

Neue Strategien, neue Substanzen und neue Kombinationen

Die Heilung und PrEP sind immer noch wichtige Themen. Aber bei diesem Kongress gab es auch andere spannende Entwicklungen. Die duale Therapie und die Injektions-ART werden in absehbarer Zeit die Behandlungsoptionen erweitern.

Der „wissenschaftliche“ Kongress der Internationalen Aids Society (IAS) in Paris war gut besucht. Laut Veranstalter waren über 6.000 Teilnehmer registriert. Die Vortragssäle waren allerdings trotz überschaubarer Größe nicht überfüllt. Dabei wurden durchaus interessante Daten präsentiert.

NEUE KOMBINATIONEN

In greifbarer Nähe sind drei neue Fixkombinationen: das erste STR mit einem Proteasehemmer (Darunavir/c/TAF/FTC), das einer Zusammenarbeit der Unternehmen Janssen und Gilead Sciences entstammt, die Fixkombination Bictegravir/TAF/FTC mit dem neuen Integrasehemmer von Gilead Sciences und Doravirin/TDF/3TC mit dem neuen NNRTI von MSD.

DARUNAVIR/C/TAF/FTC

Das erste STR mit einem Proteasehemmer ist Darunavir/c/TAF/FTC. Vorge-

stellt wurden die 24-Wochen-Daten der Switch-Studie EMERALD. Rund 1.000 Patienten, die unter einem Regime mit einem geboosterten Proteasehemmer plus TDF/FTC stabil supprimiert waren, wurden entweder auf die Fixkombination umgestellt oder mit dem alten Regime weiterbehandelt. 70% hatten zuvor Darunavir, 20% Atazanavir, 8% Lopinavir und 15% Cobicistat als Booster. In der Switch-Gruppe wurde somit bei der Umstellung bei rund 30% der Proteasehemmer, bei 80% der Booster und bei allen Patienten der Backbone von TDF/TFC auf TAF/FTC gewechselt.

Der Switch war virologisch kein Problem. Die Rate an virologischem Versagen war in beiden Gruppen gleich (1,8% vs. 2,1%). Auch die Verträglichkeit war vergleichbar gut. Die Veränderungen im Bereich von Niere, Knochen und Lipiden laut Jean-Michel Molina, Paris „erwartungsgemäß“. Unter der Fixkombination war die Knochendichte etwas besser, das

LDL-Cholesterin etwas höher, die eGFR berechnet nach Kreatinin etwas schlechter (aufgrund der Inhibition der tubulären Kreatinin-Sekretion durch Cobicistat) und die eGFR berechnet am Cystatin C etwas besser (Abb. 1) (Molina, J-M et al., TUAB0101).

BICTEGRAVIR/TAF/FTC

Die zweite neue Fixkombination am Start ist Bictegravir/TAF/FTC. Der neue Integrasehemmer Bictegravir hat eine hohe Resistenzbarriere und muss nicht wie sein Vorgänger Elvitegravir geboostert werden. Dazu wurden zwei Studien vorgestellt: In einer Untersuchung wurde die neue Kombination gegen die Fixkombination Dolutegravir/ABC/3TC, in der anderen gegen Dolutegravir plus TAF/FTC geprüft. In beiden Studien war zu Woche 48 die virologische und immunologische Wirksamkeit vergleichbar. Auch die üblichen Parameter zu Niere, Knochen und Lipiden zeigten keinen signifi-

