

10. IAS Conference on HIV Science, 21.-24. Juli 2019, Mexico City

Duale Therapie auf der Erfolgsspur



Klinische Highlights der Tagung waren die duale Therapie (stabil über 96 Wochen), die Gewichtszunahme (unter Dolutegravir sowie unter TAF), die PrEP (weltweit angekommen) sowie neue Substanzen (ja, es geht weiter!).

Die zweijährliche Tagung der Internationalen Aids Gesellschaft fand nach 11 Jahren wieder in Mexico City statt. Damals war die Konferenz noch „politisch aktiv“. Es wurde gegen die Diskriminierung von MSM und (in Mexiko erfolgreich) für die Legalisierung der gleich-geschlechtlichen Ehe gekämpft. Diese Konferenz kam ohne politisches Motto und Agenda aus. Es wurde zwar über die rückläufigen internationalen Ressourcen geklagt, doch die mittlerweile niedrigen Medikamentenpreise und aufgebauten Versorgungsstrukturen könnten es auch afrikanischen Ländern möglich machen, Probleme selbst anzugehen und zu lösen. Forderungen, wie die ART-Adhärenz in Afrika durch eine bessere Effizienz der Krankenversorgung zu steigern (Patienten verbringen oft einen ganzen Tag im Krankenhaus), richten sich an nationale Gesundheitssysteme.

2DR ALS FIRSTLINE

In der Latebreaker-Session am letzten Tag wurden die Highlights der Konferenz

präsentiert. Die duale Therapie mit Dolutegravir/3TC hat sich über 96 Wochen als stabil erwiesen. In GEMINI 1 und 2 (n=1.433, 20% VL >100.000 K/ml, 15% Frauen) waren Dolutegravir/3TC und die Tripletherapie Dolutegravir + F/TDF in der Firstline nach 48 und nach 96 Wochen gleich gut wirksam, wobei hochvirämische Patienten genauso gut ansprechen (Abb. 1). Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt (Cave kleine Patientenzahl!) hatten in der FDA-Snapshot Analyse seltener angesprochen. In der TRDF-Analyse (nur Abbrüche wegen Versagen, Medikamenten-Nebenwirkungen oder Protokoll-definiert) waren beide Regime gleich gut. Ein virologisches Versagen war in beiden Gruppen gleichermaßen sehr selten. Resistenzen wurden nicht beobachtet (Abb. 1). Im Hinblick auf die Verträglichkeit schnitt das duale Regime etwas besser ab (20% vs. 25%). Wegen neuropsychiatrischen Nebenwirkungen und Nierenproblemen brachen jeweils 1% der Teilnehmer die Studie ab (Cahn P et al., WEAB0404LB).

NEU: ISLATRAVIR + DORAVIRIN

Islatravir, der erste NRTTI (Nukleosidische Reverse Transkriptase Translokationsinhibitor) ist hochpotent, wirksam gegen NRTI-resistente Stämme und hat eine sehr lange Halbwertszeit. In einer Dosisfindungsstudie wurde Islatravir (0,25 mg, 0,75 mg und 2,25 mg) zunächst 24 Wochen mit Doravirin plus 3TC gegeben und wenn die Patienten unter der Nachweisgrenze waren, dual mit Islatravir/Doravirin weiterbehandelt. Rund 90% der Behandelten konnten in den dualen Arm wechseln. Nach 48 Wochen waren 77%-90% der Patienten supprimiert. Die übrigen hatten eine low level Virämie zwischen 50 und 80 Kopien/ml (Molina JM et al., WEAB0402LB). In der richtigen Dosierung könnte Islatravir/Doravirin somit eine weitere duale Therapieoption werden.

