

CROI 2018, 4.-7. MÄRZ 2018, BOSTON

Kleine Schritte vorwärts



Bei dieser CROI fehlten einige Bestandteile, die Kongresse spannend machen: relevante klinische Studien, neue Substanzen, bahnbrechende Fortschritte. Selbst auf die üblichen politischen Botschaften wurde verzichtet. Dennoch gab es in vielen Bereichen durchaus interessante neue Erkenntnisse.

Anders als auf der CROI 2017 war auf der diesjährigen CROI nicht viel zu neuen Substanzen zu hören. Zum NNRTI Doravirin wurden 48-Wochen-Daten der Studie DRIVE-AHEAD vorgestellt, in der Doravirin/3TC/TDF und EFV/FTC/TDF gleichermaßen gut wirksam waren (Orkin C et al., #491). MK-8591 ist ein Nukleosid Reverse Transkriptase Translokation Inhibitor (NRTTI) mit mehreren Wirkansätzen. Die Halbwertszeit des aktiven Metaboliten liegt bei 78-128 Stunden und das Medikament kann oral einmal wöchentlich gegeben werden. In

Politische Korrektheit optimiert

Nicht nur die diesjährige Verleihung der Oscars, die während der CROI stattfand, war eine Meisterleistung der politischen Korrektheit. Auch die CROI, die Leistungsshow der amerikanischen Wissenschaftsindustrie, ist dem Ideal der politischen Korrektheit etwas näher gekommen. Mehr als die Hälfte der über 1.000 präsentierten Arbeiten wurden von Frauen verfasst. Als Chairperson (Chairman war einmal...) saß mindestens eine Frau auf dem Podium und auf die Ausgewogenheit der Hautfarben wurde auch geachtet. Lediglich die Angabe der ethnischen Herkunft der nordamerikanischen Autor_innen fehlt noch, aber vielleicht wird das ja im nächsten Jahr nachgeholt. Die Herkunft der Autor_innen ist jedenfalls bekannt: 65% kommen aus Nordamerika, 20% aus Europa, 10% aus Afrika und der Rest verteilt sich auf Asien, Australien, Latein- und Südamerika. Angaben zu Hautfarbe und Geschlecht fehlen leider allerdings auch hier.

einer Dosisfindungsstudie reichten 0,25 mg (!) MK-8591, um die HIV-Replikation ausreichend zu supprimieren. Den steady state erreicht die langwirksame Substanz nach 28 Tagen (Matthews RP et al., #22). Eine Phase-2-Studie (DRIVE-2SIMPLIFY), in der MK-8591 mit dem NNRTI Doravirin und 3TC kombiniert wird, läuft bereits. Darüber hinaus wird MK-8591 auch für die PrEP entwickelt. Im Rektal- bzw. Vaginalgewebe scheint die Substanz ausreichende Konzentrationen zu erreichen und im Tierversuch waren alle Tiere vor einer SIV-Infektion geschützt (Markowitz M et al., #89LB).

TREND LONG ACTING

Der Trend geht zu Long Acting. Wenn die Substanz per se keine lange Halbwertszeit hat, wird diese durch spezielle pharmakokinetische Aufbereitung verlängert. Die Vorreiter sind hier Cabotegravir und Rilpivirin, die intramuskulär alle 4-8 Wochen gespritzt werden. Entsprechende Studien laufen, relevante neue Daten dazu wurden auf der CROI nicht vorgestellt. Dafür gab es eine Poster Session zu „Neuen Formulierungen“. Nanopartikel-Formulierungen (SND), die Bioverfügbarkeit verbessern und damit notwendige Dosis reduzieren, sind in Arbeit bei Darunavir (Box HJ et al., #480) und Maraviroc (McGowan I et al., #481). Einige der neuen Zubereitungen sollen dann zur i.m.-Injektion weiter entwickelt werden (FTC: Tatham LM et al., #482; Maraviroc: Owen A et al., #484), andere wiederum für die intradermale Gabe (Cabotegravir, Rilpivirin: Rajoli AK

et al., #485). Erforscht werden zudem das einmal wöchentliche STR DTG/CAB/RPV (Craig ML et al., #479), ein TAF-Implant (Gatto G et al., #486) und die subkutane Fixkombination LPV/r/TFV/3TC (McConnchie L et al., #488).

