Zusammenfassung

XVIII International AIDS Conference

18.-23. Juli 2010

Wien, Österreich

von Prof. Dr. Pietro Vernazza, St. Gallen 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, 2010. Kopien unter Quellenangabe (**www.infekt.ch**) selbstverständlich erwünscht.

INHALTSVERZEICHNIS

Die Welt-AIDS Konferenz 2010: Ein wichtiges politisches Ereignis für die Weltgesundheit – erste Eindrücke ... 3

Die Welt-AIDS Konferenz in Gefahr: Der interdisziplinäre Austausch schwindet ... 3
Blick auf Osteuropa: Global Fund streicht Unterstützung für Russland - auch Bashkortostan ist betroffen ... 4

HIV-Epidemiologie und Prävention ... 5

HIV-Neudiagnosen bei Frauen in CH: Zunehmend bei Migrantinnen, überwiegend aus Subsahara-Afrika ... 5
Prävention für Menschen mit HIV und für sero-differente Paare ... 5

Vaginale Mikrobizide, PrEP und Therapie als Prävention ... 7

Vaginale Mikrobizide – Endlich das Kondom für die Frau? ... 7
PrEP: Eine Präventionsstrategie die auf sich warten lässt ... 9
Therapie für alle: Hilft dies wirklich, um die Epidemie einzudämmen? ... 10

Wann mit Therapie beginnen? ... 11

Frühzeitige Therapie macht sich auch in armen Ländern bezahlt ... 11
Erkenntnisse von Long-Term Non-Progressoren: Wie lange mit Therapie warten? ... 11
Neuropsychologische Veränderungen auch unter Therapie: Frühzeitig behandeln! ... 12

Neue Medikamente ... 13

ECHO und Thrive - Zwillinge mit unmöglichen Namen: 48 Wochen Rilpivirine (TMC278) ... 13
HIV-Integrasehemmer: Eine zweite Generation steigt ins Rennen ... 14
TBR-652: Neue Substanz mit halb neuem Ansatzpunkt! ... 15

Neue Therapiestrategien ... 15

Nevirapine: Neue Formulierung für neuen Schwung! ... 15
Progress or not? Neue Medikamente sollen Nukleosid-Analoga ersetzen ... 16
Protease-Hemmer->Raltegravir- Switch: Teure Therapie wird schweineteuer! ... 17
Abacavir vs. Tenofovir: Eine ewige Patt-Situation ... 19
Wenig Neues von der Monotherapie-Front: Monet 96 Wochen erfolgreich ... 20

Diagnostik und Managementfragen ... 21

Neues von der Schnelltest-Front ... 21
Tuberkulose bei HIV: HIV-Therapiebeginn nicht hinauszögern ... 22
Jugendliche mit HIV: Transitionen, Adherence, Disclosure und Sexualität ... 22

Weitere Hinweise auf Präsentationen von Interesse (mit direkten Links!) ... 24

Infektion mit resistentem Virus: Resistenzprüfung verbessert Behandlungsresultat (TH LB B108) ... 24
Maraviroc qd versus Standardtherapie Truvada mit ATV/r (TH LB B203) ... 24
SPARTAN: Ein unkonventioneller Versuch von Atazanavir + Raltegravir zweimal täglich (TH LB B204) ... 24
572: Der neue Integrasehemmer auch bei Therapienaiven in Phase 2 erfolgreich (TH LB B205) ... 25
Bi-Therapie mit 3TC: Die Antwort auf Probleme mit Monotherapien (TH LB B207) ... 25
PrEP mit Tenofovir gut verträglich. Mindestens das. (FR LB C102) ... 25

Die Welt-AIDS Konferenz 2010: Ein wichtiges politisches Ereignis für die Weltgesundheit – erste Eindrücke

Die Welt-AIDS Konferenz in Gefahr: Der interdisziplinäre Austausch schwindet

Bewegte Geschichte der Welt-AIDS Konferenz
Der erste AIDS Kongress fand 1985 noch ohne viel Publikum in Atlanta, dem Sitz des CDC statt. Ein Jahr später in Paris, gefolgt von Washington, dann Stockholm, Montreal und San Francisco. Doch seither wegen der US-Einreisesperre für HIV-Positive nie mehr in den USA (mehr zur Geschichte auf Wikipedia). Mit der Aufhebung dieser Beschränkung, ist der Weg nun für 2012 offen für einen Kongress in Washington DC.

