Zusammenfassung

XIX International AIDS Conference

Washington, DC

22.-27. Juli 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.

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
Back to the roots – Washington DC ... 3
USA-Grösster HIV-Sponsor weltweit! ... 3
Turning the tide together – ein mutiges Kongressmotto ... 3
Verbesserte wissenschaftliche Qualität ... 3
Was immer bleibt: Die Qual der Wahl ... 4
Morgendämmerung am Montag Morgen... ... 4
Ein konzertanter Aufruf zum gemeinsamen Kampf gegen AIDS ... 4
Kein AIDS Kongress ohne Toni Fauci ... 4
Probleme im eigenen Land ... 5
Hillary Clinten Rodham – was für eine Powerfrau! ... 5
Ohne politisches Engagement kein Erfolg ... 5
HIV Therapie – Neue Medikamente und neue Strategien ... 6
Neue Strategien: Vorhandenes Optimal einsetzen ... 6
St. Galler Therapie-Strategie ... 6
(Maintenance-) Strategien der Pharmaindustrie – Ein persönlicher Eindruck ... 6
Strategie Gilead: Die Single Pill Masche ... 6
Rilpivirine: der Ideale Sparingpartner für Truvada ... 7
Metananalyse findet keinen Vorteil für STR ... 7
Cobicistat: Dem „STR“-Prinzip treu bleiben ... 7
Elvitegravir: Die nächste Generation Integrase Hemmer vor der Tür ... 8
ViiV: Rettungsversuch für Maraviroc ... 8
Rettungsanker Ritonavir Boosting für Maintennace ... 8
...und auch GSK/ViiV entwickelt den Integrasehemmer ... 9
Und was machen die anderen (BMS, Janssen, MSD)? ... 9
BMS: Die Ruhe vor dem Sturm? ... 9
Janssen: Fokus auf Monotherapie ... 9
MSD: eher Zurückhaltung ... 9
Die Zukunft ist Rosa ... 9
Heilungsversuche – noch ein weiter Weg ... 9
HIV-cure: Roadmap ist gesetzt ... 9
Berlin-Patient – ist CCR5-deletion irrelevant? ... 10
Science fiction: Die Genomschere ... 10
Klinische Latebraker zur Tuberkulose ... 10
HIV Therapie bei Tuberkulose: ... 10
INH-Prophylaxe sinnvoll in TB-Endemiegebieten ... 11
Neues TB-Medikament in Sicht! ... 11
Neue Therapeutika – neue Ziele ... 11
Die Depotspritze – Therapie oder Prävention? ... 11
LEDGINS – ein neues Kleidungsstück oder HIV-Therapieprinzip? ... 12
Früher Therapiebeginn – Frühe Diagnose ... 12
Primoinfekt: Sofortige Therapie vermindert Aktivierungsstatus ... 12
PrEP, Hometest und andere einfache Rezepte ... 13
Hüte dich vor der Amerikanischen Euphorie ... 13
Zirkumzision – Einfache Lösung – schwierig zu überzeugen. ... 13
PrEP : Wenig Neues ... 14
Home-Tests. Nichts Neues ... 14
... und auch „Basic Science“ ... 14
Tiermodelle bestätigen die Microbial-Translocation Hypothese ... 14
Neuer Mechanismus für CD4-Zelltod vorgeschlagen ... 15
Schlussbemerkung ... 16

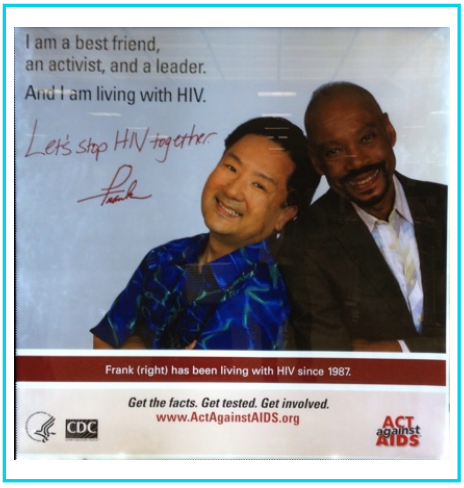
Einleitung

Back to the roots – Washington DC

Der allererste AIDS Kongress hat zwar 1985 im kleinen Kreis in Atlanta, am Sitz des CDC stattgefunden. Ein Jahr später in Paris – wo das HIV-Virus entdeckt wurde – und dann 1987 bereits in grösserem Rahmen in Washington DC. Von dort hat die Erfolgsgeschichte des Internationalen AIDS Kongresses die ganze Welt einbezogen. Bereits beim ersten Kongress – das HI-Virus war vor anderthalb Jahren entdeckt, ein Antikörper-Test gerade verfügbar - waren Forscher, Kliniker, Epidemiologen und insbesondere auch eine Gruppe von betroffenen Menschen aktiv am Kongressgeschehen vertreten. Fünf Jahre Später konnte der sechste Internationale Kongress in San Franzisco noch einmal in den USA durchgeführt werden. Doch dann kam das Aus! Mit der Einführung einer Einreisesperre für HIV-positive Menschen haben die USA unnötigerweise ein schlechtes Exempel statuiert und eine inakzeptable Diskriminierung eingeführt. Ein lesenswerter Rückblick auf die Geschichte dieser Einreisesperre findet sich im hervorragenden Blog von Michael Vinikoor, einem ID-Fellow aus Chapel Hill.

USA-Grösster HIV-Sponsor weltweit!

Heute, 22 Jahre später, kann der Kongress wieder in den USA stattfinden, weil nun diese Einreisesperre aufgehoben wurde. Leider mussten wir vernehmen, dass Personen, denen früher einmal wegen einer HIV-Infektion die Einreise verweigert wurde, auch dieses Mal nicht so einfach zu ihrem Visum kamen. Doch bei aller Kritik an der 20-jährigen Einreisesperre müssen wir den Amerikanern zu Gute halten, dass sie nach wie vor weltweit die weitaus grosszügigsten Spender sind. Ohne die staatlichen Forschungsmittel über das NIH und PepFar wären wir alle, auch die von HIV direkt betroffenen Menschen, nicht dort, wo wir jetzt sind. Private Amerikanische Spender, allen voran die Bill and Melinda Gates Foundation aber auch der US Staat leisten immense finanzielle Mittel zur Behandlung Millionen von Menschen in Entwicklungsländern. In seiner Ansprache vor dem AIDS Kongress sagt Bill Gates mit Recht: "*Americans can be justifiably proud of the tremendous moral leadership that the U.S. has taken in producing breakthrough innovations in the fight against HIV*."
Und uns ist allen bewusst, dass wir HIV nur besiegen können, wenn das Virus weltweit bekämpft werden kann. Washington DC hat seine über 22'000 Kongressteilnehmer aus 195(!) Ländern schon am Flughafen mit der geforderten anti-diskriminierenden Haltung begrüsst. Von Plakatwänden begrüssten uns die Gesichter zweier Menschen, einer HIV-positiv, mit klarer Botschaft: Act against AIDS und *Let's stop HIV togehter.* Das Gemeinsame Handeln im Zentrum!



Turning the tide together – ein mutiges Kongressmotto

Seit 1989 haben die AIDS-Konferenzen auch ein Motto, welches die soziale Bedeutung der HIV-Epidemie und die Notwendigkeit der interdisziplinären, gemeinsamen Arbeit dagegen unterstreicht. Mit dem aktuellen Motto: *Turing the tide together* (frei übersetzt: gemeinsam das Blatt wenden) wird auch erstmals eine Trendumkehr ins Auge gefasst. Nach allem, was wir heute wissen, müsste es möglich sein, die AIDS-Epidemie zum Stillstand zu bringen, oder eben den Gezeitenwechsel von der Flut zur Ebbe einzuleiten. Dass dies nur gelingt, wenn wir mit vereinten Mitteln das Problem global angehen, ist unterdessen gut bekannt.

Verbesserte wissenschaftliche Qualität

Der Intl. AIDS Kongress lief Gefahr – ich erinnere an unsere Berichte aus Mexiko und Wien – zu einem sozialen Event zu werden, an dem keine ernst zu nehmende wissenschaftliche Leistung mehr präsentiert wird. Es scheint, dass die Organisationen sich dieser Sorge bewusst waren, und auch diesbezüglich das Blatt wenden wollten. Anders als in früheren Jahren haben wir gehört, dass sehr viele der eingereichten Abstracts abgelehnt wurden. Für die einreichenden Gruppen eine bittere Erfahrung, aber insgesamt doch ein Zeichen der verbesserten wissenschaftlichen Qualität. Denn letztendlich wollen wir hier Arbeiten sehen welche neu, innovativ und methodisch seriös durchgeführt wurden. Dies ist nur mit einem strengen Peer-Review-Prozess zu erreichen. Es bleibt zu wünschen, dass

diese Kehrtwendung auch in Melbourne – am 20. AIDS Kongress 2014 - unverändert weitergeführt wird.

Was immer bleibt: Die Qual der Wahl

Wie immer habe ich im folgenden Bericht vom 19. Intl. AIDS Kongress eine sehr persönliche Auswahl getroffen. Die Fülle von Beiträgen am AIDS Kongress macht es notwendig, dass man sich einschränkt. Sicher sind viele interessante Beiträge hier nicht kommentiert. Es entspricht wohl der Realität jedes Kongressbesuchers, dass er sich einschränken muss und sich für die eine oder andere Präsentation entscheiden muss. Da ich diesen Bericht wieder einmal alleine verfasse, möge der Leser die mögliche Unausgewogenheit verzeihen. Aber so viel ist schon klar: Im März 2013 organisieren wir wieder den "Virtual CROI" mit einer grösseren Gruppe von Begeisterten Kongressbesuchern im Toggenburg…

Morgendämmerung am Montag Morgen...