SWITCH-STUDIEN

Switch-Studien sind notwendig, aber wenig aufregend. So auch diesmal. In EMERALD wurden supprimierte Patienten von einem geboosterten Proteasehemmer plus TDF/FTC auf die Fixkombination DRV/c/FTC/TAF umgestellt oder es wurde nur der Backbone auf FTC/TAF gewechselt. Die virologische Wirksamkeit und Verträglichkeit nach 48 Wochen waren vergleichbar gut (Eron JJ et al., #502). Die inzwischen obligate Analyse der Effektivität abhängig von Geschlecht, Alter und Ethnie zeigte ebenfalls eine gute Wirksamkeit von DRV/c/FTC/TAF (Huhn GD et al., #499). Eine Analyse der Studie AMBER, in der therapie-naive Patienten mit DRV/c/FTC/TAF behandelt wurden, zeigte ein gleichermaßen gutes Ansprechen unabhängig von Alter, Geschlecht und Rasse (Rashbaum B et al., #492).

Der Switch von Dolutegravir/ABC/3TC auf die neue Fixkombination Bictegravir/FTC/TAF bei supprimierten Patienten zeigte eine vergleichbare virologische Wirksamkeit. Das neue STR war jedoch im Vergleich zu DOL/ABC/3TC etwas besser verträglich (weniger ZNS- und GI-Nebenwirkungen), führte zu einem Abfall der Triglyceride sowie einer besseren eGFR, was allerdings keine Relevanz

für die Nierenfunktion hat (Molina JM et al., #22). Bei supprimierten Frauen, die von EVG/c/F/TAF bzw. TDF oder von ATV/r plus F/TAF auf das neue STR umgestellt wurde, waren alle Regime ebenfalls gleich gut (Kityo C et al., #500) (Abb. 1).

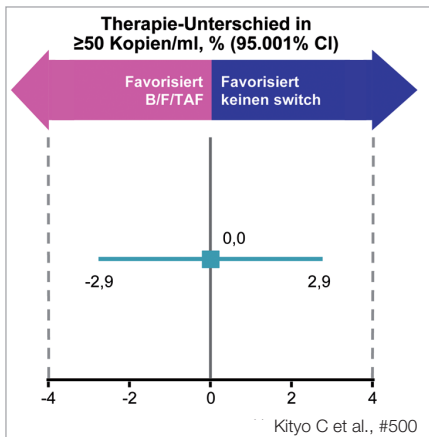


Abb. 1 Switch von Dolutegravir/ABC/3TC auf Bictegravir/F/TAF bei supprimierten Frauen. 48 Wochen

STR BEI DIALYSE

Gute Nachricht für Dialyse-Patienten: Das STR EVG/c/FTC/TAF kann ohne Dosisreduktion eingesetzt werden. Das ergab eine kleine Switch-Studie an 55 supprimierten HIV-Patienten (82% Schwarze), die länger als 6 Monate an der Dialyse waren. Die virologische Wirksamkeit war gut, es gab kein Therapieversagen. Die AUC von Emtricitabin und des TAF-Metaboliten waren erwartungsgemäß höher als bei Nierengesunden, dennoch gab es kein relevantes Problem mit der Verträglichkeit oder Sicherheit (Eron JJ et al., #732).

DUALE REGIME

Über den neuen Ansatz der dualen ART wurde auf dieser CROI nicht gesprochen, was angesichts der kürzlichen Zulassung der Fixkombination Dolutegravir/Rilpivirin in den USA erstaunlich ist. Lediglich drei Poster gab es zu dem Thema. In der ANDES-Studie, in der 145 therapie-naive Patienten mit DRV/r plus TDF/

3TC oder plus 3TC allein behandelt werden, waren 94% vs 93% nach 48 Wochen komplett supprimiert (Figuroa MI et al., #489). In der OPERA-Kohorte wurde der Switch auf zwei oder drei Substanzen bei Patienten mit Therapieversagen ausgewertet, wobei beides gleich gut funktionierte (Pierone G et al., #510). Deutlich interessanter war eine italienische Arbeit zur Frage, welche Bedeutung eine archivierte M184V bei der dualen Therapie (PI/r+3TC oder DTG+3TC) hat. Die retrospektive Analyse ergab keine erhöhte Rate an virologischem Versagen, allerdings waren Blips häufiger (13% vs. 5%) (Abb. 2). Die Beobachtungszeit von rund einem Jahr ist allerdings noch zu kurz, um hier endgültige Schlüsse zu ziehen (Gagliardini R et al., #498).