Policy and Science - Synergien nutzen
Die ersten Jahre der AIDS Epidemie waren gezeichnet von einem engagierten Kampf gegen die Diskriminierung von homosexuellen Menschen, Drogensüchtigen und Sexworkern. Es war kein Zufall, dass der Kongress in San Francisco gleichzeitig mit der Streetparade abgehalten wurde. Der Kampf hat sich gelohnt. Für keine andere Krankheit konnte in so kurzer Zeit eine Therapie aufgebaut werden, die den Betroffenen jetzt eigentlich ein "normales" Leben erlaubt. Ein Leben zwar mit (noch) täglicher Tabletteneinnahme, doch immerhin mit praktisch normaler Lebenserwartung, normaler Sexualität, Familienplanung und Arbeitsmöglichkeiten.

Für Prävention viel gelernt
Wir haben gerade aus der interdisziplinären Arbeit und dem Engagement von HIV betroffenen Mensch in frühen Jahren viel gelernt, insbesondere die Erkenntnis, dass Solidarität mit betroffenen Gruppen eine Voraussetzung für eine gute Prävention ist. Erst wenn eine HIV-positive Person sicher sein kann, dass sie keinerlei Diskriminierungen zu befürchten hat, wird sie offen mit ihrer Krankheit umgehen können. Dies erleichtert Prävention, den Zugang zum HIV-Test und zur Therapie.

Harm Reduction in Osteuropa zentrales Thema der Konferenz
Unsere Erfolge der HIV-Prävention werden aber überschattet von der sich rapide ausbreitenden HIV-Epidemie in Osteuropa, insbesondere in Russland. Doch leider foutieren sich die Russischen Gesundheitsbehörden um die Erkenntnisse und Erfolge der Schadensminderungsprogramme im Westen. Deshalb wollte die Internationale AIDS Society (IAS) den Kongress in Russland durchführen. Doch weil sich keine Stadt für 25'000 Kongressteilnehmer in Russland finden liess, ist Wien eingesprungen. Die IAS hat geplant, einen Drittel ihrer Aufwendungen dem Thema Harm-Reduction in den Oststaaten zu widmen. Der Fokus Russland war gut geplant. Viele Sessions wurden simultan übersetzt, alle Schilder waren in Englisch und Russisch. Ein engagierter Kampf für die Sache, ähnlich dem Kampf gegen die Diskriminierung in den ersten Jahren der AIDS Epidemie.

Nicht viel vom Engagement sichtbar
Doch die Energie ist verpufft. Die Russische Regierung habe, so wurde uns von gut unterrichteten Kreisen erzählt, ihren Offiziellen per Brief empfohlen, den Kongress nicht zu besuchen. Im Klartext heisst dies: Verboten! Eine klare Absage also gegen die erfolgreichen Strategien der Harm-Reduction, gegen Spritzenabgabe und Methadon, gegen Kooperation mit Drogensüchtigen, gegen Solidarität mit Betroffenen. Von den Russen war insgesamt wenig zu sehen. Wenig Diskussion, Dampf abgelassen ohne Wirkung. Wenigstens hat die IAS während des Kongresses ein klares Statement verfasst: Russland verstosse mit seiner Ablehnung gut etablierter Methoden nicht nur gegen die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin, sondern auch gegen die Menschenrechte (Statement vom 22.7.10 als pdf).

Vienna Declaration - ein Hoffnungsschimmer
Ein Lichtblick ist die in Wien lancierte Wiener Deklaration, the Vienna Declaration. Bis um 25.7. wurde sie bereits 13'700 mal unterzeichnet. Die Deklaration will festhalten, dass es keine Frage mehr ist, dass die HIV Epidemie durch Therapie, Abgabe von sterilem Injektionsmaterial, Substitutionsprogrammen für Drogensüchtige und optimierte Betreuung von Süchtigen gestoppt werden kann.

Thanks to a critical mass of scientific evidence we know with certainty we can halt the spread of HIV in this population simply through providing HIV treatment, clean needles and evidence-based addiction treatments like opioid substitution therapy, supervised injection sites and medicalized heroin.