Beim ersten Schritt am Montag morgen aus dem Hotelzimmer zum frühmorgendlichen Jogginglauf auf der Magnificent Mile vor dem US Senatsgebäude beginnt mit einer unübersehbaren Aufforderung zum Kampf. Ich komme mir vor wie der Fussballer vom FC St. Gallen, der vor dem Spiel von seinem Trainer noch einen Klaps auf die Schulter bekommt: „Die machen wir klein“. Doch es ist nicht ein Match gegen den FC Dortmund, es ist ein entschlossener, medial hervorragend aufgemachter Kampf gegen HIV, der da am Montag morgen vor meiner Hotelzimmertüre beginnt.

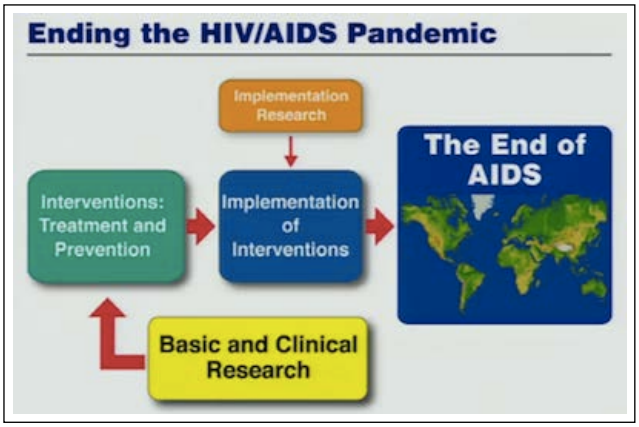
Ein konzertanter Aufruf zum gemeinsamen Kampf gegen AIDS

Die Sonderausgabe der Washington Post war wohl kein Zufall. Was hier in Washington geboten wurde war ein medial sorgfältig geplanter Aufruf zu einem gemeinsamen Start, AIDS zum Verschwinden zu bringen. Selbst der Französische Präsident Hollande hat es sich nicht nehmen lassen, in einer Videobotschaft den soeben beschlossenen Beitrag Frankreichs an die Internationalen Programme zu anzukündigen. Ob das jedoch nur eine leere Worthülse war wie schon die Französischen Versprchen in Durban, werden wir sehen.

Kein AIDS Kongress ohne Toni Fauci

Das erste Referat am Kongress macht Toni Fauci, der Direktor des NIAID. Seit Beginn der AIDS Epidemie ist er Direktor dieses Nationalen Institutes für Allergien und Infektionskrankheiten am NIH. Er vergisst nicht mehrmals zu erwähnen, dass er an jeder der 19 AIDS Konferenzen als Redner eingeladen war. Wie wenn wir das hätten übersehen können. Seine Reden sind von einer einzigartigen Brillanz gezeichnet. Seine Sprache einfach und klar. Die wichtigsten Themen auf den Punkt gebracht. Wenig Worte in dicken Lettern auf seinen Slides. Immer eine Freude.

In Washington war sein Auftakt zum AIDS-Kongress eine Aufforderung zum Handeln. Wenn er früher nicht genug predigen konnte, dass wir mehr Geld für die Forschung brauchen, heute war es gerade umgekehrt. Er hat gezeigt, dass wir jetzt an einem Punkt stehen, an dem wir – dank den in der Hand, das Blatt zu wenden. Jetzt geht es darum, unser Wissen umzusetzen. Heute müssen wir translational Science unterstützen, endlich handeln. Natürlich hat er auch noch die offenen wissenschaftlichen Fragen aufgezeigt. Verhalten optimistisch gab er sich in Bezug auf die Impfung, aber hier müssten wir noch lernen, ob die neuen Hoffnungen zur Wirksamkeit neutralisierender Antikörper wirklich zum Durchbruch führen werden. Auch hat er gewarnt vor zu hohen Erwartungen gegenüber Heilungsstrategien. Er zweifle nicht daran, dass dies für einige Personen möglich sei, aber ein Durchbruch für alle Menschen werde das nicht werden.



Doch heute schon hätten wir genügend Informationen, um die HIV Epidemie global zu beenden. Dazu zeigte er einige Bespiele:

- Mutter Kind Übertragung: Als Beispiel ein Programm in Botswana: 94% der Mütter erhalten heute eine Therapie. Global wurden 600'000 HIV-Infektionen bei Kindern verhütet!
- Weltweit sind heute 8 Mio Menschen mit HIV unter Therapie. Dies verhindert Millionen von neuen Infektionen.
- Die Erfahrungen mit der Beschneidung zeigt über die Zeit noch höhere Effizienz: bis 75 %.

Wir haben heute die Daten die uns zeigen, wie wir AIDS beenden können. Nun geht es „nur" noch darum, dieses Wissen auch umzusetzen. Dazu braucht es politische Entschlossenheit, von allen Ländern.

Probleme im eigenen Land

Sehr engagiert, kämpferisch, hat Phil Willson, der Gründer des Black AIDS Institutes, die leider immer noch traurige Situation im eigenen Land dargestellt. Dreissig Millionen Amerikaner sind ohne Krankenkasse. Für sie gibt es kaum eine vernünftige HIV-Behandlung. Willson gab ein starkes Plädoyer für Obamas Health Care Plan, dem diskussionslos zuzustimmen sei. Eine unabdingbare Voraussetzung um sich überhaupt an die Aufgabe „turning the tide together" zu machen.
Phil Willson hat auch darüber gesprochen, wie wichtig es ist, dass Menschen offen über ihre sexuelle Präferenz sprechen. Für ihn selbst sei der offene Umgang mit seiner Homosexualität lebensrettend gewesen. Eindrücklich hat er auch von negativen Beispielen erzählt, junge Menschen, ohne Unterstützung von Familie und Krankenversicherung, die an AIDS gestorben sind.

Hillary Clinten Rodham – was für eine Powerfrau!

Ausserhalb des offiziellen Programmes gab es doch noch einen Auftritt für Hillary Clinton in der Plenary. Dieses Feuerwerk einer begnadeten und faszinierenden Frau war begeisternd. Natürlich hat sie die politischen Erfolge ihrer Administration im Wahljahr hervorgehoben. Wer würde das nicht tun. Aber Ihr Referat zeugte von einer klaren Entschlossenheit der Obama Administration, den eingeschlagenen Weg Richtung globaler Unterstützung des Kampf gegen AIDS weiter zu führen. Für den nächsten Welt-AIDS-Tag hat sie auch die Publikation der neuen „AIDS-Strategie" angekündigt, um auch sicherzustellen, dass die AIDS Arbeit selbst bei einem allfälligen Wechsel des Präsidenten fortgesetzt würde.

Und grossen Respekt verdient ihr souveräner Umgang mit AIDS Aktivisten: Zu Beginn ihres Referates haben Aktivisten versucht, die Rede zu stören. Sie ist den Rufen mit einem freundlichen Lächeln begegnet und stellte entwaffnend die Frage: „Was wäre ein AIDS-Kongress ohne Aktivisten?" , um dann gleich weiterzufahren, wie gut sie die Kritik verstehe. Es kam mir vor, als ob sie sich vor die Aktivisten gestellt hätte und diese dazu gebracht hätte, ihr begeistert zu folgen. Jedenfalls war es in der Folge still, und ihr Plädoyer wurde respektvoll angenommen und mit einer standing ovation abgeschlossen.

Clinton hat die grosszügigen Globalen Programme der US-Regierung (insbes. PepFar) und auch der privaten Organisationen hervorgehoben. Und auch in Zeiten beschränkter Ressourcen sei es notwendig, dass diese Organisationen ihre Effizienz maximieren. Neu sei jetzt auch, dass die privaten Organisationen wie die Bill and Melinda Gates Foundation oder Global Fund jetzt auch ihre Arbeit mit den staatlichen Programmen koordinieren. Im Gegensatz zum Versprechen von Hollande, waren die engagierten Worte der Amerikanischen Aussenministerin glaubwürdiger. Diese Frau hätte offensichtlich die Fähigkeit, US-Präsidentin zu werden. Doch manchmal fehlt im Leben die Gelegenheit...

Und zuletzt: Natürlich ist dieses Feuerwerk vom Montag morgen bereits auf Youtube zur globalen Verbreitung verfügbar: http://www.youtube.com/user/iasaidsconference?feature=watch.

Ohne politisches Engagement kein Erfolg

Der Internationale AIDS Kongress ist immer wieder in der Kritik einiger HIV-Experten. Zu viel Zirkus. Wir erinnern uns auch an Mexiko, wo es schon mühsam war, sich zurechtzufinden und wo man wissenschaftliche Beiträge suchen musste. Oder Wien 2010, wo Osteuropa/Russland im Zentrum standen doch die Russischen Kollegen einfach der Konferenz fern blieben. Ganz anders hier in Washington: Exzellent organisiert, das Programm auf der Smartphone-App übersichtlich verfügbar, und ein

klares, engangiertes Committment: Jetzt machen wir Ernst. Ich bin überzeugt, dass politisches Engagement wie hier gezeigt, wichtige Stimuli für alle Teilnehmer gibt. Auch wir werden nach Hause gehen und uns mit Nachdruck dafür einsetzten, dass nun für die letzte Phase des bisher 30-jährigen Kampfes gegen diese einzigartige Krankheit erneut Ressourcen und Engagement auf allen Ebenen gefordert sind.