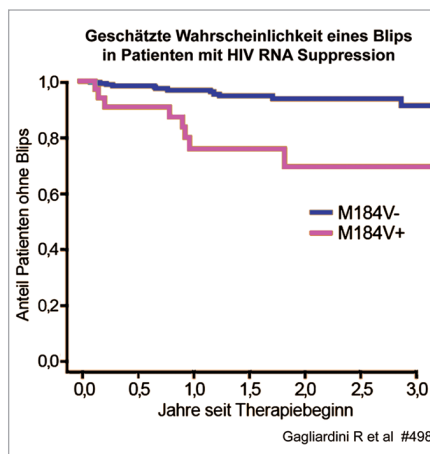


Abb. 2 Risiko von Blips unter PT/r+3TC oder DTG+3TC höher bei archivierter M184V

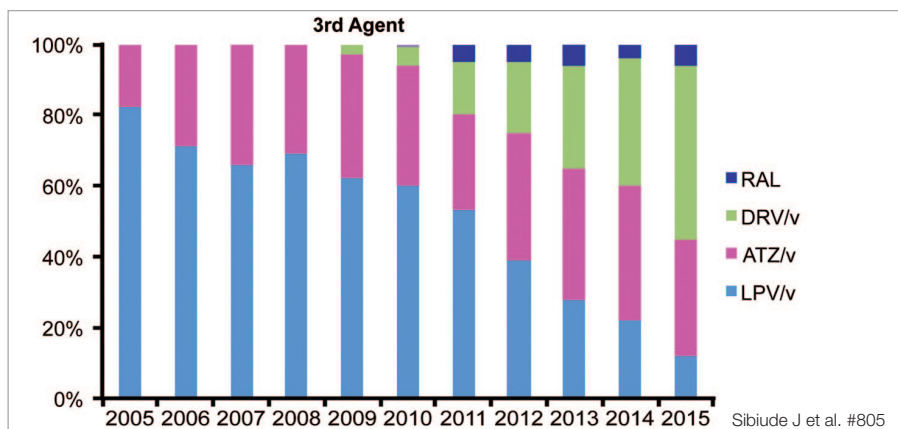


Abb. 3 ART in der Schwangerschaft

SCHWANGERSCHAFT

Die Neuerungen in der ART kommen auch bei Schwangeren an, wenn auch mit etwas Verzögerung. In der französischen Perinataalkohorte (n=3.522) wurden im Lauf der Jahre immer weniger Patienten mit den „Klassikern“ LPV/r oder ATV/r und immer mehr mit DRV/r oder RAL jeweils plus 2NRTI behandelt. Das INSTI und der Proteasehemmer waren dabei genauso sicher wie die älteren Substanzen (Sibiude J et al., #805) (Abb. 3). Dolutegravir im dritten Trimester der Schwangerschaft hatte in einer kleinen afrikanischen Studie einen guten Effekt; der Spiegel scheint ausreichend zu sein (Waite C et al., #807).

INSTI UND IRIS

Die REALITY-Studie räumt mit der Vorstellung auf, dass die schnelle Viruslastsenkung durch INSTI das IRIS-Risiko erhöht. In der Studie wurden 1.800 afrikanische Patienten mit schwerem Immundefekt (CD4 im Mittel 36/ μ l; VL 300.000 Kopien/ml) mit einer konventionellen NNRTI-basierten ART (90% Efavirenz) mit/ohne zusätzlich 12 Wochen Raltegravir behandelt. Die initiale Intensivierung mit dem Integrasehemmer führte erwartungsgemäß zu einem signifikant schnelleren Abfall der Viruslast, hatte aber keinen auf die Mortalität, auf WHO 3/4- oder auf IRIS-Ereignisse.

Alle 3 Abbildungen: © daghä

Ein IRIS wurde bei 10% der Patienten beobachtet, war allerdings in der Raltegravir-Gruppe nicht häufiger. Den größten Einfluss auf die Prognose der Patienten hatte eine „Mega-Prophylaxe“ mit Cotrim plus 12 Wochen IHN plus Fluconazol plus 5 Tage Azithromycin plus eine Dosis Abendazol (Gibb D et al., #23).

WAS GEHT MIT RIFAMPICIN?