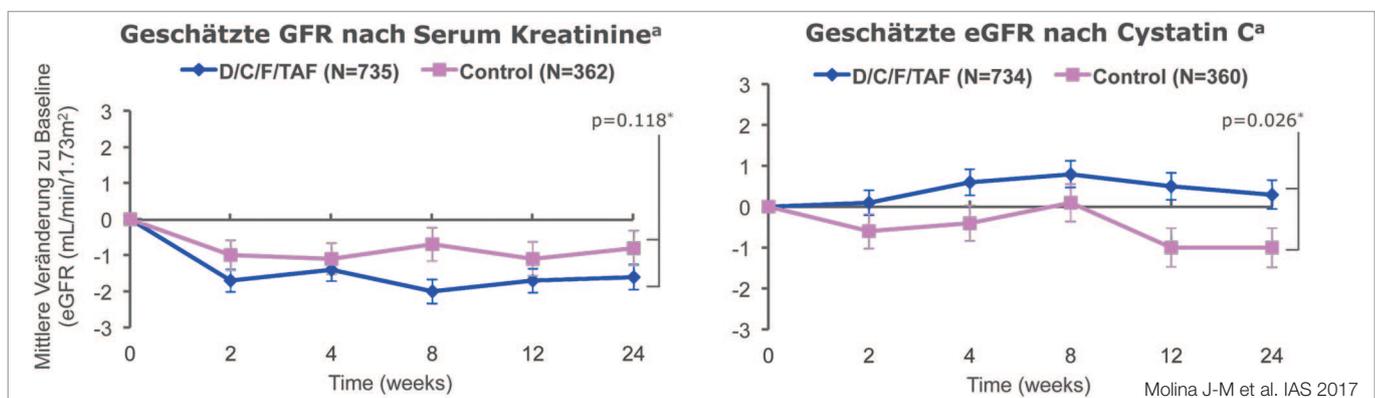


Abb. 1 EMERALD. Nierenfunktion (eGFR) nach 24 Wochen. Ergebnis konsistent mit der bekannten Inhibition der tubulären Kreatininsekretion durch Cobicistat

kanten Unterschied. Lediglich bei den Nebenwirkungen wurde unter Dolutegravir/ABC/3TC Übelkeit häufiger beobachtet (10% vs. 23%), unter Dolutegravir plus TAF/FTC dagegen nicht (8% vs. 9%) (Gallant J et al. MOAB0105LB; Sax PE et al. TUPDB0201LB, 2017).

DORAVIRIN/TDF/3TC

In diesem STR wird Doravirin mit Lamivudin und der neuerdings patentfreien Substanzen TDF kombiniert. Doravirin ist ein neuer NNRTI, der auch gegen Viren mit gängigen NNRTI-RAMs (K103N, Y181C, G190A, K103N/Y181C, E138K) aktiv ist. Die Fixkombination wurde bereits in der Studie DRIVE-FORWARD erfolgreich mit geboostertem Darunavir plus 2NRTI verglichen. Nun wurde DRIVE-AHEAD vorgestellt, ein Vergleich mit der Fixkombination Efavirenz/TDF/FTC an über 700 therapie-naiven Patienten. 20% hatten bei Therapiestart eine Viruslast >100.000 Kopien, 12% weniger als CD4 200/µl. Nach 48 Wochen lag die Viruslast bei 84% bzw. 81% unter 50 Kopien/ml. Von den Patienten mit virologischem Versagen hatten weniger Patienten unter Doravirin NNRTI-Mutationen entwickelt (1,6% vs. 3,3%). Die Rate an NRTI-Mutationen war ver-

gleichbar (jeweils 1,4%). Im Hinblick auf die Verträglichkeit schnitt das neue STR besser ab. Es wurden weniger neuropsychiatrische Beschwerden (z.B. Benommenheit 37% vs. 9%, Schlafstörung 25% vs. 12%) und kein Einfluss auf den Lipidstoffwechsel beobachtet (Abb. 2) (Squires KE et al., TUAB0104LB).

LATTE-2

Die Entwicklung der langwirksamen Medikamente geht weiter. Zur LATTE-2-Studie wurden die Ergebnisse von Woche 96 präsentiert. In dieser Studie erhalten die Patienten den neuen Integrasehemmer Cabotegravir und das NNRTI Rilpivirin oral täglich oder alle 4 bzw. alle 8 Wochen intramuskulär. Alle Therapieoptionen waren vergleichbar gut wirksam (VL<50 Kopien/ml 87% vs. 94% vs. 84%). Insgesamt gab es nur drei Fälle von virologischem Versagen: zwei in der Q8W-Gruppe (zu Woche 4 und zu Woche 48) und einer in der Tabletten-Gruppe (Abb. 3). Die häufigste Nebenwirkung waren Schmerz im Bereich der Injektion. Der Schmerz war in der Regel mild und <1% der Patienten brachen die Therapie deshalb ab (Eron J et al., MO-AX0205LB). In der laufenden Phase-3-Studie wird derzeit das Q4W-Regime ge-

prüft. Die Entscheidung zu dieser Dosierung fiel vor der Auswertung der 96-Wochen-Daten. Der Studienleiter John Eron aus Chappel Hill begrüßte diese Wahl. Die Gabe alle acht Wochen habe sich zwar auch als effektiv erwiesen, aber man möchte, so Eron, einen „Zeitpuffer, falls die nächste Injektion verspätet erfolgt“.

