



Zusammenfassung einzelner Aspekte der

**12th European AIDS Conference / EACS Köln
Köln, 11.-14. November 2009**

von
Dr. Christine Gutmann
und
Dr. Dunja Nicca

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. Vor dem Verschreiben der erwähnten Medikamente bitte konsultieren Sie die vollständige Fachinformation.

Wir freuen uns über Ihre Korrekturvorschläge an infektiologie@kssg.ch

© www.infekt.ch, 2008. Kopien unter Quellenangabe (www.infekt.ch) selbstverständlich erwünscht.



Inhaltsverzeichnis

Gemeinsame EACS/IAS Spezial-Session über "Harm Reduction"	3
Verbesserter ART-Zugang für Menschen mit HIV, welche intravenöse Drogen benutzen (Scaling up ART coverage to curb HIV and AIDS in Injecting Drug users)	3
„Harm Reduction Strategien“ in Europa weiterbringen – Was hat funktioniert!	3
Konsequenzen der Internationalen Drogen Policy für intravenöse Drogenbenutzer und die HIV Epidemie in Osteuropa	4
Aus der Session: HIV während der Schwangerschaft, in der Kindheit und Adoleszenz	5
Psychosoziale Aspekte in einer Kohorte von vertikal infizierten Adoleszenten mit HIV: Offenlegen der Diagnose (Disclosure), Adhärenz, und Verhalten	5
Antiretrovirale Therapie (diverse Referenten, PS4)	6
PS4/1: Non-inferior efficacy shown across different efficacy endpoints in the MONET trial of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy. (D. Ripamonti)	6
PS4/2: Use of twice daily darunavir as substitution for dual boosted PI's in virologically suppressed patients: primary endpoint results of a pilot randomized clinical trial. (C.Cohen)	6
PS4/3: Efficacy and safety of LPV/r monotherapy versus standard of care consisting of a protease inhibitor and two NRTI's in adults with HIV-1. (P. Cahn)	7
PS4/4: A Phase II, open label trial in treatment-naive, HIV-1-infected subjects who received DRV/r as induction monotherapy. (P. Patterson)	7
PS4/5: Once daily single agent therapy with LPV/r in subjects virologically suppressed on twice daily LPV/r single agent therapy IMANI III 48 weeks final results. (J. Gathe)	7
PS4/6: Atazanavir/r monotherapy for maintenance of virologic suppression: 48 week primary analysis of the 96 multicentre, open label, single arm, pilot OREY study. (F. Pulido)	7
PI Monotherapy Pro and Cons (J. Arribas)	8



Gemeinsame EACS/IAS Spezial-Session über „Harm Reduction“

Folgenden Themen:

- **Was Kliniker über IDU-Gebrauch und HIV in Osteuropa wissen müssen**
- **Austausch von Wissen, Erfahrung und Fertigkeiten in Behandlung, Forschung und Policy-Arbeit zwischen Ost und West**

Verbesserter ART-Zugang für Menschen mit HIV, welche intravenöse Drogen benutzen (Scaling up ART coverage to curb HIV and AIDS in Injecting Drug users)

Julio Montaner, Kanada

In seinem Referat fokussierte Julio Montaner die Bedeutung der antiretroviralen Therapie zur Verminderung der HIV-Transmission bei intravenösen Drogen Benutzern (IDU). Während die Bedeutung der Viruslast im Blut für die Übertragbarkeit von Mutter zu Kind sowie für diskordante heterosexuelle Paare gut beschrieben ist, gibt es für IDU's kaum Daten. Die Gruppe um Montaner untersuchte deshalb in einer prospektiven Kohortenstudie (Stadt Vancouver) den Zusammenhang zwischen der HIV-1 Viruslast im Blut der Gruppe mit HIV und der HIV Inzidenz unter IDU's (Wood et al. 2009, BMJ 338,b1649). Von 1996-2007 wurden IDU's mit HIV (n=622) und IDU's ohne HIV (n=1429) beobachtet. Die Resultate zeigten, dass die geschätzte HIV-Viruslast Konzentration der Gruppe mit HIV prädiktiv war für die HIV Inzidenz in der untersuchten Kohorte. Dieser Zusammenhang bestand unabhängig vom HIV Risikoverhalten und anderen „Confoundern“. Eine weitere Studie derselben Gruppe (Wood et al. 2008, JAMA 300 (5), p 550-554) verglich die Überlebensraten von HIV-Patienten, welche eine antiretrovirale Therapie starteten. Dabei wurde die Gruppe mit einer Geschichte von intravenösem Drogenkonsum mit derjenigen ohne verglichen. Die Hazard Ratio für Mortalität war gleich für IDU's und nicht IDU's. In dieser Population war intravenöser Drogengebrauch also nicht assoziiert mit einer verminderten Überlebenszeit von IDU's welche eine Therapie gestartet haben. Montaner folgerte, dass eine antiretrovirale Behandlung nicht nur die Morbidität und Mortalität von IDU's beeinflusst, sondern auch als Mittel zur Prävention eingesetzt werden kann. Antiretrovirale Behandlung und andere Präventionsstrategien sollten kombiniert eingesetzt werden. Die Frage für die Population der IDU's ist deshalb eher ob die Interventionen (medikamentös und verhaltensorientiert) im oder ausserhalb des medizinischen Settings stattfinden.