HIV Therapie – Neue Medikamente und neue Strategien

Doch kommen wir nun zum Medizinischen Teil. Wir haben gelernt, dass ein Teil des Erfolgsrezeptes die Behandlung der Infektion ist. Das war mit den Geschlechtskrankheiten nicht anders. An Syphilis sind im 20 Jahrhundert viel mehr Menschen gestorben als an AIDS. Auch die Syphilis-Tragödie wurde nicht durch Kondome und Verhaltensänderungen alleine bewältigt. Penizillin hat den Durchbruch gebracht. So ist es auch bei HIV. Erst die wirksame Behandlung wird uns zum Ziel bringen. Und diese Behandlung soll daher noch optimiert werden.

Neue Strategien: Vorhandenes Optimal einsetzen

Mit bald 30 verfügbaren Medikamenten gegen HIV sind wir schon einmal gut bedient. Aber ein grosses Potential liegt noch in der Optimierung des Einsatzes der Medikamente.

Interessanterweise haben wir in diesem Gebiet auch nur sehr wenig Studien. Pharmafirmen müssen für die Registrierung ihrer Substanzen gewisse Standardvergleiche liefern. Es geht immer um den Einsatz eines Medikamentes während zwei Jahren bei Therapieunerfahrenen Menschen. Doch was wir heute brauchen, sind Langzeitstrategien: Was ist die optimale Behandlung für 10 oder 20 Jahre. Da werden Fragen der Langzeittoxizität entscheidend. Aber auch – und das immer mehr – Fragen des Preises. Auch wir Mediziner müssen uns den Realitäten des politischen Umfeldes stellen und Kosten-Nutzen Überlegungen in unsere Strategie-Entscheide einbeziehen.

St. Galler Therapie-Strategie

Seit einigen Jahren haben wir an unserem Zentrum recht konsequent eine klare Therapiestrategie aufgebaut. Dabei setzten wir drei Schwerpunkte:

- Fokus auf Readiness und Adherence: Nur wer wirklich motiviert ist, eine Therapie einzunehmen, soll damit beginnen.
- Therapiestart mit minimalem Resistenzrisiko: Eine Induktionstherapie soll so geplant sein, dass keine Resistenzentwicklung möglich ist.
- Langzeitverträglichkeit erst relevant in Erhaltungstherapie: Ist die Viruslast supprimiert, sind Resistenz- und Adherenceprobleme sekundär. Jetzt erst geht es um die Optimierung der Verträglichkeit.

Wir haben nun mit Freude festgestellt, dass auch die Therapiestudien immer häufiger strategische Ansätze untersuchen. Bisher hatten Pharmazeutische Firmen versucht, ihre Produkte als First-Line-Drug zu positionieren, mit der (z.T. berechtigten) Annahme, dass Patienten oft damit auch weiterfahren. Doch Therapiestrategien wie wir sie in St. Gallen formuliert haben, sind auch andernorts immer populärer. Und auch die Industrie hat entdeckt, dass sie sich nun auf den „Maintenance-Markt“ fokussieren muss.

(Maintenance-) Strategien der Pharmaindustrie – Ein persönlicher Eindruck

Im Folgenden möchte ich einige Präsentationen der hier gezeigten Arbeiten zu Therapien als firmenspezifische Strategien präsentieren. Ich möchte aber betonen, dass diese Strategien vollständig meiner Jet-Lag-beeinflussten Fantasiewelt entspringen und (vielleicht) überhaupt nichts mit der knallharten Realität zu tun haben.

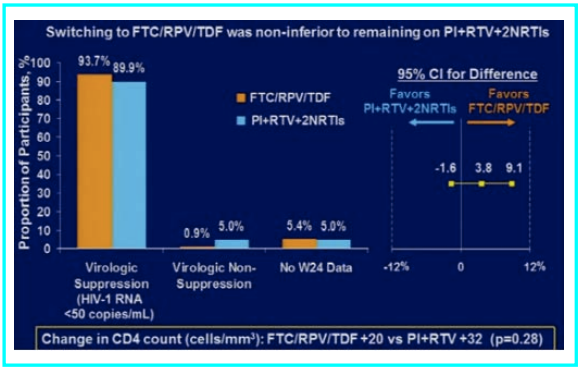
Strategie Gilead: Die Single Pill Masche

Gilead setzt nun seit Jahren auf die Single Tablet Regimens (STR) und hat mit dem Kürzel STR auch noch gleich einen Begriff eingeführt, um dem Ganzen etwas Nachdruck zu verleihen. Mit Atripla hat diese Strategie einen Grosserfolg hinter sich. ÄrztInnen in aller Welt lassen sich davon überzeugen, dass Patienten nur das eine wollen. Und PatientInnen werden beworben, sie sollen sich doch nach dem Einen erkundigen. Eine durchaus erfolgreiche Strategie. Allerdings war das Vorgehen hier noch klar: Starten mit einer Pille, forever. Also noch keine Maintenance-Strategie.

Rilpivirine: der Ideale Sparingpartner für Truvada

Mit Rilpivirine hat Gilead nun einen neuen Partner entdeckt. Ein NNRTI, der eindeutig besser verträglich ist als Efavirenz (Bestandteil von Atripla). Doch im direkten Vergleich mit Efavirenz (ECHO und THRIVE Studien) war Rilpivirine in der Wirksamkeit unterlegen (Verträglichkeit besser), v.a. bei Patienten mit hoher Viruslast. Gezeigt wurde hier noch die Subgruppenanalyse der Patienten mit tiefer Viruslast (Abstract TUPE023). Doch in der Maintenance Situation ist dies natürlich ein idealer Partner, denn wenn die Viruslast einmal gut supprimiert ist, sind die kleinen Potenzunterschiede kaum noch relevant. Somit hat Gilead hier einen idealen Partner für einen Ersatz der ebenfalls eingemieteten Drittsubstanz (Efavirenz). Also wurde Rilpivirine nun mit TDF+FTC in einem STR angeboten.

Die **Spirit-Studie** (Abstract TUAB0104) will nun die Patienten unter einer PI/r basierten Therapie abholen und auf eine STR leiten. In dieser (2:1) randomisierten Studie wurden Patienten unter gut wirksamer PI-Therapie entweder identisch weiterbehandelt oder auf das Rilpivirine-TDF-FTC STR umgestellt. Die neue Behandlung zeigte verglichen mit der bisherigen Therapie eine identische Wirksamkeit und eine Verbesserung der Lipidwerte was die Autoren mit einer Optimierung der Framingham–Risikoscores dargestellt haben.
Die Vergleichsphase dauerte nur 24 Wochen, danach erhielten auch die PI/r-Patienten die neue STR Kombination. Insgesamt war die Nebenwirkungsrate bis auf die genannten Lipidwerte vergleichbar. Allerdings fand sich bei den Ril/TDF/FTC-behandelten ein Abfall der globerulären Filtrationsrate. Die Autoren machten dafür eine Blockade der Creatinin-Sekretion im Tubulus durch Rilpivirin verantwortlich. Mit solchen Interferenzen zwischen Medikamenten und der Creatinin-Messung müssen wir uns in Zukunft noch vermehrt abgeben (s.u.). Interessant auch, dass Patienten, die die K104N-Mutation hatten mit der Rilpivirin-Kombination keinen Rebound hatten. Dies als Hinweis, dass diese EFV-Resistenz-Mutation die Rilpivirin Wirkung unwesentlich beeinträchtigt. Allerdings ist Maintenance nicht vergleichbar mit Induction!



Die neue Single Pill ist sicher ein einfaches Erhaltungsregimen. Leider noch mit Tenofovir, was doch längerfristig wegen der Nebenwirkungen für Nieren und Knochen nicht unbedeutend ist. Aber auch hier hat Gilead mit der TDF-Prodrug einen hervorragenden Ersatz im Köcher, wohl wissend, dass eine nephrotoxische Substanz längerfristig kein optimaler Therapiepartner sein kann.

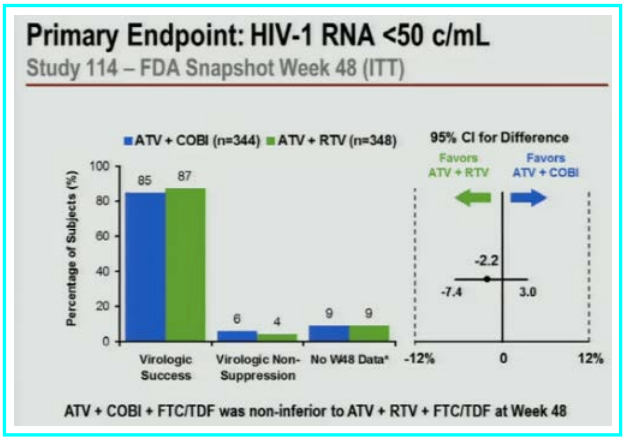
Metananalyse findet keinen Vorteil für STR

Ist die so hoch gelobte und unter Ärzten wie auch in Patientenforen massiv beworbene Single Pill Regimen wirklich das A und O? In einem Poster wurde eine Metaanalyse zu dieser Frage präsentiert (Uthman et al, Abstract TUPE096). Insgesamt erfüllten 21 Studien mit knapp 7500 Patienten die Einschlusskriterien. Die Studie zeigte zwar sehr klar, dass die Adherence bei QD Einnahme (einmal täglich) besser war als bei zweimal täglicher (bid) Gabe. Insgesamt war die virologische Suppression aber gar nicht so viel besser bei QD gegenüber BID. Besser war es bei Patienten, deren Viruslast noch nicht supprimiert war bei der Umstellung. Hingegen fanden die Autoren bei Patienten mit QD-Regimen **keinen Einfluss der Pillenanzahl auf die Wirksamkeit oder die Adherence**. Tatsächlich entspricht dies auch unserer täglichen Praxis. Patienten, die eine einmal tägliche Therapie (unser Standard: Kivexa+Nevirapine) haben, berichten auch, dass es für sie überhaupt keinen Unterschied macht, ob sie eine oder zwei Tabletten einnehmen müssen, solange dies gleichzeitig erfolgen dürfe. Wissen Sie, geneigter Leser, wie viel Geld wir alle pro Jahr sparen, wenn wir einem Patienten zwei Tabletten (Kivexa+NVP) anstatt die gelobte Einzige Tablette abgeben? Nicht? Knapp dreimal so viel, wie der Patient der Krankenkasse an Selbstbehalt jährlich abgeben muss (CHF: 2930.-).