Interdisziplinarität schwindet

Mir scheint **13'700** Unterschriften sind kläglich, wenn man bedenkt, dass fast doppelt so viele an der Konferenz teilgenommen haben und noch viele Abwesende das Statement unterzeichnen könnten. Doch leider hat auch die Interdisziplinarität am Kongress gelitten. Aus den früheren engagierten Diskussionen bei wissenschaftlichen Beiträgen ist nichts mehr übrig geblieben. Dafür veranstalten Betroffene im *global village* eine Eigenwelt für sich, wo viel ausgetauscht und getanzt wurde und Theatervorführungen inklusive einer Modeschau von Brasilianischen Sexworkern Abwechslung bieten. Aber ist das interdisziplinär? Es ist auch kein Wunder, dass Kliniker dem HIV-Kongress zunehmend fernbleiben. Noch nie hatte ich es so einfach, ein Programm zusammen zu stellen. Die wirklich interessanten Beiträge waren so spärlich, dass man sich kaum je zwischen zwei Parallelvorträgen entscheiden musste. Überhaupt waren Originalbeiträge, also Vorstellungen von wissenschaftlichen Beiträgen sehr spärlich.

Wenn es diesem Kongress in Washington 2012 nicht gelingt, wieder eine wachsende Zahl von Klinikern zu mobilisieren, so wird über kurz oder lang auch das Interesse der Pharmaindustrie abflauen und das Geld für Zirkus und Stelldichein ebenfalls fehlen. Schade, denn die politischen Anliegen sind noch immer gross. Die Diskriminierungen - auch in der Schweiz - noch weiterhin an der Tagesordnung und die Rechtsprechung im Bereich HIV-Übertragung gefährdet nach wie vor unsere Präventionsbestrebungen in der Schweiz (vgl. dazu das Poster von L. Ruggia und K. Pärli der Eidg. Kommission für AIDS-Fragen - EKAF).

Blick auf Osteuropa: Global Fund streicht Unterstützung für Russland - auch Bashkortostan ist betroffen

Die NGO GolosAntiSpid in Ufa steht vor dem Aus. Global Fund zieht seine Gelder zurück. Die Regierung unterstützt die Organisation nicht. Damit sind die Präventionsprogramme bei Drogenbenutzern und Sexworkerinnen gefährdet. **Wir rufen zu Spenden auf.**

Russland ignoriert die Botschaft der AIDS-Konferenz

Die Konferenz lief unter dem Motto „Rights here, right now". Menschenrechte sind fundamental im Kampf gegen HIV/AIDS. Nur wenn auch vulnerable Gruppen wie Männer die Sex mit Männern haben, Personen, die Drogen benutzen, Frauen und Kinder, SexarbeiterInnen und Menschen im Gefängnis Zugang zu Prävention und Therapie haben, kann die Verbreitung von HIV eingegrenzt werden.
Gerade in Osteuropa und Zentralasien steht es um die Menschenrechte schlecht bestellt. Insbesondere für Drogenbenutzer und Sexarbeiterinnen, welche die höchste HIV-Prävalenzrate in der Bevölkerung - bis 40 Prozent - aufweisen. Verschiedene Rednerinnen an der Konferenz wiesen darauf hin, dass Substitutionstherapien wie Spritzenabgabenprogramme immer noch verboten sind. Die Finanzierung der wenigen Pilot-Programme gestaltet sich äußerst schwierig, weil der Global Fund seine Gelder abzieht. Dies, weil Russland über genügend eigene Mittel verfügt. Außerdem limitiert Russland die ausländische Finanzierung.

Nicht tatenlos zusehen!

Der am Kantonsspital St. Gallen domizilierte Verein I.T.S.R. (Infekt Team Schweiz Russland) unterstützt seit mehreren Jahren das Aidszentrum in Ufa/Baschkortostan und die NGO GolosAntiSpid. Die Geschäftsführerin Anna Dubrovskaja (s. Bericht über Arbeit in St. Gallen vom 4.8.08) war ebenfalls in Wien und erzählte von ihrer verzweifelten finanziellen Lage. Ihre Präventionsprogramme bei Drogenbenutzern sind durch den Rückzug des Global Fund akut gefährdet. Die Baschkirische Regierung bietet keine Unterstützung an.
I.T.S.R. plant ein grösseres Pilotprojekt zur Schadensminderung bei Drogenbenutzern mit Golos-AntiSpid und betreibt momentan Lobbying bei Regierungsstellen. In der Zwischenzeit muss eine kurzfristige Lösung für die laufenden Projekte gefunden werden.