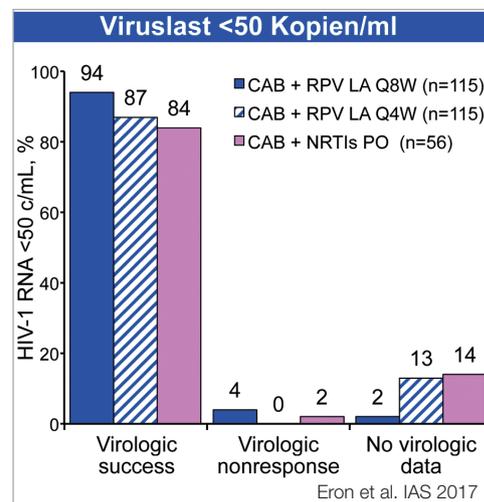


Abb. 3 LATTE-2. Ergebnisse zu Woche 96. Snapshot (ITT-ME)

DUALE FIRSTLINE

Die duale Therapie (auch 2SR = Two Substance Regime) ist nicht nur bei den langwirksamen Substanzen ein Thema, sondern auch bei der oralen ART und zwar als Firstline-Regime. Die Idee dahinter liegt auf der Hand: Weniger Substanzen gleich weniger Nebenwirkungen und weniger Kosten. Schon länger im Rennen ist hier Dolutegravir plus Lamivudin. Die Kombination hat bereits in der Pilot-Studie PADDLE-vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Ausgeschlossen waren allerdings hochvirämische Patienten und Patienten mit schlechtem Immunstatus. Diese Lücke schließt die ACTG-Studie 5353. In dieser Untersuchung (n=120) hatten 83 Patienten eine Viruslast <100.000 Kopien/ml und 37 eine Viruslast >100.000 Kopien/ml (im Schnitt 5,2 log₁₀) und 30% bzw. 6% <200 CD4/µl. Zu Woche 24 lag die Viruslast

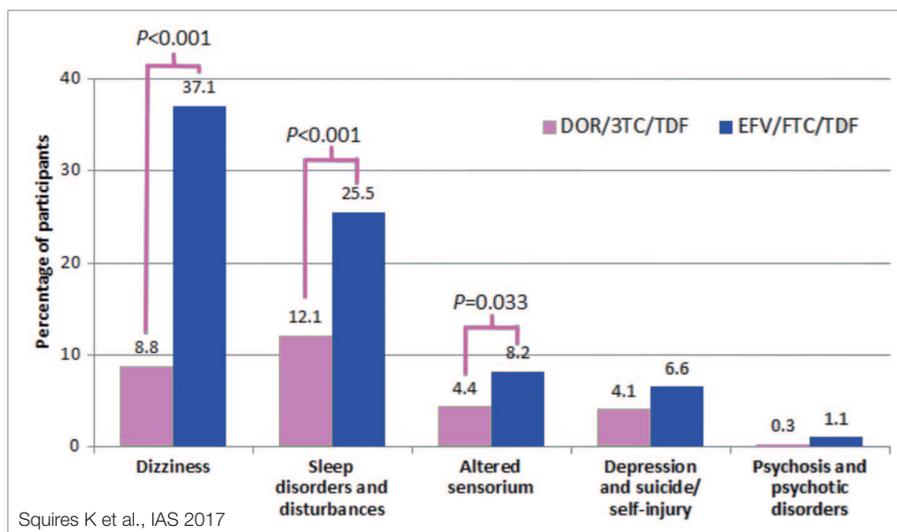


Abb. 2 DRIVE AHEAD. Patienten mit neuropsychiatrischen Nebenwirkungen zu Woche 48

bei 90% unter der Nachweisgrenze (89% vs. 90%). Drei hochvirämische Patienten hatten ein virologisches Versagen, das allerdings auf eine mangelnde Compliance spricht zu geringe oder stark schwankende Dolutedrugspiegel zurückging. (Abb. 4) Ein Patient entwickelte eine Resistenz (R236RK und M184V) (Babafemi T et al. MOAB0107LB).