Cobicistat: Dem „STR“-Prinzip treu bleiben

Getreu dem Credo: Alles in einer Pille, hat Gilead auch seine Booster-Substanz Cobicistat weiter entwickelt. Der Ersatz für Ritonavir ist eine Notwendigkeit für Gileads STR-Strategie, wenn die neuen Integrasehemmer geboostet sein sollten. Die als „QUAD“ bezeichnete Kombinationspille mit dem Integrasehemmer Elvitegravir wurde bereits am CROI vorgestellt. In Washington wurde noch ein Subanalysen vorgestellt (Viral load strata im Vergleich mit EFV: Poster TuPE028).

Cobicistat soll aber auch anderen Firmen als PI-Booster zur Verfügung stehen. Joel Gallant hat die Kombination mit Atazanavir (Studie 114 Abstract TUAB0103) vorgestellt. Im Wesentlichen wurden je 350 bisher unbehandelte Patienten (VL>5000, GFR>70!) entweder mit ATV/r + Truvada oder ATV mit dem neuen Booster Cobicistat verglichen. Die Hauptresultate finden sich in der Abbildung. Auch hier ist die Bilirubinerhöhung das grösste Problem unter den Nebenwirkungen. Ein Problem (ähnlich wie oben bei Rilpivirin geschildert) ist die Creatinin-Erhöhung unter Cobicistat. Wie auch bei anderen Medikamenten bekannt (z.B. Sufonamide) besteht eine Kompetitive Inhibition der Crea-Sekretion im tubulus durch Cobicistat. Dies führt zu einer Crea-Erhöhung, die jedoch NICHT Ausdruck einer glomerulären Störung ist, im Gegensatz zur Tenofovir-assoziierten tubulären Schädigung. Daher ist es wichtig, dass wir nach einer Therapieumstellung mit solchen Medikamenten, einen Monat nach Therapieumstellung das Kreatinin messen und dies dann als („normalen“) Ausgangswert zur Beurteilung Veränderung der GFR benutzen. Eine Subanalyse nach Viralload findet sich im Poster TuPE043.



Elvitegravir: Die nächste Generation Integrase Hemmer vor der Tür

Wir wollen hier nicht die grosse Vergleichsstudie von Elvitegravir unerwähnt lassen. Der neuen Integrasehemmer wurde mit dem gegenwärtigen Standard Raltegravir verglichen (Abstract TUAB0105). Elvitegravir muss zwar geboostet werden (hier mit einem PI nach Wahl) aber kann dafür im Gegensatz zu Raltegravir einmal täglich verabreicht werden. Die Studie war doppelblind, das heisst alle Patienten mussten zweimal täglich Medikamente schlucken. Die Resultate lassen sich einfach zusammenfassen: vergleichbare Wirkung, vergleichbare Nebenwirkungen. Kein Grund dem neuen Integrasehemmer schlechtere Noten zu erteilen. Gilead steht nun mit einem neuen sicher soliden Integrasehemmer vor der Markteinführung.
Mal sehen, wie sich die Preisvorstellungen entwickeln. Merck hatte – mindestens in der Schweiz – ein grosses Problem, weil der Preis bei der Markteinführung von Raltegravir mit 1500.-CHF/Monat exorbitant hoch war. Wir sind gespannt, inwieweit Gilead nun aus der Erfahrung für sich Lehren ziehen wird.....

ViiV: Rettungsversuch für Maraviroc

Im gegenwärtigen single Pill Hype steht nun ViiV in der erdrückenden Marktdominanz etwas mit dem Rücken zur Wand. Besonders ärgerlich, dass die an und für sich intelligente Substanz Maraviroc nie zum Zug kam. Dabei wäre die Pille, wenn sie nur nicht so verdammt teuer wäre, eine gut verträgliche Substanz, welche sich für die Langzeit-Maintenance bestens eignen würde (s. auch gute 5-Jahresdaten der Motivate-Studie TuPE029). In dieser Situation wäre es auch kein grosses Problem, einige Wochen auf die Resultate des Tropismus Tests zu warten. Denn für die Umstellung kann man sich ja Zeit nehmen. Einzig die Organisation wird entscheidend: Wir brauchen dann Plasma von der Zeit vor Therapiebeginn (oder verlassen uns auf die Analyse der proviralen DNA). Daher der nachvollziehbare Versuch der Firma, für Maraviroc einen Rettungsanker zu werfen. Unter uns: viel gescheiter würde man Maraviroc als PrEP entwickeln. Dort hat es unzählige Vorteile ... aber wir werden ja nicht gefragt ☺.

Rettungsanker Ritonavir Boosting für Maintennace

Einen solcher Rettungsversuch hat die Firma nun mit einer Kombination mit boosted Atazanavir versucht (Mills et al, Abstract TuAB0102). Dies ist insofern raffiniert, da das ritonavir-boosting eine Dosierung von 1x 150mg pro Tag erlaubt, was die monatlichen Kosten für die Substanz gleich auf gut 600.- senkt (Vergleich Kivexa: 826.-). Dass ausgerechnet ViiV hier mit einer Nuke-Sparing Therapie voranprescht, ist interessant. Denn ausgerechnet die Nuke-Kombination von ViiV (Kivexa) hat sich durch das beste Verträglichkeitsprofil ausgezeichnet (keine mitochondriale Toxizität, keine Nephrotoxizität) und dürfte ja eigentlich mit aufrechtem Rücken auftreten. Nicht viele Substanzen behalten ihre gute Verträglichkeit bis zur Umstellung auf den Generika Markt. Möglich auch, dass gerade die drohende Generika-Einführung Motivator für diese Neuorientierung war.

Doch ungünstig am Vorgehen bei dieser Studie fand ich, dass die Firma a) das Regime zum Therapiestart einführte und b) die Wahl des Partners. Boosted atazanavir ist zwar ein solider PI, doch die Bilirubin-Erhöhungen und die Probleme mit Protonenpumperblocker verhindern doch die Behandlung bei einigen Patienten. Einfacher wäre sicher eine Kombination mit Darunavir gewesen.
Tatsächlich hat sich dies auch bei diesem „open-label Pilot“ (n=121) nach 96 Wochen bewahrheitet. Verglichen wurde MVC + ATV/r mit Truvada + ATV/r. Auffallend sind die Unterschiede je nach Endpunkt. Im MVC-Arm haben nur 67% (vs. 82%) den <50 virologischen Endpunkt erreicht. Viele Patienten hatten offenbar eine VL zwischen 50-400, da der Unterschied mit diesem Endpunkt deutlich geringer wurde (78% vs. 84%). In der Studie wurden zahlreiche weiteren Aspekte untersucht, insbesondere auch CD4-Anstieg und Aktivierungsmarker, doch alles ohne Unterschiede.

Es sieht so aus, dass die Firma den Rettungsanker nun noch weiter verfolgen will, jedoch mit Darunavir als Partner. Eine kleine unkontrollierte Studie (150mg MVC plus 800/100 DRV/r) im Rahmen der ACTG-Zentren hat erste (durchwegs positive) Erfahrungen bei 25 Patienten präsentiert (TuPE099).

...und auch GSK/ViiV entwickelt den Integrasehemmer

Natürlich sind die Firmen immer noch dran, weitere Medikamente zu entwickeln. Besonders attraktiv scheinen wegen der hervorragenden Verträglichkeit die Integrase-Hemmer. Da der aktuelle Standard Raltegravir mit der zweimal täglichen Dosis Potential für Verbesserung hat, haben einige Firmen diesen Wettlauf angetreten. Am weitesten ist Gilead (s. oben) dicht gefolgt von GSK. Der neue Integrasehemmer darf sich zeigen lassen: In einer grossen Phase 3 Studie wurde der Dolutegravir mit Raltegravir (randomisiert, Placebo-kontrolliert) verglichen (THBLB04). Die Resultate sind rasch erzählt: Völlig identisch bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit mit Raltegravir. Der grosse Vorteil von Dolutegravir ist die hohe antivirale Potenz (50mg Dosierung!) und die Kinetik, die auch ohne Boosting eine einmal tägliche Dosierung zulässt. Auch hier die gleiche Frage wie schon für Gilead gestellt: Wird die Firma – wenn es dann soweit ist - dem Preisdruck nachgeben und breit einsteigen oder wird die Substanz mit hohem Preis speziellen Indikationen vorenthalten bleiben. Sicher ein Potential für einen neuen Standard.