Spendenaufruf bei unseren Lesern:

Wir rufen deshalb zu Spenden auf, damit GolosAntiSpid weiterhin HIV-Infektionen verhindern und Leben retten kann. Bill Clinton sagte an der Konferenz: "**5 Dollars make a difference"**. In diesem Sinne freuen wir

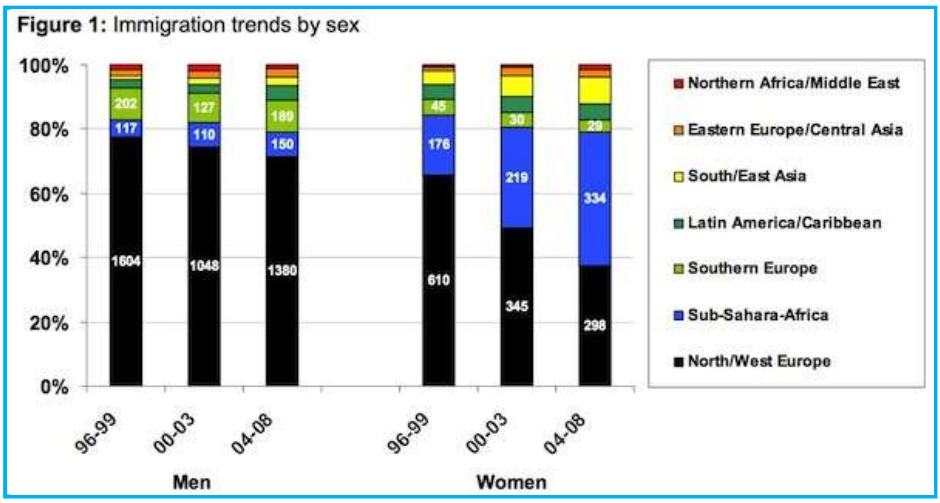
uns über jeden kleinen wie auch grossen Betrag. Bitte spenden mit Vermerk "Prävention Ufa" auf Kontonummer Postcheck: **85-233554-1**, I.T.S.R., Kantonsspital, CH-9007 St.Gallen oder durch Eintrag auf folgendem Formular (klick!). **Wir werden den gesamten Spendenbetrag ohne Administrationsabzug für das Präventionsprogramm vor Ort einsetzen!** Die Spenden sind steuerlich abzugsberechtigt (Beträge ab CHF 50.- erhalten automatisch Bestätigung). Mehr Info über I.T.S.R. hier.

HIV-Epidemiologie und Prävention

HIV-Neudiagnosen bei Frauen in CH: Zunehmend bei Migrantinnen, überwiegend aus Subsahara-Afrika

Die Epidemie der HIV-Infektion in der Schweiz wird von sehr unterschiedlichen Faktoren bestimmt. Eine Untersuchung von Clara Thierfelder et al. im Rahmen der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie (**SHCS**) zeigt einen deutlichen Anstieg der Kohorteneinschlüssen bei Frauen aus Afrika.

Das Poster „Partizipation und Retention von Migranten in der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie (SHCS)“ zeigt auf, dass Migranten, trotz quantitativer Zunahme in Kohorte (Zeitraum 1996-2008) untervertreten sind. Insbesondere Männer aus Sub-Sahara-Afrika haben ein höheres Risiko nicht in der SHCS teilzunehmen (OR 5.4, 95% CI 4.2-6.9) oder vorzeitig aufzuhören (HR 2.6, 95% CI 2.1-3.1). Qualitative Forschung ist notwendig, um Gründe hierfür zu analysieren.



Aus Sicht der Autorin ist das Thema Migration & HIV an AIDS 2010 zu kurz gekommen. Dabei müssten Fragestellungen wie Optimierung des Zugangs zu antiretroviraler Therapie für Migranten, Fortführung der Therapie bei Wegweisung ins Herkunftsland, Transfer zwischen Gastgeberländern mit Gewährleistung der Therapie-Fortsetzung und der Umgang mit inoffizieller Migration (Sans-Papiers) dringend angegangen werden. Gerade eine Welt-AIDS-Konferenz auf Europäischem Boden hätte eine Harmonisierung und Identifikation von Best Practice-Ansätzen im Vergleich der Gastgeberländer ermöglichen können. Stattdessen gab es keine einzige Plenarsitzung zum Thema Migration. Unser Poster aus der Schweiz war eines von nur 7 Postern aus high income countries in diesem Zusammenhang.