Switch auf 2DR

Auch in der Switch-Situation hat sich Dolutegravir/3TC bewährt. In TANGO wurden unter einem TAF-haltigen First-

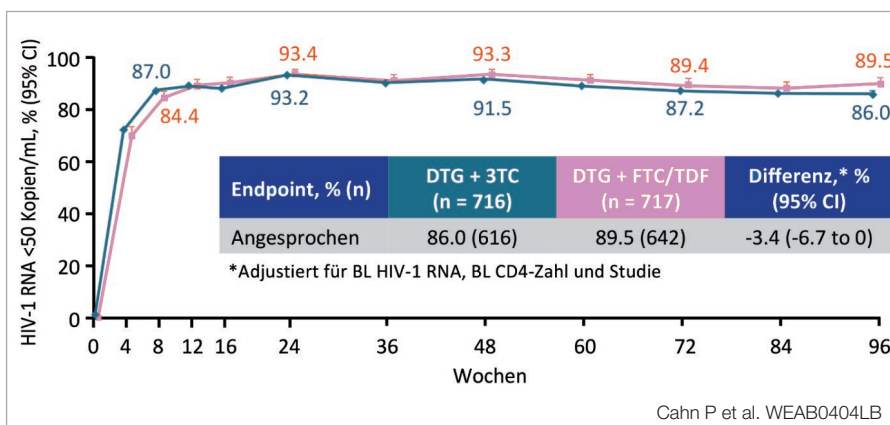


Abb. 1 GEMINI-1 und -2: Virologisches Ansprechen zu Woche 96

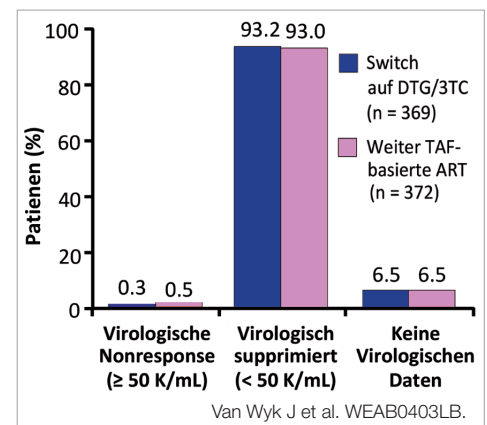


Abb. 2 TANGO: Virologisches Ansprechen zu Woche 48 (FDA Snapshot, ITT-E)

line Regime supprimierte Patienten entweder weiterbehandelt oder auf Dolutegravir/3TC umgestellt. 66% waren Elvitegravir/c/F/TAF, 12% Rilpivirin/F/TAF und 7% geboostertes Darunavir/F/TAF eingestellt. Jeweils ein Patient hatte in der retrospektiven Analyse der provialen DNA eine M184V/I.

48 Wochen nach dem Switch blieben gleich viele Patienten weiterhin supprimiert (Abb. 2). Nur ein Patient im Tripletherapie-Arm hatte ein virologisches Versagen.

Es wurde keine einzige Resistenz dokumentiert. Nebenwirkung waren erwartungsgemäß unter Dolutegravir (5% vs. 1%) häufiger, die anderen Patienten hatten ihre Medikation ja schon mindestens sechs Monate eingenommen.

In beiden Gruppen kam es zu einer Gewichtszunahme im Schnitt von +0,8 kg. Die Gewichtszunahme wurde als Medikations-assoziierte Nebenwirkung bei 1% der Patienten unter dualer Therapie und bei 2% unter Tripletherapie dokumentiert. Angst und Schlafstörungen traten bei 1% unter Dolutegravir/3TC auf (Van Wyk J et al., WEAB0403LB).

SWITCH AUF BIC/F/TAF

Der Wechsel auf die Tripletherapie BIC/F/TAF funktioniert auch bei vorbestehenden Resistenzmutationen. In einer Switch-Studie, in der von Dolutegravir plus F/TAF auf das Biktegravir-STR umgestellt wurden, hatten 42% der Patienten mit PI-Resistenz und 35% derer mit einer NNRTI-Resistenz hatten eine M184V/I. Diese Patienten sowie Patienten mit einer K65R oder >3TAMs bzw. anderen NRTI-Mutationen hatten keine virologischen Probleme beim Switch. Drei Patienten im DTG+F/TAF-Arm hatten einen virologischen Rebound ohne Resistenzentwicklung (Abb. 3). Im Hinblick auf die Verträglichkeit gab es keine relevanten Unterschiede (Sax P et al., MOAB0105).