Und was machen die anderen (BMS, Janssen, MSD)?

BMS: Die Ruhe vor dem Sturm?

BMS hat sich mit seinem Proteasehemmer komfortabel eingerichtet, könnte man meinen. Keine neuen Strategieentscheide. Aber im Hintergrund brodelt‘s noch in der Küche: Vorbereitet wird der neue Attachment Inhibitor BMS-626529 (Abstract TUPE015). Der Entry Hemmer ist noch in der vorklinischen Prüfung aber scheint unabhängig vom CCR5-Status zu funktionieren.

Janssen: Fokus auf Monotherapie

Janssen hatte am AIDS Kongress nicht viel zu präsentieren. Die Strategie heisst hier wohl: Wir können es auch alleine: Wenn die Monotherapie mit Darunavir wirklich längerfristige Erfolge zeigt und auch im Liquor wirksam ist, dann ist die Monotherapie sicher eine Methode um Geld zu sparen und Nebenwirkungen zu verhindern. Doch bis die eben angelaufene PROTEA Studie mal ausgewertet ist, werden noch sicher 2-3 Jahre vergehen.

MSD: eher Zurückhaltung

MSD fürchtet vermutlich den nachrückenden Integrase-Markt, sodass Raltegravir vermutlich nicht stark ausgebaut wird. Einige Arbeiten haben Raltegravir bei Kindern untersucht (mit guten Resultaten) und dann wurden auch die 5-Jahresdaten in einem Poster gezeigt (Abstract LBPE03). Weiterhin solid und gut verträglich.

Die Zukunft ist Rosa

Heilungsversuche – noch ein weiter Weg

HIV-cure: Roadmap ist gesetzt

Unmittelbar vor dem AIDS Kongress gab es ein Symposium mit ca. 150 Teilnehmern. Hier wurden die Möglichkeiten einer HIV-Heilung diskutiert. Doch das Feld ist noch ganz am Anfang. Die wenigen Ver-

suche mit Histon-Deacetylase verliefen bisher eher enttäuschend. Die Gruppe hat nun eine „Roadmap“ festgelegt, welche Fragen untersucht werden sollten.

- Welche Faktoren beeinflussen die Entstehung und Erhaltung der HIV-Latenz/Persistenz
- In welchen Geweben kann HIV während der Therapie persistieren
- Was sind die Gründe für die Immunaktivierung / inflammatorischen Reaktionen und die Konsequenzen für die Persistenz des Virus
- Wie kann das Immunsystem HIV unter Kontrolle halten, ohne die Latenz zu beeinflussen
- Aufbau und Validierung von Testverfahren zur Messung der Latenz / persistierenden Infektion
- Entwicklung von therapeutischen Strategien um die latente Infektion zu eliminieren
- Entwicklung von Strategien um die Immunabwehr zu verbessern

Diese Forschungszweige sind noch in den Kinderschuhen. Einiges wurde auch hier gezeigt. Doch die International AIDS Society (IAS.org) hat sich dieses Thema nun klar zur gemeinsamen Strategie erklärt.

Berlin-Patient – ist CCR5-deletion irrelevant?

Der bekannte „Berlin-Patient“ ist ein HIV-infizierter Mann, der im Rahmen einer malignen Erkrankung eine Knochenmarks- (KM-) Transplantation erhalten hat (Hütter et al, NEJM 2009) und seither als geheilt gilt. Er selbst war auch am AIDS Kongress. Speziell an dieser Transplantation war, dass der Spender des KM die sogenannte 32-Delta Mutation im CCR5-Gen hatte. Menschenmit dieser homozygoten Mutante haben keinen CCR5-Rezeptor auf den Zellen und können daher nicht mit HIV infiziert werden. Der Berlin-Patient hat nun auch solche CCR5-deletierten Zellen. Nach der Transplantation wurde die Therapie gestoppt und der Pat. blieb bis heute geheilt.
Timothy Henrich aus Boston präsentierte (Abstract THAA0101) Langzeit-Beobachtungen von zwei Patienten die eine allogenetische RIC (reduced intensity conditioning) Knochenmarkstransplantation erhalten hatten. Beide Patienten hatten ein Rezidiv nach einer homologen KM-Transplantation und waren vor der Transplantation heterozygot für die CCR5-deletionsvariante. Die könnte auch irrelevant sein, war aber auch beim „Berlin-Patient“ der Fall. Das spezielle an dieser Beobachtung ist, dass beide Patienten heute – Jahre nach der Transplantation - in ihrem Blut keinerlei Hinweise für HIV haben (RNA, DNA, 2-TRC, abfallende Antikörpertiter). Beide Patienten nehmen noch immer die HIV-Therapie. Doch so wie es aussieht, werden die beiden jetzt wohl einen Absetzversuch machen. Wenn dies funktioniert, dann müssen wir wohl den Grund für die „Heilung“ beim Berlin-Patienten anderswo suchen als bei der CCR5-Deletionsvariante, denn beide Patienten erhielten ganz normale, homozygot CCR-5 positive Stammzellen. So kann man in der Wissenschaft irregeführt werden....

Science fiction: Die Genomschere

Noch etwas futuristisch mutet die von Helga Hofmann-Sieber aus Hamburg präsentierte Arbeit an (Abstract TUAA0302). Die Autoren haben eine Schere entwickelt, mit der das im menschlichen Genom integrierte HIV-Provirus gezielt ausgeschnitten werden kann. Das Prinzip ist elegant. Das HIV-virus hat an seinen Enden die beiden sog. Long-terminal-repeat (LTR) Sequenzen. Mit diesen integriert es ins menschliche Genom. Nun haben die Autoren eine LTR-spezifische (Tre)-Rekombinase entwickelt welche exakt das HIV-Virusgenom an den beiden LTR-Enden aus dem menschlichen Genom ausschneidet. Sie haben mit Erfolg einen Vektor konstruiert, der nur in einer HIV-infizierten Zelle aktiv wird. Diese Aktivierung braucht die Anwesenheit des viralen Proteins *tat.* Doch dies ist gleichzeitig auch gleich der Schwachpunkt, denn *tat* wird in ruhenden Zellen nicht exprimiert. Daher ist die Methode im Moment noch nicht zielführend, aber wird dürfen wohl damit rechnen, dass dieser interessante neue Ansatz noch weiter entwickelt wird. Auf jeden Fall haben die Autoren schon mal bewiesen, dass man (in der Maus) die infizierten Zellen erreichen kann und dass die Rekombinase das HIV-Genom wirksam entfernt.

Klinische Latebraker zur Tuberkulose

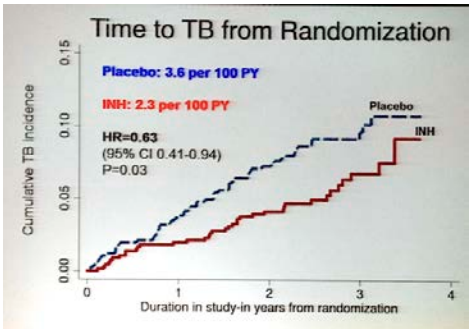
Einmal mehr war der Saal mit den klinischen Late-Breakern zum Bersten voll. Unklar, weshalb Veranstalter diese Vorstellungen nie in einem grösseren Saal planen. Ich beschränke mich hier auf einen kurzen Telegrammstil:

HIV Therapie bei Tuberkulose:

Das Problem bei der Behandlung der HIV-assoziierten Tuberkulose sind die Interaktionen. Raltegravir hat den Vorteil, dass es wenig Interaktionen mit den Tb-Medikamenten hat. In dieser Studie (Abstract THLBB01) wurde EFV vs. RAL (zwei verschiedene Dosen) vergleichen bei Patienten, die mit einer Standardtherapie Start mit RAL 800mg bid 24Wochen (Ende Tb-Therapie) Ral 400mg bid.

In den drei Armen wurden je 50 Patienten behandelt. Die Tb-Therapie erfolgte mit Rifampin, INH, Ethambutol, Pyrazinamid für 2 Monate und Rif/INH für weitere 4 Monte. Der Primäre Endpunkt der Studie war die HIV-Viruslast <50 nach 24 Wochen aber die Studie war nicht angelegt um Unterschiede zu detektieren. Efavirenz schloss etwas schlechter ab (63%) als die beiden Raltegravir-Gruppen (76, resp. 78%). Deutlich weniger Resistenzen im 2x800mg Raltegravir-Arm. Raltegravir hat sicher einen grossen Vorteil, wenn Interaktionen im Spiel sind. Wie schon in der Hepatitis-C-Antiprotease-Therapie....

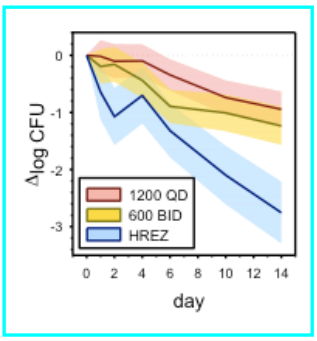
INH-Prophylaxe sinnvoll in TB-Endemiegebieten



Eine interessante Studie aus Südafrika – einem TB und HIV-Endemiegebiet – ist der Frage nachgegangen, ob die häufig beobachteten Tuberkulosefälle bei HIV eventuell durch INH zu verhindern wären (Abstract THLBB03). Tatsächlich führte in diesem Endemiegebiet eine gleichzeitge Gabe von INH (6 Mte) mit dem HIV-Therapiestart zur deutlichen Reduktion der TB-Inzidenz bei dieser Population. Die Inzidenz sank um 37% von 3.6 auf 2.3 pro 100 Personenjahre. Für solche Endemiegebiete sicher eine einfache und sinnvolle Standardtherapie.