Eine weitere Option könnte Darunavir/r plus Lamivudin werden. Geboostertes Darunavir ist in vielen Ländern bereits seit zwei Jahren als Fixkombination erhältlich (nicht in Deutschland, siehe Bericht in HIV&more 1/2015). In der Phase-4-Studie ANDES (die Fixkombination Darunavir/r ist in Argentinien zugelassen) erhielten 145 therapie-naive Patienten entweder Darunavir/r plus TDF/3TC oder plus Lamivudin. Zu Woche 24 lag die Viruslast bei fast allen Patienten <400 Kopien/ml (97% vs. 95%) – inklusive der 20% hochvirämischen Patienten. Nebenwirkungen wurden unter der dualen Therapie seltener beobachtet (13% vs. 23%) (Cahn P et al., MOAB0106LB).

SWITCH ODER KOMEDIKATION?

Die ART ist gut verträglich, könnte aber langfristig unerwünschte Wirkungen auf Stoffwechsel und Organe haben. HIV-

	Stratum	W 0	W 2	W 4	W 8	W 12	W 16	W 20	W 24	Snapshot (Woche 24)
Virologisches Versagen		HIV RNA (Kopie/ml)								
1	>100,000	457,852	524	237	50	40	40	40	83	VL>50
2	>100,000	287,152	888	77	52	51	51	67	63	VL >50
3	>100,000	635,800	1292	347	75	40	40	60	4214	VF
4	≤100,000	42,166	300	44	6,579	342	446	114*	8892	VF
5	≤100,000	97,299	84	40	40	40		26,231	101,637*	VF
Keine Virologischen Daten		HIV RNA (Kopie/ml)								
1	>100,000	192603	230	51	40	40	40	40		umgezogen
2	≤100,000	6564	40							umgezogen
3	≤100,000	20438	40							verhaftet
4	≤100,000	7422	40	40	40	40	40	40		Verpasst W 24 Visit. Wk 32=40
5	≤100,000	59863	288	101	40	40	40	40		Umgestellt- Schwangerschaft
6	≤100,000	5149	40	40	40	40	40			LTFU
7	≤100,000	6354	40	40	40	40				LTFU

*DTG + 3TC abgesetzt
Babafemi T et al IAS 2017

Abb. 4 Dolutedrugs plus Lamivudin als Firstline

Positive erkranken beispielsweise häufiger und früher an kardiovaskulären Ereignissen (Esser S et al., MOPDB0101). Bei erhöhten Lipiden stellt sich somit die Frage: Soll man die ART wechseln oder ein Statin verordnen? In NEAT 022 ging man dieser Frage nach. 415 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (Framingham Score >10) wurden entweder mit ihrem Proteasehemmer weiterbehandelt oder auf Dolutedrugs umgestellt. Der Backbone aus 2 NRTI wurde belassen. Der Switch hatte einen deutlichen positiven Effekt auf das Lipidprofil. Das LDL-Cholesterin beispielsweise fiel um 8% (Abb. 5) (Gatell J et al., TUAB0102). Viel diskutiert wird auch der Effekt der ART auf den Knochen. Insbesondere Tenofovir hat einen ungünstigen Effekt auf

die Knochendichte. Ein Switch von einem TDF-haltigen Regime auf Dolutedrugs plus Rilpivirin hatte in SWORD 1&2 die Knochendichte nach 48 Wochen signifikant verbessert (McComsey G et al., TUPDB0205LB). Eine Alternative zum Switch ist die Gabe eines Bisphosphonates. Zolendronsäure (5 mg IV jährlich) hatte innerhalb von zwei Jahren zu einer stetigen und hochsignifikanten Zunahme der Knochendichte um 8% geführt. Der Switch von TDF weg erbrachte dagegen einen (nicht signifikanten) Zuwachs an Knochendichte von lediglich 3% und das auch nur in den ersten 12 Monaten (Abb. 6) (Hoy J et al., WEAB 0106LB).