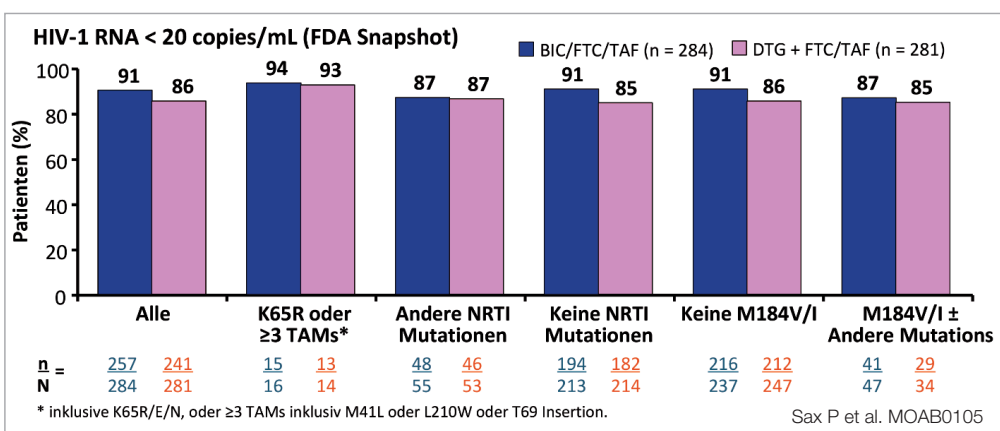


Abb. 3 Studie 380-4030: Sensitivitätsanalyse für Low-Level Virämie

Genauso erfolgreich war der Switch auf BIC/F/TAF auch in einer Studie, an der nur Frauen teilnahmen. Das neue STR war zudem gut verträglich und es wurde keine Resistenz beobachtet. Daten zum Gewichtsverlauf fehlen leider (Kityo C et al., MOAB0106).

VORTEIL VON DUALER THERAPIE?

Angesichts der vergleichbaren virologischen Wirksamkeit des 2D-Regimes – zumindest bei Patienten ohne einschränkende Resistenzmutation – stellt sich die Frage, wo der Vorteil des Verzichts auf TDF oder TAF im backbone liegt? Pedro Cahn, der die GEMINI-Studie präsentierte, blieb die Antwort schuldig. Das könne man jetzt noch nicht sicher sagen. Die Veränderungen der Laborparameter zu Lipiden, Niere und Knochen waren gering ausgeprägt und zumindest in TANGO teilweise auf das Wegfallen von Cobicistat zurückzuführen.

DOLUTEGRAVIR BEI FRAUEN

Die WHO hat ihre Leitlinien schon angepasst: Dolutegravir wird wieder auch für Frauen empfohlen, die schwanger werden können. Das in der Tsepamo-Studie gefundene erhöhte Risiko von Neuralrohrdefekten bei Kindern von Frauen, die Dolutegravir während der Konzeption eingenommen hatten, hat durch die höhere Fallzahl zwar nicht

„normalisiert“, ist jedoch nach den neuen Berechnungen deutlich geringer. Das Risiko eines Neuralrohrdefektes bei Einnahme von Dolutegravir bei der Empfängnis beträgt 3 pro 1.000 Geburten im Vergleich zu jeder ART 1 pro 1.000 Geburten (Zash R et al., MOAX0105LB). In anderen Ländern wurde kein erhöhtes Risiko beobachtet. In Brasilien beispielsweise trat seit Mai 2018 bei Kindern von 382 Frauen, die während der Konzeption Dolutegravir einnahmen, ebenso wie bei 247 Frauen unter Raltegravir kein einziger Neuralrohrdefekt auf (Pereira G et al., MOAX0104LB). Möglicherweise spielt die fehlende Folsäure-Substitution in Afrika auch eine Rolle.