Neues TB-Medikament in Sicht!

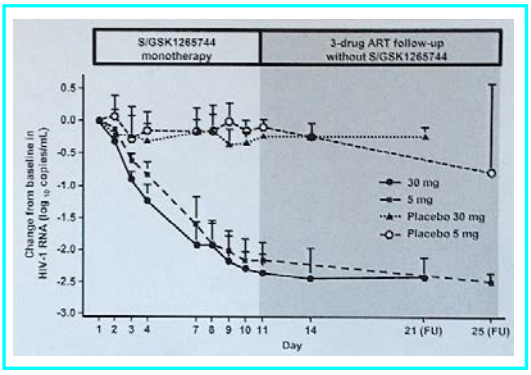
In einer late-breaker Präsentation hat Bob Wallis von Pfizer erste Erfahrungen mit einem neuen Oxazolidinon-Derivat (Sutezolid) vorgestellt (Abstract THLBB02). Die Substanz wurde in zwei Dosierungen (qd 1200 oder bid 600mg) während 14 Tagen verabreicht und mit einer Standard 4-er Kombination verglichen. Wie die Abbildung zeigt, hat die Monotherapie einen deutlichen Einfluss auf die Keimmenge, der zwar nicht vergleichbar ist mit der Standardtherapie (blau) aber doch für eine Monotherapie beträchtlich. Das Medikament ist wirksam gegen Multiresistente Tuberkulose. Im Mausmodell kommt es zur beschleunigten Sterilisierung (1-2 Monate). Ein Teilnehmer hat gefragt, wie nun Pfizer die weitere Entwicklung der Substanz sehe. Am liebsten würde Pfizer einen gemeinsamen Entwicklungsplan als Kombinationspille mit dem neuen Tb-Medikament Bedaquiline (TMC207) von Janssen (s. Press-Release 2.7.12) durchführen. Sicher kein einfaches Unterfangen. Aber wenn wir an die grosse Bedrohung mit multiresistenter Tuberkulose in Osteuropa denken, wären wir wohl froh um solche Substanzen in der Hinterhand.



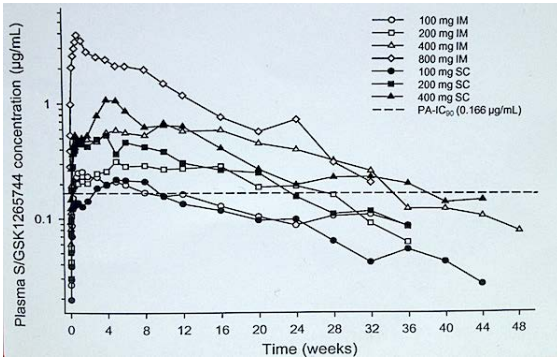
Neue Therapeutika – neue Ziele

Die Depotspritze – Therapie oder Prävention?

Vor einigen Jahren schon hat Janssen eine injizierbare Form ihres (sog. Long-Acting) NNRTI Rilpivirine vorgestellt (Baert et al, Eur J Pharm Biopharm, 2009). In den letzten Monaten wurde wieder mehr darüber gesprochen und zwar mit der Idee, die Substanz als Prä-Expositionsprophylaxe einzusetzen (s. BodyPro), nachdem am letzten CROI (Abstract 35) über die gute Penetration der Substanz in Genitalsekrete dokumentiert wurde.
Nun hat GSK die Idee auch aufgenommen und eine injizierbare Form ihres neuen Intergrasehemmer vorgestellt (TUPE040). Die Substanz S/GSK1265744, oder kurz GSK-744, zeichnet sich aus durch die schlechte Wasserlöslichkeit. Daher kommt es nach intramuskulärer Injektion zu einer sehr langsamen Resorption. Beeindruckend jedoch die hervorragende Wirksamkeit der Substanz als Monotherapie (phase I – Dosisfinding study) bei oraler Abgabe (s. nebenstehende Abb.). Nach 10 Tagen Monotherapie mit 5mg (resp. 14 Tage 30mg) findet sich ein Abfall der Viruslast um 2.5 $\log_{10}$. Eine solche starke Wirkung einer Monotherapie ist unübertroffen. Interessant sind aber die Kinetikdaten bei gesunden Probanden mit der injizierbaren Form von 744. Eine einzelne i.m. Injektion von 800mg führte zu einem Plasmaspiegel nach 10 Tagen 21-mal



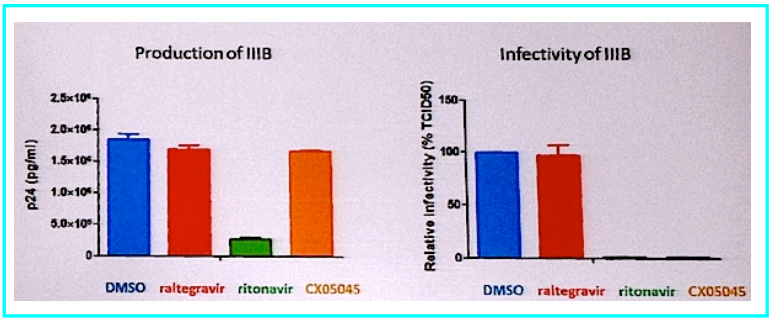
über der Protein-korrigierten IC_{90} Konzentration und selbst nach vier Wochen war der Spiegel noch 14-mal höher als die IC_{90}. Die Firma möchte die Substanz nun mit einer Ladedosis von 800mg i.m. und dann monatlichen Injektionen von 200-400mg weiter testen. Die Verträglichkeit – wie von Integrasehemmern erwartet – war sehr gut. Im Vordergrund standen Schmerzen/Rötung an der Injektionsstelle (Grad 1) von einigen Tagen Dauer. Die anderen NW waren nicht häufiger als bei Placebo.



Auf jeden fall eine interessante Substanz. Doch besonders attraktiv dürfte die Substanz für die Prophylaxe werden. Aufgrund der vorliegenden Kinetik-daten könnte ich mir auch vorstellen, dass für die Prophlyaktische Anwendung eine Injektion alle 3 Wochen ausreichen würde (s. Abb. rechts). Eine solche PrEP wäre viel weniger anfällig auf Adherence, hätte – da gut kontrollierbar – keine Probleme mit Schwarzmarkt und wäre auch in Bezug auf das Nebenwirkungspotential sicher ideal. Doch im Moment will die Firma die Substanz für die Therapie weiter entwickeln. Auch das ist ein interessanter Aspekt. Sicher als Erhaltungstherapie ein grosses Potential. Ich denke, viele Patienten würden sich gerne einmal alle 1-3 Monate eine Spritze machen lassen, wenn sie dann dazwischen gar keine Medis mehr einnehmen müssen. Zukunftsmusik? Nein, keineswegs. Die Firma plant bereits eine Studie in diese Richtung gemeinsam mit dem long-acting Rilpivirine, die sog. „LATTE"-Study. Hier soll in einer Dosis-Findungsstudie, kombiniert mit 2 Nukes, nach einer Induktionsphase (Kontrollarm EFV) eine Erhaltungstherapie mit GSK-744 und LA-Rilpivirine i.m. während 48 Wochen verglichen werden. Wir dürfen gespannt sein.

LEDGINS – ein neues Kleidungsstück oder HIV-Therapieprinzip?

Frauke Christ aus Belgien präsentierte eine Arbeit zu einem möglichen neuen Ansatz zur HIV-Therapie(TUAA0301). Die Gruppe hat Inhibitoren des LEDGF/p75 entwickelt. Lens epithelium-derived growth factor (LEDGF/p75) ist ein zellulärer Kofaktor, der einen falschen Namen trägt. Denn das Protein ist in fast allen Zellen vorhanden. HIV benutzt das Protein, denn es verhindert, dass der Integrasekomplex durch Proteasen abgebaut wird (Llano et al, LBC, 2004). Wird LEDGF in Knock-out Mäusen blockiert, wird die HIV-Integration völlig blockiert. Da wir nicht Mäuse sind, hat die Gruppe nun kleine Proteine entwickelt, sog. LEDG-Inhibitoren, oder LEDGINs, welche den LEDGF-Faktor hemmen. LEDGINs wirken im subnanaomolaren Bereich und haben eine hohe Resistenzbarriere. Das hoch spannende an diesen Substanzen ist, dass sie nicht nur die Integrase hemmen, sondern offenbar durch eine allosterische Inhibition verhindern, dass die HIV-protease das GAG-precursor-Protein aufspalten kann. Durch die Hemmung der Wirkung der Protease können keine Infektiösen Viren mehr entstehen, was in der nebenstehenden Abbildung dargestellt ist. Infizierte Zellen, die mit dem reinen Integrasehemmer Raltegravir behandelt wurden (rot) bilden in Kultur uneingeschränkt infektiöse Viren (publiziert in Christ et al, AAC, 2012).