Rifampicin ist ein starker Induktor des P450-Enzymsystems und hat daher viele Interaktionen. Nicht kombiniert werden können den neuen Daten zufolge Cabotegravir sowie Rilpivirin (weder oral noch im) und Bictegravir (auch nicht die doppelte Dosis) (Rajoli RK et al., #458; Custodio JM et al., #34). Keine klinisch relevante Interaktionen haben dagegen Dolutegravir BID (!), TAF (off label) sowie Efavirenz 400 mg (Cerrone M et al., #28LB; Dooley K et al., #33; Cerrone M et al., #457).

KNOCHEN UND ZNS

Nach ART-Beginn nimmt die Knochendichte ein Jahr lang ab. Wie geht es dann weiter? START liefert hierzu als randomisierte Studie mit einer Beobachtungszeit von 5 Jahren valide Daten. Nach dem ersten Jahr kam es zu keiner weiteren

relevanten Abnahme der Knochendichte (Carr A et al., #722).

Die Studie der Arbeitsgruppe um Christian Hoffmann, Hamburg, zu den zentralnervösen Nebenwirkungen von Dolutegravir war eine der Attraktionen der Posterausstellung. Bereits früher hatte Hoffmann auf die höhere Rate solcher Nebenwirkungen im Praxis-Alltag als in klinischen Studien hingewiesen. In seiner Analyse (n=861) hatten 6% der Patienten Dolutegravir wegen ZNS-Nebenwirkungen abgesetzt. Prädiktoren waren höheres Alter und weibliches Geschlecht, nicht ein höherer Dolutegravir-Spiegel im Blut (Abb. 4) (Hoffmann C et al., #424).

ABACAVIR IM KREUZFEUER

Vor 10 Jahren wurde von der DAD-Arbeitsgruppe erstmals ein erhöhtes Herzinfarktisiko unter Abacavir beschrieben. Seither gab es zahlreiche Arbeiten zu diesem Thema mit widersprüchlichen Ergebnissen. Eine große Meta-Analyse der FDA von klinischen Studien zeigte keinen Einfluss auf die Herzinfarkt-Rate. Jetzt gab es mehrere Studien, die auf einen negativen Einfluss von Abacavir deuten. So war in der Schweizer Kohorte Abacavir als einziges antiretrovirales Medikament mit nicht

verkalkten Plaques assoziiert. Umstritten und unklar ist auch, auf welche Weise Abacavir das kardiovaskuläre Geschehen beeinflussen könnte. Die Arbeitsgruppe um Patrik Mallon, Dublin, hatte bereits früher einen Einfluss von Abacavir auf die Thrombozytenfunktion beschrieben. Jetzt legte der Ire nach. In der Gilead-Studie GS-117 wurden 61 supprimierte Patienten entweder mit ABC/3TC weiterbehandelt oder auf F/TAF umgestellt. Die dritte Substanz blieb jeweils unverändert. Nach dem Switch auf TAF waren die Thrombozytenfunktion und die Plättchenaggregations-Reaktivität besser. Die Autoren schließen daraus, dass Abacavir die Neigung zur Thrombozytenaggregation erhöht (Mallon P et al., #80 und #677LB).

PrEP: NICHT-HIGHS AND LOWS

Die HIV-Epidemie ist in den Griff zu kriegen und zwar durch die Kombination von Testung, Behandlung, PrEP und PEP. Montreal und San Fransisco machen es vor: In Montreal sind die HIV-Neudiagnosen in den letzten 4-5 Jahren um 56% (Abb. 5), in San Fransisco um 51% zurück gegangen. In den USA ist PrEP schon seit 2012 erhältlich. Die Medikation wird dort mittlerweile von

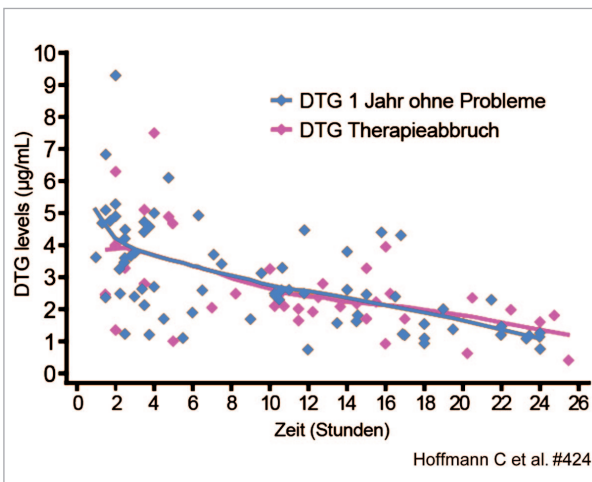


Abb. 4 Hoher Dolutegravir-Spiegel im Blut korreliert nicht mit ZNS-Nebenwirkungen