„Harm Reduction Strategien“ in Europa weiterbringen – Was hat funktioniert!

Patrizia Carrieri, Frankreich

Patrizia Carrieri gab einen kurzen Überblick über erfolgreiche „Harm Reduction“ Strategien in Europa, darunter das Niederländische Model, die Frankfurter Harm Reduktion, das Schweizer Model und Erfahrungen aus Frankreich. Zusammenfassend hat sich gezeigt, dass folgende Faktoren zum Erfolg beitrugen: a) eine schnelle Implementation eines ganzen Massnahmen-Paketes mit parallelen Interventionen auf ver-



schiedenen Ebenen, b) Interventionen welche bei der Zielpopulation ansetzen (dorthin gehen wo Patienten sind), c) einen freien Zugang zu Opioid-Substitutions-Programmen mit genügend hoher Dosierung und d) Zugang zu Antiretroviralen Therapien. Faktoren die nicht funktioniert haben waren: a) nichts zu tun, b) repressive Massnahmen zu verstärken, und c) den Zugang zu Opioid-Substitutions-Programmen sowie zu antiretroviraler Therapie zu limitieren. Länder übergreifend brauche es eine Normalisierung des Drogengebrauches, erweiterten Zugang zu Opioid-Substitutions-Programmen, Mitbeteiligung der Gesellschaft, Surveillance Systeme, Zugang zu antiretroviralen Therapien auch zu Präventionszwecken (was auch neue Behandlungen und in Ressourcen armen Ländern beinhaltet).

Konsequenzen der Internationalen Drogen Policy für intravenöse Drogenbenutzer und die HIV Epidemie in Osteuropa

Vladimir Mendelevich, Russland

Vladimir Mendelevich begann sein Referat mit Fragen die von Ausländern an Russen gestellt werden: „warum habt ihr keine Opioid-Substitutions-Programme? Warum unternimmt ihr nichts in Bezug auf Harm-Reduction?; Warum unternimmt die Regierung nichts bezüglich Nadelaustauschprogrammen?“. Darauf meinte er, die Frage die sich die Russen dann stellen sei, warum Ausländer so provozierende Fragen stellen. Fakten sind, dass in Russland 2.5 Millionen Menschen illegale Drogen konsumieren, davon konsumieren 90% Opiode. Jährlich sterben etwa 30'000 Personen an einer Überdosis. Etwa 60% der Menschen mit HIV in Russland, fallen in die Transmissionsgruppe der Intravenösen Drogenbenutzer. Das Hauptproblem aus Sicht von Mendelevich ist die Opposition in der Gesellschaft und von Fachpersonen gegen Opioid-Substitutions-Programme. Gemäss seinen Angaben existiert keine professionelle oder soziale Gruppe, welche öffentlich Opioid-Substitutions-Programme protegirt. Vor kurzem war das Statement eines Kollegen an einer HIV-Konferenz in Moskau, dass Opioid-Substitutions-Programme, der erste Schritt zur Legalisierung der Drogen seien und dass es keine Evidenz für solche Programme gebe. Diese Ansicht scheint sich trotz Evidenz aus dem Ausland auch in Fachkreisen zu halten. Interessanterweise sind jedoch Russland und Turkmenistan die einzigen Länder der ehemaligen Sowjetunion in denen sich das Verbot für Opioid-Substitutions-Programme hartnäckig gehalten hat. Mendelevich führt dies auf die Strukturen der „Narkotologischen Abteilungen“ zurück, in denen schädlicher Substanzen-Gebrauch auch mit Zwangstherapien und unter anderem mit Neuroleptika und Antidepressiva behandelt wird. In einer Umfrage unter Ärzten (Narkotologen), was ihren Patienten am meisten helfe, antworteten 54% der befragten Fachpersonen mit „Religion“. In seinem Schlussvotum plädierte Mendelevich, dass Russland weg von einem nur repressiven Ansatz, nicht zu einem total liberalen jedoch zu einem ausgeglicheneren (balanced) Ansatz im Umgang mit Drogenbenutzern kommen sollte.