Früher Therapiebeginn – Frühe Diagnose

Primoinfekt: Sofortige Therapie vermindert Aktivierungsstatus

Martin Markovitz präsentierte in einer Posterdiskussion seine Arbeit zum Effekt einer ganz frühen antiviralen Therapie auf die Aktivierungsmarker (TUPDB0204). 40 Pateinten wurden sehr früh in der Primoinfektion behandelt. Dabei zeigte es sich, dass ich die Aktivierungsparameter (%CD8+CD38+HLA-DR+) und inflammatorischen Marker (sCD14) bei diesen Patienten nach einem Jahr auf Werte wie bei HIV-negativen Probanden normalisierten. Dies spricht für eine Wirkung auf die Darmmukosa, respektive auf die mikrobielle Translokation (s. "Tiermodelle bestätigen..."). Die Autoren hatten die Studie randomisiert mit zwei Behandlungsarmen: Entweder drei Standardsubstanzen (PI/r) oder mit zusätzlich Raltegravir Plus Maraviroc. Doch die beiden Behandlungsarme zeigten gar keinen Unterschied.

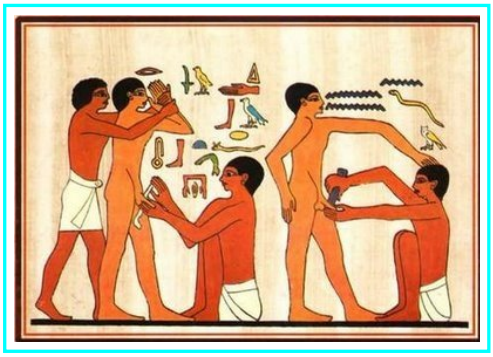
Die Studie bestätigt aber viele früher schon formulierten Hypothesen, dass ein ganz früher Therapiebeginn während der Primoinfektion die negativen Konsequenzen der Immunaktivierung verhindern könnte. Was uns zum Ceterum Censeo bringt: Primoinfektion nicht verpassen und notfallmässig behandeln!

PrEP, Hometest und andere einfache Rezepte

Hüte dich vor der Amerikanischen Euphorie

In den letzten Monaten hat sich in den USA eine regelrechte Machbarkeits-Euphorie ausgebreitet, die auch kritisch beurteilt werden muss. HIV-Hometests für jeden Haushalt sind ab Oktober verfügbar, Prä-Expositionsprophylaxe soll auch für alle Hochrisikopersonen zur Routine werden.

Zirkumzision – Einfache Lösung – schwierig zu überzeugen.



Auch die Frage der Beschneidung von Männern als Präventionsmassnahme wird selten so vehement wie in den USA vorangetrieben. Wir Europäer sind da offenbar nicht so sicher, ob mit der Entfernung stark innervierter Hautareale auch eine Veränderung von sexuellem Empfinden einhergeht. Selbst vor dem AIDS-Kongress gab es eine Gruppe von Aktivisten die vor der Massenbeschneidung der männlichen Erdbevölkerung gewarnt haben. Tatsächlich gibt es eine widersprüchliche Literatur zum Einfluss der Beschneidung auf sexuelle Stimulation und Sensibilität. Nicht dass ich hier behaupten möchte, mich in der Literatur auszukennen, doch die Protagonisten der Zirkumzision sind ja wohl nicht gerade bekannt für ihren offenen Umgang mit Sexualität und möglich ist es schon, dass da noch einiges an Begleitforschung nachzuholen ist, bevor sich ganze Bevölkerungen überzeugen lassen.

Aber eines ist klar, und das wurde auch hier in Washington wiederholt betont: Eine einfache, einmalige Massnahme führt zu einem lange anhaltenden Erfolg. Langzeitbeobachtungen nach Zirkumzision sprechen jetzt in den Hochrisikoländern von einer Wirksamkeit über 70% (Kong et al, CROI 2011). Dauernd. Da ist schon einiges dran!
Interessant dazu auch eine Arbeit aus Kenya (Abstract TuAC0401): Hier wurden Partnerinnen von Männern befragt über ihre Erfahrungen nach der kürzlichen Zirkumzision beim festen Partner. Die Rückmeldungen waren überwältigend positiv, 91% sagten sogar, das sie den Sex mit ihren Partnern mehr geniessen würden. Dies dürfte aber auch darauf zurückzuführen sein, dass sie von einem kleineren Infektionsrisiko beim Partner ausgingen. Dies zeigte sich auch darin dass sie nach der Zirkumzision häufiger Sex ohne Kondom praktizierten.

Auch in Bezug auf die Technik der Zirkumzision gibt es noch Optimierungspotential. Eine weitere Arbeit aus Kenia hat eine vereinfachte Operationstechnik mit dem sog. Shan-Ring vorgestellt (Abstract TuAC0404). Dieses einfache Verfahren mit zwei Ringen, durch welche die Vorhaut durchgezogen wird, dauert nur 7 Minuten (20' konventionelle Methode) und wird von allen bevorzugt. Die Arbeit wurde diesen Monat auch publiziert (Barone JAIDS 2012). Eine nicht gerade appetitanregende Videoanleitung mit Bachmusik findet sich auf youtube.

Der Shan-Ring-Technik offenbar noch einen Schritt voraus ist eine nicht-operative Technik mit lokalem Anästhetikum, welche auch von nicht Chirurgen eingesetzt werden kann. In einer offenen Studie in Rwanda wurden Pflegefachpersonen in 3 Tagen in der Technik eingeführt und haben anschliessend über 500 Zirkumzisionen mit geringen Nebenwirkungen durchgeführt (Abstract TUAC0405). Die nebenstehende Anleitung aus dem Abstract zeigt die Einfachheit des Vorgehens. Diese Methode soll nun noch durch die WHO validiert werden und dann im grossen Stil in Subsahara-Afrika zum Einsatz gelangen.

PrEP : Wenig Neues

Habe ich mich wohl unbewusst von den PrEP Sessions ferngehalten oder gab es wirklich nicht viel Neues? Die Euphorie der Amerikaner für eine Präventionsmassnahme, die pro verhinderte Infektion Millionen kostet, in diesen Freudentanz mag ich nicht einstimmen. Denn ob das Milliardengeschäft für die Pharmaindustrie der globalen Wirtschaftslage etwas bringen wird, ist unwahrscheinlich.
Denn zur PrEP gibt es wirklich nicht viel Neues zu sagen: Die aktuell etablierte Methode mit daily Truvada ist so wirksam wie Kondome (wirkt, wenn man sie regelmässig nimmt) aber um ein zwei Logarithmen teurer. Daher soll gelten, was auch für Kondome gilt: Wer den Schutz brauchen will, soll ihn für sich auch bezahlen. Dagegen ist nichts einzuwenden, solange die Medikamente nicht auf dem Schwarzmarkt beschafft werden.

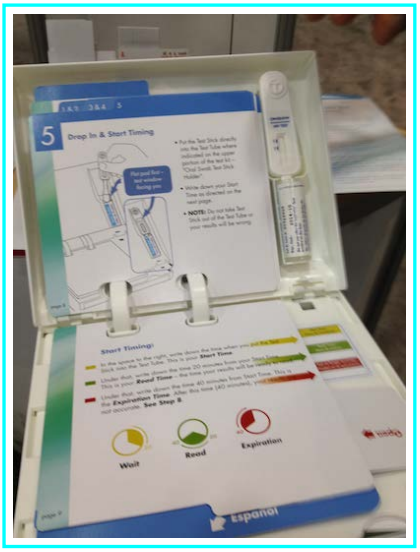
Natürlich gab es viele einzelne Arbeiten zu PrEP, so z.B.

- Modelle über das (fehlende) Risiko einer Resistenzbildung (LBPE26),
- über einen (nicht überraschenden) Abfall der Knochendichte bei Teilnehmern der PrEP-Studie in Botswana (LBPE32),
- über eine Reduktion des Plasmaspiegels von Truvada unter Ovulationshemmern (FRLBC03),
- eine (überraschend?) bessere Wirkung von PrEP bei high-risk Subgruppe (TuAC0102)

Die Euphorie für eine teure und nicht Nebenwirkungsfreie Methode kann ich nicht nachvollziehen. Doch PrEP hat bestimmt ein grosses Potential wenn Nebenwirkungsärmere Substanzen mit besserem Kosten-Nutzenverhältnis verfügbar werden.

Home-Tests. Nichts Neues

Immerhin habe ich in der Ausstellung zum ersten Mal den Hometest gesehen und war glatt überrascht. Es handelt sich um eine ca. 15x15cm grosse, 3cm dicke Plastikschachtel, die eine sehr schön gemachte Anleitung zur Testdurchführung hat. Das ganze sieht sehr aufwendig aus und wird sich auch in den Kosten niederschlagen. Der Preis ist noch nicht fixiert, soll sicher nicht über 60 USD werden aber sicher auch nicht 30 CHF.
Wir bleiben bei unserer Beurteilung: Der Hometest ist eine Antwort auf eine Frage, die wir nicht kennen. Wir haben nicht das Problem, dass wir zu wenig Tests machen oder schlechte Angebote haben. Unser Problem ist, dass diejenigen, die den Test machen sollten, diesen nicht machen. Die freie Verfügbarkeit wird daran nichts ändern. Für den gleichen Preis können wir in der Schweiz eine professionelle Beratung mit dem Test anbieten, die auch auf die spezifischen Fragen des getesteten eingeht.