GEWICHTSZUNAHME

Die Hinweise, dass bestimmte antivirale Substanzen eine Gewichtszunahme verursachen können, verdichten sich. Erstmals gibt es auch valide Daten aus einer kontrollierten Studie. In der afrikanischen Studie ADVANCE (n=1.053) wurden drei Regime verglichen: Dolutegravir+F/TDF vs. Dolutegravir+F/TAF vs. Efavirenz/F/TDF. 60% der Studienteilnehmer waren Frauen, die CD4-Zahl lag bei 350/µl und 19% waren hochvirämisch. Die Hälfte der Teilnehmer war normalgewichtig (BMI 18,5-25 kg/m²), 27% waren übergewichtig und 10% adipös.

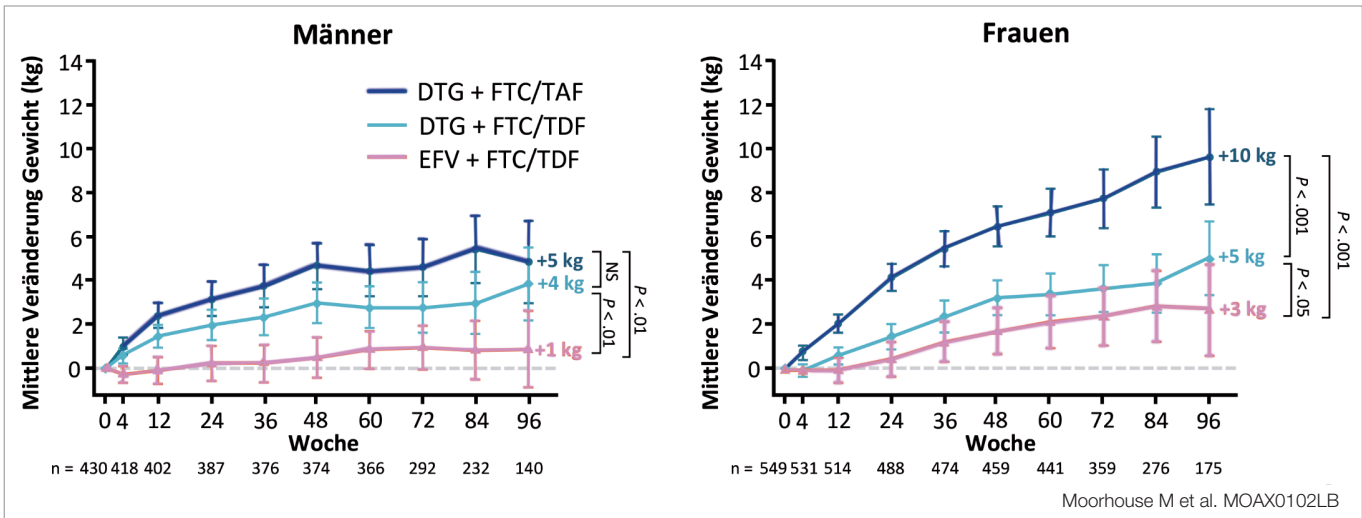


Abb. 4 ADVANCE: Mittlere Veränderung des Gewichts im Verlauf von 96 Wochen

FRAUEN NEHMEN MEHR ZU

Im Lauf der Behandlung nahmen die Patienten zu. Nach 96 Wochen wogen sie unter Efavirenz+F/TDF +2 kg, unter Dolutegravir+F/TDF +5 kg und unter Dolutegravir+F/TAF +8 kg mehr. Bei den Frauen stieg das Gewicht über die zwei Jahre kontinuierlich an, während sich bei den Männern ein Plateau abzeichnen scheint (Abb. 4). Dexa-Scans zeigten kein besonderes Muster der Fettverteilung und die Blutfette keine Veränderung. Die afrikanischen Frauen und Männer hatten kein Problem mit der Gewichtszunahme. Für sie bedeutet mehr Gewicht mehr Gesundheit. In Deutschland wird das vermutlich nicht so gesehen (Moorhouse M et al., MOAX0102LB).