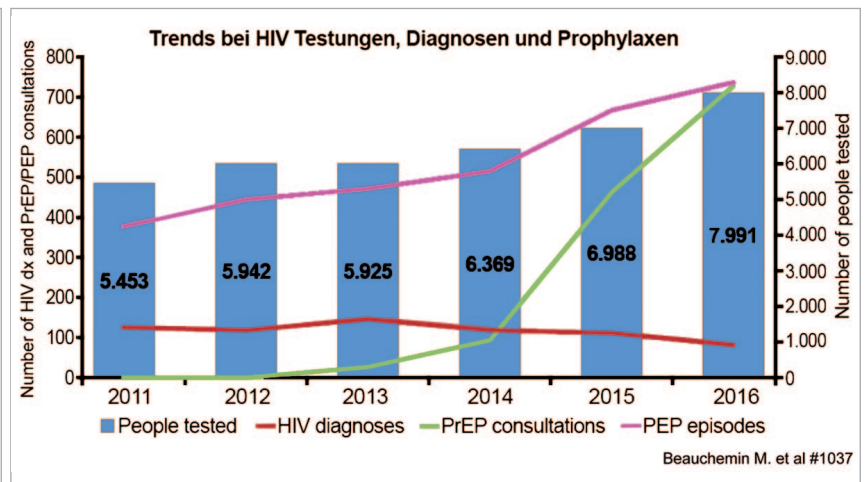


Abb. 5 Fast Track City Montreal. Rückgang der HIV-Neudiagnosen von 2011 bis 2016 um 56%

einigen Krankenkassen und Projekten finanziert. Die Zahl der „PrEP-User“ stieg daher von 8.800 im Jahr 2012 auf über 77.000 MSM 2016. Das ist jedoch nur ein Bruchteil, nämlich gerade mal 8% der potentiellen Kandidaten (Siegler AJ et al., #1022LB).

Ein PrEP-Versagen, also eine HIV-Infektion trotz PrEP, wurde bislang nur in drei Fällen beobachtet. Zwei Patienten (Toronto und New York) infizierten sich mit einem resistenten Virus, in einem Fall (Amsterdam) war HIV nicht resistent. Jetzt wurde ein neuer Fall beschrieben. Der 34-jährige Amerikaner begann mit PrEP im Februar 2016. Im März 2017 wurde bei Verdacht auf Grippe eine Untersuchung auf Influenza durchgeführt, nicht jedoch ein HIV-Test. Im April 2017 wurde dann die HIV-Infektion diagnostiziert. Die Viruslast lag zu diesem Zeitpunkt bei 27.000 Kopien/ml, im Resistenztest fand sich neben K103N noch K65R und M184V. Die Autoren gehen davon aus, dass der Mann von einem Virus nur mit K103N infiziert wurde und die beiden NRTI-RAMS erst durch die PrEP entstanden sind (Thaden JT et al. #1041).

Eine wichtige Frage ist somit: Wie häufig sind PrEP-resistente Viren? Eine Arbeitsgruppe in Seattle wertete ihre Resistenz-Datenbank (n=3.800) aus und verfolgte aktiv die 60 virämischen Personen mit einer Resistenz gegen TDF/FTC. Das Ergebnis: Eine Infektion mit einer relevanten TDF/FTC-Resistenz ist ein extrem seltenes Ereignis (<1 Fall pro 2 Jahren) (Buskin SE et al. #1042).

ADHÄRENZ IM HAAR

Wichtig bei Verdacht auf PrEP-Versagen ist die Frage: Wurde das Medikament regelmäßig eingenommen. Hier kann eine Haarprobe weiter helfen. In ACTG5257 (ATV/r vs DRV/r vs RAL plus jeweils 2 NRTI) korrelierte die Medikamenten-

konzentration im Haar sehr gut mit dem Ansprechen auf die Therapie (Ghandi M et al., #24). Die Konzentration im Haar gibt somit zuverlässig Auskunft über die Adhärenz. Wie lange man zurück prüfen kann, hängt von der Haarlänge ab: 1 cm pro Monat.