Aus der Session: HIV während der Schwangerschaft, in der Kindheit und Adoleszenz

Psychosoziale Aspekte in einer Kohorte von vertikal infizierten Adoleszenten mit HIV: Offenlegen der Diagnose (Disclosure), Adhärenz, und Verhalten

Gonzalez

Diese spanische Untersuchung, welche in fünf pädiatrischen Kliniken in Madrid durchgeführt wurde, beschreibt das psychosoziale und verhaltensmässige Profil von vertikal HIV-infizierten Jugendlichen. Dies ist insofern eine wichtige Untersuchung, da es zu dieser Population und deren Verhalten noch kaum Daten gibt. Bei medizinischen Routineuntersuchungen erhielten Eltern/Bezugspersonen sowie 75 Jugendliche einen halbstrukturierten Fragebogen und einen strukturierten Fragebogen (Strengths and Difficulties Questionnaire SDQ). In der Untersuchungsgruppe der Jugendlichen waren 57% weiblich, das Durchschnittsalter war 15.9 Jahre (12.2-19.6) und 80% befanden sich in der Tanner Stufe V der körperlichen Entwicklung. Bezüglich HIV-Infektion, war der Median der CD4 Zellzahl bei 715 Zellen/mm³, der Median der Viruslast bei 50 Kopien/ml und 93% erhielten eine antiretrovirale Therapie. Während 80% der Jugendlichen über ihre Diagnose Bescheid wussten, war der Rest auf Wunsch der Eltern nicht informiert. Nur 49% der Jugendlichen waren schon unter 10 Jahren über die HIV-Infektion informiert worden. Die Jugendlichen, welche informiert waren, hatten eine ungenügende Vorstellung von der HIV-Infektion, antiretroviralen Medikamenten und deren Wirkung. Beispielsweise konnten nur 8% eine gute Definition von antiretroviralen Therapien geben und nur 17% konnten die Wirkung dieser Therapien beschreiben. Während die meisten Eltern angaben, offen mit Ärzten über HIV sprechen zu können, sprachen 30.7% nur bei speziellen Vorkommnissen mit den Jugendlichen und 36% vermieden es ganz über das Thema zu sprechen. Von den Jugendlichen selbst gaben 56% an, sich bei Zweifeln an die Eltern zu wenden. Nur 19% der Jugendlichen hatten die HIV Infektion in der Schule offen gelegt, 16% gegenüber Freunden der Eltern und 8% gegenüber gleichaltrigen Freunden. Eine auch sexuelle Beziehung hatten 22 %, davon hatten 6% die HIV-Infektion ihrem Freund/Freundin offen gelegt. Die meisten Jugendlichen waren nicht selbständig in der Vorbereitung und Einnahme der Medikamente und 29.4% gaben Schwierigkeiten mit der Einnahme an. Die häufigsten mit dem SDQ erfassten psychosozialen Probleme waren: Hyperaktivität (35%), Emotionale Probleme 35%, Probleme mit sozialen Beziehungen (12%) und Verhaltensauffälligkeiten (10%). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das Offenlegen der Diagnose gegenüber Kindern aber im näheren Umfeld immer noch schwierig zu sein scheint. Die Jugendlichen weisen Probleme in Bezug auf das Erhalten und Verarbeiten von Wissen zum Umgang mit der HIV Infektion und der Behandlung auf. Dies zeigt sich insbesondere in Bezug auf ein selbständiges Management der ART während im Bereich des Sexualverhaltens kaum Daten existieren.