ZURÜCK IN DIE ZUKUNFT?

Das Thema Therapiepausen wurde eigentlich schon vor 20 Jahren zu den Akten gelegt. Französische Forscher haben es wieder ausgegraben und in der Studie QAUTOUR in einem Switch-Setting geprüft. Das Schema vier Tage Therapie – Freitag, Samstag, Sonntag Pause – war der kontinuierlichen Tabletteneinnahme zumindest über 24 Wochen nicht unterlegen. Die Strategie könnte Geld sparen, meinte der Autor. Ob es weitere Vorteile gibt, z.B.

weniger Nebenwirkungen (weniger Gewichtszunahme?), bleibt abzuwarten (Landmann R et al., WEAB0406LB).

PrEP WELTWEIT

Ein großes Thema der Konferenz war die PrEP als ein wichtiger Baustein auf dem Weg zum WHO-Ziel 90-90-90. Zahlreiche Studien wurden präsentiert, die Wege zur Implementierung der PrEP in Ressourcen-armen Ländern aufzeigen. In Lateinamerika wurde sogar über eine erfolgreiche „same day PrEP“ berichtet (Velo VG et al., TUAC0404LB). Mittlerweile ist die PrEP ja auch in Deutschland angekommen, die begleitende wissenschaftliche Studie wird in Deutschland allerdings erst nach der Einführung der PrEP als Kassenleistung starten.

PrEP HEUTE

Weltweiter Standard bei der PrEP ist derzeit F/TDF. In der DISCOVER-Studie, deren Ergebnisse auf der CROI vorgestellt wurde, war F/TAF dem „alten“ F/TDF im Hinblick auf die präventive Wirksamkeit nicht unterlegen, sprich gleichwertig (p=0,47). In einer neuen Analyse der TDF-Konzentration in peripheren Leukozyten zu Woche 4 waren die Spiegel in der TAF-Gruppe 6,3mal so hoch wie in

der TDF-Gruppe, lagen aber über der IC₉₀. Untersuchungen zur Konzentration im rektalen Gewebe liegen nicht vor (Spinner CD et al., TUAC0403LB).

PrEP MORGEN

Die Pipeline an neuen PrEP-Optionen ist gut gefüllt. Neben topisch wirksamen Mitteln wie Vaginalring (Beaten J et al., TUAC0203) Rektalgel usw., sind insbesondere die langwirksamen Substanzen von Interesse. Das INSTI Cabotegravir wird als intramuskuläre PrEP-Injektion entwickelt und das NRTTI Islatravir könnte als Implantat ein Jahr lang vor HIV schützen (Abb. 5) (Matthews RP et al., TUAC0401LB).

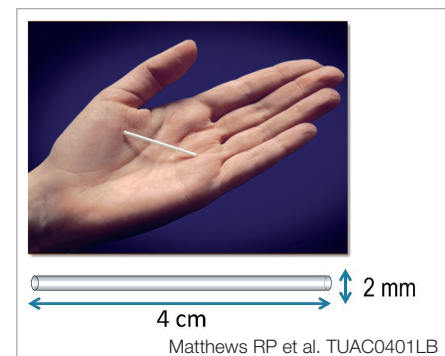


Abb. 5 So könnte das Islatravir-Implantat zur PrEP aussehen. Abgebildet ist hier Implanon® von MSD, das zur hormonellen Kontrazeption mit einem Applikator subkutan am Oberarm eingesetzt wird.