DOLUTEGRAVIR-RESISTENZ

Dolutegravir hat eine hohe Resistenzschwelle, doch HIV kann in seltenen Fällen auch diese überwinden. Die Mutationen G140S und Q148H sind bereits gut bekannt. In einem Fall wurde jetzt als zusätzliche Mutation T97A beschrieben, die eine ausgeprägte Resistenz vermittelte (>10facher Anstieg der DTG IC₅₀) (Kuriakose SS et al., #543).

Des Weiteren wurde unter Dolutegravir-Monotherapie erstmals eine mittelgradige Resistenz durch die Mutation S230R beobachtet (Pham HAT et al., #548). Offenbar kann INSTI-Resistenz auch ohne Mutation im Integrasegen entstehen. Eine solche Resistenz gegen Dolutegravir wurde in vitro von nicht integrierter HIV-DNA vermittelt (Malet I et al., #544).

HEPATITIS C

Die akute Hepatitis C bei HIV-Infizierten heilt nur selten spontan aus, nämlich nur bei 12% der Patienten (Boesecke C et al., #129). Die Behandlung mit DAA ist hoch effektiv. Acht Wochen Grazoprevir/Elbasvir führten bei 62/63 Patienten mit GT1/4 zum Erfolg. Nur in einem Fall kam es zum Relaps. Drei der HIV-positiven MSM hatten sich jedoch bereits 12 Wochen nach Therapieende wieder infiziert (Boerekamps A et al., #128). Ein ähnliches Bild zeigt die deutsche GECCO-Kohorte (Ingiliz P et al., #612) (Abb. 6). Ohne frühzeitige Behandlung kommt man somit dem Ziel einer Elimination von HCV nicht näher. Wie es funktionieren kann, haben die Schweizer vorgemacht. In der Schweizer HIV-

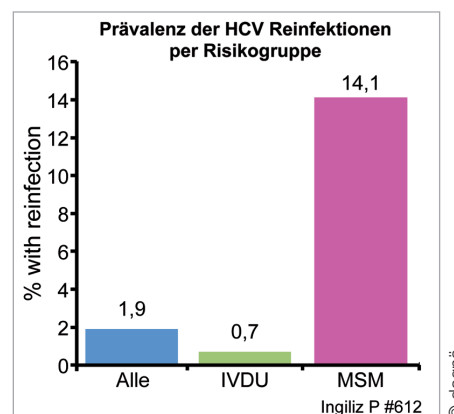
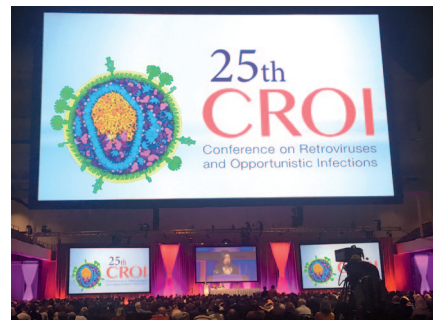


Abb. 6 Deutsche Kohorte GECCO: MSM haben höchstes HCV Reinfektionsrisiko

Kohorte wurden alle HIV-Patienten auf HCV gescreent und dann sofort behandelt. Schon beim erneuten Screening zwei Jahre später war die HCV-Prävalenz von 4,8% auf 0,8% (30 vs 16 akute/145 vs 12 chronische HCV-Infektionen) gesunken. Die beim zweiten Screening noch/erneut HCV-positiven Männer wurden ebenfalls behandelt. Durch die zwei Behandlungswellen, die auch Patienten mit akuter Hepatitis C einschlossen, konnten die Schweizer akute HCV-Infektionen um 49% und chronische Infektionen um 92% senken (Braun DL et al., #81LB). Die Schweizer Bemühungen werden aber vermutlich allein nicht ausreichen, denn ein Drittel der HCV-Infektionen bei der HIV-positiven MSM stammen phylogenetischen Analysen zufolge aus dem Ausland, 40% aus England und 25% aus Deutschland (Salazar-Vizcaya L et al., #130).

Dr. Ramona Pauli, München



Dank gilt der dagnä für die Abbildungen, die aus dem CROI-Webinar stammen. Die Abbildungen sind für Mitglieder auf der dagnä-Webseite abrufbar.