Antiretrovirale Therapie (diverse Referenten, PS4)

- **Monotherapie (Maintenance versus Induction Monotherapie)**
- **Einmal tgl. versus zweimal täglich PI, Zwei PI vs. ein PI**
- **Pro und Contra Monotherapie**

Themen, die an der ersten Therapiesession behandelt wurden und deren Vor- und Nachteile in einem Schlussreferat von J. Arribas diskutiert wurden.

PS4/1: Non-inferior efficacy shown across different efficacy endpoints in the MONET trial of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy. (D. Ripamonti)

Wenn man Monotherapiestudien miteinander vergleicht ist die Definition der Endpunkte entscheidend, vergleicht man Viruslast $< 50\text{cp/ml}$, resp. $< 400\text{cp/ml}$, wie definiert man virologisches Versagen; Ist eine erfolgreiche Therapieintensivierung mit Nukes ein Erfolg, oder ein Versagen?

In der MONET Studie wurden 256 optimal supprimierte ($\text{VI} < 50\text{cp/ml}$) Patienten eingeschlossen und in den Monotherapiearm mit DRV/r (800/100) einmal täglich ($n=127$) versus DRV/r plus zwei NRTI, Tripletherapiearm, randomisiert ($n=129$). Primärer Endpunkt $\text{VI} < 50$ bei Woche 48 und switch=failure. HIV RNA Suppression at week 48 86.2% in Monotherapie, 87.8% in TripleTherapie. 30 Patienten mit treatment failure, 18 wiederholt RNA blips, 13 zwischen 50 bis 200 RNA Kopien, 12 Patienten switched oder beendeten frühzeitig.

Die Studie wird weitergeführt, bis jetzt konnte eine non-inferiority von DRV/r Monotherapie versus Triple Therapie gezeigt werden.

PS4/2: Use of twice daily darunavir as substitution for dual boosted PI's in virologically suppressed patients: primary endpoint results of a pilot randomized clinical trial. (C.Cohen)

24 optimal supprimierte Patienten wurden 1:1 randomisiert zu DRV/r 600mg zweimal täglich für 48 Wochen, oder die dual geboostete PI Therapie für 24 Wochen weiterzuführen mit der Möglichkeit eines switch zu DRV/r bei Woche 24.

Baseline dual PI waren ATV/SQV/r ($n=6$), ATLV/LPV/r ($n=7$), SQV/LPV/r ($n=7$), FPV/LPV/r ($n=3$), NLF/SQV/r ($n=1$).

Virologische Suppression bei beiden Gruppen bei Woche 24, kein virologisches Versagen. Keine signifikanten Änderungen im Lipidstatus, Behandlungszufriedenheit Trend zu DRV/r, single PI, Kosteneffizienz ebenfalls im DRV/r Arm besser.

Fazit: DRV/r kann die Therapie mit 2 PI's ersetzen, ist Kosteneffektiv und die Behandlungszufriedenheit steigt.



PS4/3: Efficacy and safety of LPV/r monotherapy versus standard of care consisting of a protease inhibitor and two NRTI's in adults with HIV-1. (P. Cahn)

360 Tage, 80 Patienten, 41 randomisiert in Monotherapiearm mit LPV/r, 39 Tripletherapie. Nach einem Jahr beendeten 71 Patienten den trial (39 LPV/r, 32 Triple arm). 38 Patienten unter LPV/r und 31 unter Triple Therapie hatten eine HIV RNA < 200, resp. 37 LPV/r und 30 Triple hatten eine HIV RNA < 50.
4 Patienten im LPV/r arm mussten mit 2 NRTI reinduziert werden.

Konklusion der Studie: Wirksamkeit und Sicherheit von LPV/r Monotherapie scheint vergleichbar mit Triple Therapie zu sein, deshalb mögliche Therapiestrategie (maintenance) in optimal supprimierten Patienten.

PS4/4: A Phase II, open label trial in treatment-naive, HIV-1-infected subjects who received DRV/r as induction monotherapy. (P. Patterson)

DRV/r 800/100mg. 45 Patienten gescreent, 38 screen failures, 7 Patienten erreichten week 12, 3 week 32. Bei Woche 4 zeigten alle ein VL Abfall von > 1.0 log. 5 von 7 Patienten zeigten dann eine inadäquate Ansprechrate, so dass die Studie gestoppt wurde.

Obwohl alle Patienten einen VL Abfall > 1 log mit einer DRV/r Induktionsmonotherapie zeigten, konnte nicht bei allen eine komplette Suppression erreicht werden.