Welche klinischen Folgen die Veränderung der Knochendichte haben, ist um-

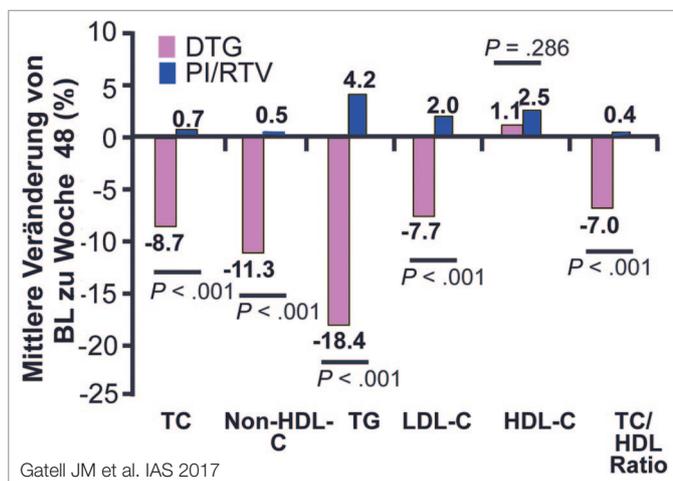


Abb. 5 NEAT 022. Switch von einem geboosterten Proteasehemmer auf Dolutedrugs bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Veränderung der Lipide

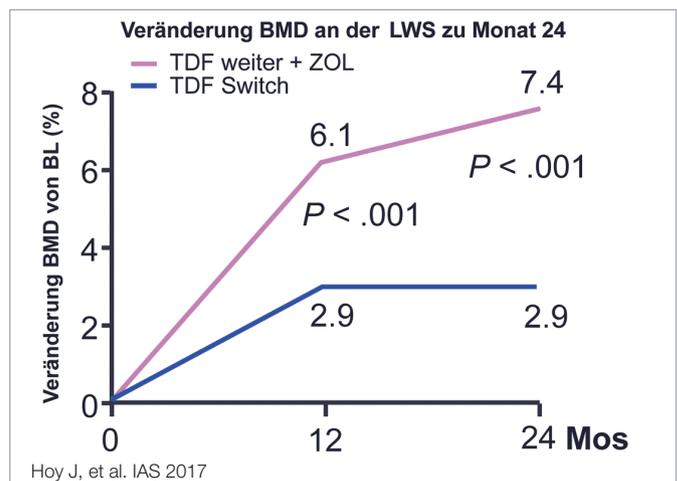


Abb. 6 Knochendichte nach 12 und 24 Monaten nach Gabe von Zolendronsäure versus Absetzen von TDF

stritten. Einige Kohortenstudien zeigen ein erhöhtes Frakturrisiko, andere wiederum nicht. Eine Auswertung der French HIV Hospital Database (n=62.000) ergab nach Korrektur anderer Risikofaktoren keinen Zusammenhang zwischen ART und osteoporotischen Frakturen (Costagliola D et al., WEAB0103).

HCV-KOINFEKTION: PROBLEM GELÖST

Die neue pangenotypische Kombination Glecaprevir/Pibrentasvir kann bei HIV/HCV-Koinfektion genauso eingesetzt werden wie bei HCV-Monoinfizierten. In EXPEDITION-2 (GT1-6) und ENDURANCE-1 (GT1) war die Verkürzung der Behandlung auf 8 Wochen bei therapie-naiven Patienten bzw. nur Sofosbuvir-Vorbehandelten erfolgreich (SVR 98%). Hier wurden in beiden Studien alle Patienten geheilt. Patienten mit Zirrhose wurden in EXPEDITION-2 12 Wochen ohne Ribavirin behandelt. Auch hier lag die SVR bei nahezu 100%. Nur ein virologisches Versagen wurde dokumentiert, nämlich bei einem Patienten mit Zirrhose und GT3 und einer schlechten Adhärenz (85%) (Abb. 7) (Rockstroh J et al., MOAB0303; Puoti M et al., TUPEB0384).

U=U

Undetectable=Untransmissible so lautet ein Slogan der Konferenz. Nach jahrelanger Diskussion kann man heute sagen: das ist wissenschaftlich nachgewiesen. Den letzten Baustein lieferte die Studie Opposites Attract, an der 343 serodiskordante schwule Paare teilnahmen. Während der 591 Paarjahre und bei 16.889 ungeschützten Sexakten wurde keine HIV-Infektion innerhalb der Partnerschaft beobachtet. Die HIV-Infektion der positiven Männer war gut behandelt. Nur bei 0,9% der sexuellen Kontakte lag sie über der Nachweisgrenze von 200 Kopien/ml (!). Sexuell übertragbare Erkran-

kung (STI) und Position beim Sex spielten keine Rolle. Rund 6% der Männer hatten bei Analverkehr eine STI (Bavinton BR, et al., TUAC0506LB).