... und auch „Basic Science“

Nicht dass der Leser nun meint, am Internationalen AIDS-Kongress gäbe es gar keine Grundlagenberichte mehr. Mindestens zwei Präsentationen fand ich so interessant, dass ich sie hier gerne noch abschliessend erwähne:

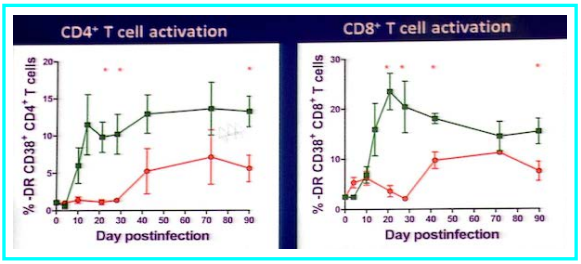
Tiermodelle bestätigen die Microbial-Translocation Hypothese

Als Brenchley und Douek vor 6 Jahren ihre Microbial Transloation Theorie aufgestellt hatten, haben wir alle aufgehorcht (Nat Med, 2006). Sie haben hat als erste gezeigt, dass bei der Primoinfektion praktisch das gesamte lymphatische Gewebe im Darm zerstört wird und die Hypothese aufgestellt, dass diese Zerstörung des Immunsystems die Durchwanderung von Mikrobakterien durch die Darmwand begünstigt und frei gewordene bakterielle Toxine (LPS, lipopolysacharide) dann für die Immunaktivierung bei HIV verantwortlich sind. Nicht alle HIV-Experten haben diesem doch sehr plausiblen Modell vertraut.
Nun hat das Team von Ivona Pandrea ein Primatenmodell entwickelt welches diese Hypothese nun sehr überzeugend stützt (WeAA0201, Abstract nicht verfügbar). Pandrea hat gezeigt, dass sich das Primatenmodell der AGM (African green monkey) sehr gut eignet um die Zeichen der Immunaktivierung zu demonstrieren, besser als das bisher verwendete Modell mit Rhesus Makaken. Sie konnte

zeigen, dass die Gabe von LPS (aber auch Alkohol!) verschiedene, auch beim Menschen beobachtete Phänomene auslöst:

- Anstieg der Viruslast im Blut
- Anstieg des immunaktivierungs-Markers SCD14
- Anstieg von Koagulationsparametern und Mikroembolien (vgl Mensch: Funderburg 2010)
- Auftreten von Kardiovaskulären Läsionen bei chronischer Infektion

Nun hat das Team eine Intervention getestet. Versuchstiere, die mit SIV infiziert wurden, wurden gleichzeitig mit einem Mix von Antibiotika (Rifaximin und Sulfasalazin) während drei Monaten behandelt. Wie in nebenstehender Abbildung gezeigt, zeigten die Tiere welche Antibiotika zur Elimination der Darmflora erhielten (rot) deutlich weniger Aktivierung ihrer CD4+ und CD8+ Zellen als die unbehandelten Tiere (grün). Ebenso hat sie gezeigt, dass auch sCD14 als Marker für die mikrobielle Translokation tiefer war unter der antibiotischen Therapie. Interessanterweise war auch die Viruslast während den ersten 3 Monaten tiefer bei den behandelten Tieren als bei den Kontrollen.

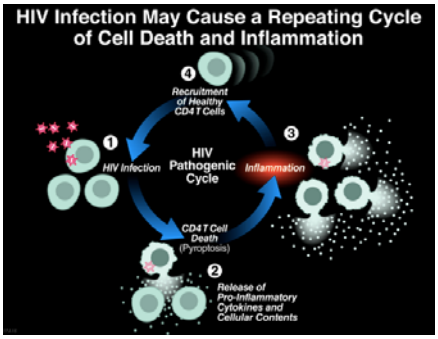


Diese Experimente unterstützen einmal mehr die Hypothese der mikrobiellen Translokation, doch Pandrea ging noch einen Schritt weiter: Sie untersuchte eine Möglichkeit einer therapeutischen Intervention. Sie hat in einem weiteren – noch präliminären Experiment – die Tiere ab dem Zeitpunkt der Infektion mt Sevelamer (800mg, 3x/d) behandelt. Sevelamer (Renagel) ist ein Phosphatbildner, der auch bei Dialysepatienten eingesetzt wird und anti-inflammatorische Eigenschaften hat. In vitro bindet die Substanz auch LPS. Tatsächlich führte Sevelamer, zum Zeitpunkt der SIV-Infektion für 90 Tage verabreicht, bei den Versuchstieren zu einer tieferen Viruslast als bei Kontrolltieren. Pandrea zeigte sich überzeugt, dass der Einsatz von noch verbesserten immun-modulatorischen Substanzen in Zukunft eine Wirkung zeigen werde, welche von der Bedeutung mit der Einführung der HAART vergleichbar wäre. Wir bleiben dran....

Neuer Mechanismus für CD4-Zelltod vorgeschlagen

Gilad Doitsh vom Gladstone Institute in San Francisco hat eine hoch interessante These zur Zerstörung der CD4- Zellen vorgestellt (Abstr WEAA0204). Wir wissen ja eigentlich schon lange, dass der Verlust der CD4-Zellen im Blut nicht eine Folge der Infektion und Zerstörung der Zellen durch das Virus ist. Offenbar ist es das Immunsystem, welches die CD4 Zellen selbst abräumt. Bis jetzt galt vor allem noch die These, dass die Immunaktivierung, also der Alarmzustand des Immunsystems zur Selbstzerstörung dieser Zellen führt. Die oben genannte Mucosal Translation-Hypothese ist eine gute Begründung für die Immunaktivierung und die inflammatorischen Prozesse. Doitsh hat nun aber noch eine weitere Beobachtung gemacht, die auch als weiterer Mechanismus weiter verfolgt werden muss.

Seit gut 10 Jahren wissen wir, dass HIV – entgegen früheren Theorien – sich auch in ruhenden Zellen vermehren kann. Dies konnte man aber erst beobachten, als man diese „resting-T-Cells“ in Lymphgewebekulturen, infiziert hat. Dabei wird ein Gewebegemisch von humanen Milz und Tonsillen Zellen in vivo infiziert (Eckstein, Immunology 2001). In diesen sog. „*Human lymphoid aggregated cultures“ (HLAC)* werden tatsächlich ruhende T-Zellen infiziert und auch zerstört.
Das Team von Doitsh hat nun solche HLAC-Kulturen verwendet und ein Kultursystem entwickelt bei dem sie den Zelluntergang von Infizierten Zellen per Flow-Cytometrie einfach messen konnten. Sie fanden, dass 95% der Zellen, die so absterben, gar nicht produktiv infiziert wurden. Nun haben sie in diesen Kulturen die HIV-Replikation an verschiedenen Stellen mit Medikamenten blockiert und machten eine Interessante Beobachtung. Die Zellen sterben nicht ab, wenn Fusionsblocker eingesetzt werden, also das Virus gar nicht in die Zelle eindringen kann. Sie sterben aber ab, wenn AZT, ein NRTI eingesetzt wird. Noch spannender aber die Beobachtung, dass die Zellen erhalten bleiben, bei der Behandlung mit einem NNRTI. Der Unterschied ist, dass unter AZT falsche Bruchstücke von DNA entstehen und bei Non-Nukleosid-Analoga gar keine DNA aus der viralen RNA transkribiert wird.



Die Autoren konnten schon zeigen, dass es tatsächlich virale DNA-Fragmente sind, die dazu führen, dass die Zellen zugrunde gehen. Die Autoren vermuten nun, dass es in der Zelle einen Mechanismus gibt, der fremde DNA als fremd erkennt und als Rettung vor dem Eindringlich die Zelle durch eine sog. Pyroptose in den programmierten Zelltod führt. Bei der Pyroptose kommt es zu einer sehr starken Immunaktivierung welche durch intrazelluläre Bildung von Aktivierungssignalen Caspase-1 und -3 sowie Interferon und IL-1 gekennzeichnet ist. Diese Zerstörung der Zelle lockt nun zusätzlich weitere Immunzellen ins Gewebe was erneut die Virusvermehrung vor Ort begünstigt, ein eigentlicher Circulus Vitiosus, wie nebenstehend gezeigt.
Sicher muss diese Beobachtung noch durch weitere Arbeiten bestätigt werden, doch insgesamt scheint diese pathogenetische Erklärung für die Zerstörung der Lymphocyten plausibel. Doitsh postuliert, dass die Entwicklung von Medikamenten, welche diese DNA-vermittelte Immunaktivierung blockieren, einen grossen Nutzen auf die HIV-Progression haben könnte.

Schlussbemerkung

Der Kongress wird sicher als einer der besseren AIDS Kongresse in die Geschichte eingehen. Den Amerikanern sind drei Dinge ausserordentlich gut gelungen.

- Erstens haben sie es geschafft, aus dem Internationalen AIDS Kongress wieder einen Kongress von hoher Qualität zu gestalten unter Erhaltung der für das Feld notwendigen Interdisziplinarität.
- Zweitens haben die Organisatoren wirklich alle Teilnehmer in einen gemeinsamen Bann gezogen: Wir alle gehen nun nach Hause und werden versuchen, jetzt wirklich durch evidenzbasiertes Handeln die Umkehr der Epidemie zu erzwingen. Gemeinsam heisst auch unter Einbezug aller uns verfügbaren Mittel.
- Drittens, und dies ist vielleicht längerfristig das wichtigste Element, haben es die Organisatoren geschafft, dem Thema AIDS wieder eine hervorragende Medienpräsenz zu verschaffen – auch in der Schweiz. Dies ist notwendig für ein globales Committment, die Aufgaben, die hier vorgezeichnet wurden, umzusetzen.

Manchmal muss ich auch Schmunzeln über die Gründlichkeit, mit der in gewissen Bereichen hier gearbeitet wird. So zum Beispiel auch über die Reaktion der Feuerwehr auf einen Fehlalarm im Kongresszentrum. Ein Grossaufgebot mit Riesenklamauk (s. Abschlussbild).