Auf diese Studie basiert, kann eine Monoinduktionstherapie mit DRV/r nicht empfohlen werden.

PS4/5: Once daily single agent therapy with LPV/r in subjects virologically suppressed on twice daily LPV/r single agent therapy IMANI III 48 weeks final results. (J. Gathe)

Optimal supprimierten Patienten können von LPV/r zweimal tgl. auf einmal täglich umgestellt werden; eine optimale Adherence vorausgesetzt.

PS4/6: Atazanavir/r monotherapy for maintenance of virologic suppression: 48 week primary analysis of the 96 multicentre, open label, single arm, pilot OREY study. (F. Pulido)

Sicherheit und Effektivität von ATV/r Monotherapie (OREY). Der primäre Endpunkt: Treatment failure Rate (bestätigte VL > 400cp/ml oder Studienabbruch) bei Woche 48. Sekundäre Endpunkte: virologische Rebounds, Resistenzen, CD4 Änderung und Sicherheit.

61 Patienten wurden eingeschlossen, 75% Männer, median CD4 Zellzahl 514 G/l. Mediane Zeit der vorgängigen Suppression war 209 Wochen.



Treatment failure in 21% und virologische Rebound (400 und 50) waren 12% respektive 27%. Von den 15 Patienten, die den trial stoppten, hatten 9 ein virologisches Versagen und wurden intensiviert mit 2 Nukes (7 vor week 48 und 2 bei week 48), 6 beendeten die Studie aus anderen Gründen. Resuppression konnte in 6 von 7 vor Woche 48 und einer bei Woche 48 erreicht werden.

Bei einem Patienten mit einer VI von > 1000 bei Woche 36 konnte eine Mutation N88S detektiert werden.

Mean CD4 Veränderung zu Baseline war 53 G/l.

79% der Patienten blieben unter ATV/r Monotherapie < 400cp/ml bei Woche 48, Reinduktion mit Nukes war erfolgreich.

PI Monotherapy Pro and Cons (J. Arribas)

Bis heute sind sehr viel Monotherapiestudien erschienen mit den verschiedenen PI (ATV/r, LPV/r, DRV/r.....). Einerseits handelt es sich um Studien welche naive Patienten einschloss (Induktionstherapie), andererseits Patienten unter etablierter Triple Therapie mit optimal supprimierter VI (Maintenance).

Warum Monotherapiestudien: Es geht um Kosteneffektivität, Vermeidung/ Verringerung von Nebenwirkungen, Therapievereinfachung.

Was weiss man bis jetzt; Failures unter Monotherapie, wie man sie auch definiert, sind meist reversibel, wenn wieder auf eine Dreierkombinationstherapie umgestellt wird. Resistenzentwicklung werden keine (wenig) entdeckt, es gibt keine Hinweise für vermehrte Mutationen unter PI Monotherapie.

Die Adherence spielt eine grosse Rolle, um virologische Suppression zu erhalten, die Forgiveness unter Monotherapie ist gering.

CONTRA	PRO
Weniger Effektivität als Triple Therapie	„Reversible“ Failures
Vermehrt low level Virämie	dito
Erhöhtes Risiko für Resistenz?	Sehr kleines Risiko, PI abhängig?
Gute Adhärenz nötig	Reversible Failures
Dauer ?	2 Jahres Resultate erfolgversprechend
Wirksamkeit in Reservoir (ZNS/Genital)	Mehr Forschung, auch für Triple Therapie
Benefit nicht erwiesen	Weniger Lipatrophie, Kosten effektiver
Wenig Daten	882 Patienten unter Monotherapie in publizierten Daten

Guidelines EACS 2009; Version 5:

PI monotherapy with bid LPV/r, or preferably qd DRV/r, might represent an option in patients with intolerance to NRTI or for treatment simplification. Such strategy only



applies to patients without history of failure on prior PI-based therapy and who have had viral load < 50 cp/ml in at least the past 6 month.

Das Verhalten der Viruslast in den Kompartimenten unter den einzelnen Regimen, das definieren von Prädiktoren bezüglich virologischem Versagen, wird in der Zukunft wahrscheinlich richtungsweisend sein, um den Patienten weiterhin eine für sie optimale, nebenwirkungsarme und v.a. aber auch sicherer Therapie zu gewährleisten.

Es wird noch einiges zu tun geben.....