PrEP BEI BEDARF

Eine neue Analyse der IPERGAY-Studie belegt, dass die PrEP auch funktioniert, wenn man weniger als 15 Tabletten im Monat einnimmt. Anlass der Analyse war die Kritik, dass die durchschnittliche Einnahme von 15 Tabletten TDF/FTC pro Monat (Analyse Gesamtpopulation) quasi eine tägliche PrEP ist. Aus diesem Grund wurden jetzt die Daten von 269 Männern (132 Personenjahre) ausgewertet, die weniger als 15 Tabletten/Monat einnahmen. Die Männer hatten pro Monat im Schnitt fünf ungeschützte sexuelle Kontakte und 10 Tabletten eingenommen. Es war zu keiner Ansteckung gekommen im Vergleich zu 6 HIV-Infektionen in der Placebo-Gruppe (Antoni G et al., TUAC0102). Welchen Effekt die PrEP auf die Rate an HIV-Neuinfektionen hat, wird demnächst in der französischen Studie PREVENIR untersucht. 3.000 Männer im Raum Paris sollen über drei Jahre unter Studienbedingungen PrEP erhalten (täglich oder bei Bedarf).

LANGZEIT-PrEP

Gleichzeitig läuft die Suche nach neuen PrEP-Optionen. Der Integrasehemmer Cabotegravir könnte eine solche sein. Laut der neuesten pharmakokinetischen Daten reicht die intramuskuläre Gabe von 600 mg alle 8 Wochen, um den errechneten protektiven Spiegel zu erreichen. Ob dieser dann zuverlässig vor einer HIV-Infektion schützt, muss erst noch nachgewiesen werden (Landovitz R et al., TUAC0106LB).

HEILUNG

Natürlich wurde auch auf dieser Konferenz über Heilung geredet. Der Fall eines

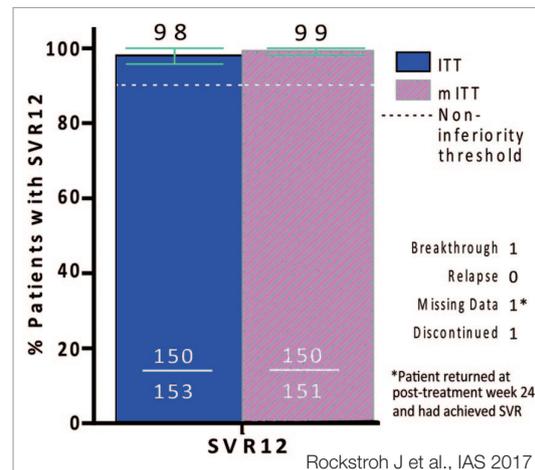


Abb. 7 EXPEDITION-2. Glecaprevir/Pibrentasvir bei HIV/HCV GT 1-6 über 8 bzw. 12 Wochen. SVR12

9-jährigen Mädchens ging durch die Presse. Als Neugeborene wurde sie im Rahmen der CHER-Studie ab dem zweiten Lebensmonat 40 Wochen lang mit Lopinavir/r plus ZDV/3TC behandelt. Seit Absetzen der Therapie ist HIV im Blut mittlerweile 8,5 Jahre nicht nachweisbar (Violari A et al., TuPDB0106). Das Mädchen ist das dritte HIV-infizierte Kind, das kurz nach der Geburt behandelt wurde und bei dem nach Absetzen der HIV-Therapie das Virus jahrelang nicht nachweisbar war. Das sogenannte „Mississippi-Baby“ wurde 18 Monate behandelt und war anschließend 27 Monate Virus-frei. Ein französisches Kind, das 5-7 Jahre behandelt wurde, ist mittlerweile 11 Jahre Virus-frei. Viel beachtet wurde auch der Fall eines Mannes, der nach der Gabe von breit neutralisierenden Antikörpern (VCR01) 10 Monate lang in Remission ist. Der Patient ist einer von 18 Patienten, die die ART während der akuten HIV-Infektion begannen und stabil supprimiert waren, als sie zusätzlich über 6 Monate alle 3 Wochen eine Infusion VRC01 erhielten. Nach Absetzen des Antikörpers kam es bei allen innerhalb von 26 Tagen zum Rebound – mit Ausnahme des einen erwähnten Patienten (Crowell T et al., 5527).

Dr. Ramona Pauli, München