötigte, entweder Placebo, Tenofovir (TDF, Viread®) oder Tenofovir und Emtricitabine (TDF/FTC, Truvada®) täglich einnehmen sollten. Die geplante Nachbeobachtungszeit betrug drei Jahre,

im Median waren es 23 Monate. Die Adhärenz (gemessen an der Zahl der ausgegebenen Pillen) war mit 96% sehr hoch und in den drei Gruppen vergleichbar.

PrEP WIRKT!

Die PrEP verminderte das Risiko einer Infektion hochsignifikant um 67% für TDF bzw. 75% für TDF/FTC und zwar in allen Untergruppen gleichermaßen. Der

Unterschied zwischen TDF und TDF/FTC war nicht signifikant. Aufgrund dieser Auswertung wurde der Placebo-Arm beendet, die beiden anderen Studienarme laufen weiter.

ADHÄRENZ IST ENTSCHEIDEND

Um den Zusammenhang zwischen Plasma-Spiegeln und Schutzwirkung genauer zu charakterisieren, wurden bei 30 Seroconvertierenden sowie bei 200 zufällig ausgewählten Probanden aus der Partners-PrEP-Studie regelmäßig TDF-Spiegel

gemessen. Nach einer Einmalgabe von TDF ist dieses 9-10 Tage im Blut nachweisbar. Bei 82% der Proben von nichtinfizierten Probanden fanden sich nachweisbare Spiegel, bei den Serokonvertiern hingegen nur in 31% der Fälle (TDF-Arm) bzw. 25% (TDF/FTC-Arm). Dies entspricht einer Risikoreduktion bei nachweisbaren Spiegeln von 86% bzw. 90%. Bei der Quantifizierung zeigte sich, dass, wenn Spiegel messbar sind, diese in den meisten Fällen hoch waren (> 40 ng/ml). Mit anderen Worten: Die Probanden nahmen ihre PrEP entweder sehr zuverlässig oder gar nicht. Eine „mittlere“ Adhärenz fand man nur bei 6-10% der Probanden (Beaten J et al. #29).

NUR VIER TABLETTEN WÖCHENTLICH

Eine weitere Analyse berechnete ausgehend vom Plasmaspiegel die Anzahl der wöchentlich eingenommenen Tabletten in der Studie iPrEX. Serokonvertier hatten in dieser Untersuchung weniger als zwei Tabletten TDF pro Woche eingenommen. Selbst in der Gruppe der Nichtinfizierten hatten nur 18% Spiegel, die mit einer täglichen Einnahme vereinbar waren. Dennoch betrug die Wirksamkeit der Prophylaxe in dieser Studie 42%. Rein rechnerisch ergab sich daraus eine Wirksamkeit bei zweimal wöchentlicher Einnahme von TDF von 76%, bei viermal wöchentlich 96% und bei täglicher Einnahme von 99% (Anderson P et al. #31LB).

SO GEHT ES NICHT

In Fem-PrEP (2.120 afrikanische Frauen, randomisiert auf TDF/FTC oder Placebo) funktionierte die PrEP gar nicht und die Studie wurde wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen. Hauptgrund dafür war die schlechte Adhärenz. Obwohl 95% der Frauen eine regelmäßige Tabletteneinnahme angaben und auch die Pillenzählung eine ähnlich hohe Adhärenz fand, war lediglich bei 15-38% der Studienbesuche



Foto: ©mkrberlin - Fotolia

TDF im Blut nachweisbar. Vermutlich gab es mehrere Umstände, die zu diesem Resultat führten. So schätzten die Frauen ihr HIV-Risiko nicht sehr hoch ein, die Studienmedikation war eine Zeit lang nicht verfügbar und eine tägliche Pilleneinnahme schien auch bei der Antibabypille schwierig zu sein (Van Damme L et al. #32LB).

RESISTENZ

Die Resistenzanalysen lassen sich recht kurz zusammenfassen: Wenn Resistenzen gefunden wurden, dann waren sie entweder übertragene Resistenzen oder die Patienten waren bei Beginn der PrEP bereits infiziert, aber noch nicht serokonvertiert. Geht man davon aus, dass die PrEP vor allem für Menschen mit hohem Infektionsrisiko gedacht ist, würde dieser Fall bei einer breiten Anwendung vermutlich ziemlich häufig auftreten und es wäre mit einem starken Anstieg von Resistenzen zu rechnen (Beaten J et al. #29, Wei X et al. #33).

NEUE ENTWICKLUNGEN

Das Mikrobizidgel mit 1% TDF, das in der Studie CAPRISA das HIV-Risiko bei

Frauen verminderte, ist stark hyperosmolar und führt bei rektaler Anwendung zu Beschwerden. Deshalb wurde eine Formulierung mit niedrigerer Osmolarität entwickelt. Die neue Formulierung wird deutlich besser vertragen, allerdings zeigte sich eine stark veränderte Genexpression im Enddarm. Ob dies klinisch von Bedeutung ist, muss weiter untersucht werden (McGowan I et al. #34LB). Schließlich wurde noch eine neue Substanz bzw. Formulierung zur PrEP vorgestellt: Der NNRTI Rilpivirin als injizierbare Nanosuspension. Bei Frauen waren die erreichten Konzentrationen in der Vaginalflüssigkeit gleich oder höher als im Blut während die Konzentrationen im Analsekret bei Männern mit denen im Blut vergleichbar waren. Auf der Basis dieser Daten soll eine retardierte Injektion entwickelt werden (Jackson A et al. #35).

AUSBLICK

Mit Ausnahme von CAPRISA wurde bisher in klinischen Studien nur die kontinuierliche PrEP untersucht. Man ist aber auf der Suche nach anderen Möglichkeiten, z.B. intermittierende PrEP oder PrEP „bei Bedarf“. Nach allem, was man bisher weiß, brauchen die Medikamente jedoch eine gewisse „Vorlaufzeit“ bzw. „Nachlaufzeit“ um ausreichende Gewebespiegel zu erreichen. Diese Bedingungen erschweren eine episodische PrEP, denn die meisten Sexualkontakte sind nicht geplant.

Siegfried Schwarze, Gröbenzell



Fotos: © Ramona Pauli