HEILUNG

Beim Thema Heilung wurde diesmal mehr Wert auf Wissenschaft als auf Medienwirksamkeit gelegt. Die Strategie „kick and kill“ mit dem Ziel Eradikation scheint zu den Akten gelegt. Man ist derzeit auf der Suche nach Wegen zur Langzeitremission. Hier kommen Immunmodulatoren ins Spiel. Der langwirksame breite Antikörper VRC07-523-LS und der erste TLR-7 Agonist Vesatolimod (GS-9620) von Gilead Sciences wurde erfolgreich bei HIV-Patienten getestet (Chen G et al., WEA0305LB; Riddler SA et al., WEA0304). VRC07-523 soll in einem nächsten Schritt in Kombina-

tion mit langwirksamen Cabotegravir eingesetzt werden. Forscher aus Hongkong berichteten über BiIA-SG, einen bispezifischen Antikörper, der HIV neutralisiert und auch als Attachment-Inhibitor fungiert, d.h. er könnte zur PrEP und zur Therapie eingesetzt werden können. Eine weitere Neuerung: Die „high tech“ Substanz IMMTAV verändert die Rezeptor-Proteine von T-Zellen so, dass die Zellen anstatt gegen verschiedene Viren spezifisch nur gegen HIV aktiv werden (Niu MY, Dorrell L HIV & HBV Cure Forum, 20. & 21. Juli 2019).

Dr. Ramona Pauli, München



Die nächste IAS-Konferenz wird in Berlin stattfinden. Den lokalen wissenschaftlichen Vorsitz wird Prof. Hendrik Streek, Essen, haben

Langzeithormon zur Kontrazeption kein Risiko

Anlass zur Erleichterung: Die Studie ECHO (Evidence for Contraceptive Options and HIV Outcomes) belegt, dass Langzeit-Hormone (DMPA-Injektion oder Levonorgestrel-Implantat) ebenso wie ein Kupfer-Intrauterinpressar zur Schwangerschaftsverhütung das Risiko einer HIV-Ansteckung nicht erhöhen. Anlass zur Besorgnis gibt eher die hohe HIV-Inzidenz der jungen Frauen in den vier afrikanischen Ländern Südafrika, Kenia, eSwati und Sambia. Sie betrug im Schnitt 4,5 pro 100 Frauenjahren, in einem Zentrum lag sie sogar bei 6,8 pro 100 Frauenjahren (Deese J et al., LBPEB16; Palanee-Phillips T et al. LBPEC23).

HCV-Reinfektion

EuroSIDA ist eine prospektive europäische Kohorte, an der 22.000 HIV-Patienten teilnehmen. 585 der Patienten haben eine erfolgreiche Hepatitis C-Therapie (20% DAA) durchlaufen. Insgesamt 13% infizierten sich erneut mit HCV, in Westeuropa waren es sogar 18%. Ein Drittel der Reinfektionen trat bei MSM auf, die Hälfte der Männer hatte Drogen gespritzt (Amele S et al. WEAB030).

RAL besser nicht bei TB

In Kombination mit einem Rifampicin-basierten Standardregime gegen Tuberkulose war Raltegravir 400 mg BID + TDF/3TC der antiretroviralen Therapie mit Efavirenz 600 mg OD + TDF/3TC unterlegen. Insbesondere hochvirämische Patienten sprachen schlechter an (VL <50 K/ml 58% vs. 64%) (De Castro et al., MOAB0101).

Fostemsavir zur Salvage

Fostemsavir ist der erste orale Attachment Inhibitor. Die aktive Form Temsavir bindet an gp120 und blockiert so das Andocken von HIV an die CD4-Zelle. In der Phase-3-Studie BRIGHT, in der Fostemsavir (2x 600 mg) in einer Salvage Situation geprüft wird, waren nach 96 Wochen immer noch mehr als die Hälfte der Patienten supprimiert (Lataillade JM et al. MOAB0102).