Von einem Delegierten am Stand der Internationalen Organisation für Migration (IMO) erfuhr ich, dass Kongressteilnehmer aus verschiedenen Europäischen Ländern bereits das gleiche Anliegen einer besseren Präsenz migrations-spezifischer Herausforderungen geäussert hätten. Zu überlegen wäre, entweder die Integration des Themas in eine der nächsten HIV/AIDS-Weltkonferenzen oder eine separate Konferenz zum Thema Migration & HIV. Wichtig wäre auch, betroffenen Migranten und ihren Supportgruppen das Wort zu geben.

LINK: Tierfelder et al, TuPE0408

Prävention für Menschen mit HIV und für sero-differente Paare

Verschiedene Präsentationen widmeten sich der Prävention für Menschen mit HIV (Positive Prevention) und der von sero-differenten Paaren sowie deren Perspektiven. Hier eine kleine Zusammenfassung.

Die Botschaft, welche sich wie ein roter Faden durch die Präsentationen zog, wurde bereits an der Eröffnung von Julio Montaner folgendermassen formuliert: „*It is no more treatment and prevention, now treatment is prevention!*“ Es ging aber nicht nur um die Möglichkeiten der ART als Präventionsmittel. Neu war auch der Konsensus, dass Forscher aus verschiedenen Bereichen zusammen arbeiten sollten, um die Bedeutung und Umsetzung von kombinierten biomedizischen, strukturellen und verhaltensorientierten Präventionsinterventionen in verschiedenen Weltregionen zu diskutieren.

Positive Prevention gestern und heute

Jeffrey Fisher (USA) leitete mit einem Überblick über die Präventionsarbeit für Menschen mit HIV ins Thema ein (MOAC0101). Gemäss seinen Ausführungen wurden Menschen mit HIV bis ins Jahr 2000 kaum als Zielgruppe für die Prävention beachtet. Danach wurde diese Gruppe vor allem durch Verhaltensinterventionen darin unterstützt, Transmissionen zu verhindern. In Metaanalysen (Crepaz, 2006; Johnson 2006) wurde die Wirksamkeit solcher Programme nachgewiesen. Diese Studien wurden meist in Gruppen und ausserhalb der klinischen Betreuung durchgeführt. Fisher weist auf den aktuellen Bedarf hin, eine nächste Phase in der so genannten „Positive Prevention" einzuleiten. In dieser Phase sollten verschiedene Ansätze der Prävention, wie zum Beispiel verhaltensenorientierte und biologische, miteinander verbunden werden. Das bedeutet, dass Präventionsinterventionen systematisch in den klinischen Alltag integriert werden sollten, damit beispielsweise die antitretrovirale Behandlung mit Verhaltensinterventionen im Bereich der Medikamenten-Adherence und des Sexualverhaltens kombiniert werden können. Zudem sollten – gemäss Fishers Modell – Präventionsinterventionen bei der Testung beginnen und sich über den ersten medizinischen Kontakt bis hin zur Langzeitbetreuung systematisch hindurch ziehen. Dies erfordert eine enge Zusammenarbeit von Fachpersonen, die bisher auf einen Bereich und eine Präventionsstrategie spezialisiert waren.

Auch Vuyiseka Dubula (Südafrika) als Repräsentantin der Menschen mit HIV im South African National AIDS Counsil, forderte eine neue Phase der „Positive Prevention" (MOPL0101). Sie sieht darin vor allem das Recht auf Gesundheit, Menschenwürde (Dignity) und Prävention für alle Menschen mit HIV. Dabei betonte sie einerseits, dass die Prävention der HIV-Transmission die Verantwortung der gesamten Bevölkerung ist, andererseits bräuchten Menschen mit HIV jedoch den Zugang zur Therapie, zur Prävention und zur Reproduktion, um diese Verantwortung wahrnehmen zu können. Barrieren sieht sie auf verschiedenen Ebenen: so kritisiert sie zum Beispiel aktuelle Diskussionen in der EU über längere Patente für Medikamente oder die nach wie vor bestehende Kriminalisierung der HIV-Transmission, Homosexualität oder Sexarbeit in vielen Ländern.

Perspektiven von Betroffenen zum Umgang mit Risiken

Ein ganzes Symposium widmete sich den Bewältigungsstrategien und Lebensperspektiven von Paaren mit sero-differentem HIV Status. Ein Thema, welches im weiteren Sinne sicher auch unter die Prävention bei Menschen mit HIV eingeordnet werden kann.

Eine Studie, welche für die Schweiz von besonderer Bedeutung sein dürfte ist die der Australierin Asha Persson (MOSY1006). Sie führte qualitative Interviews mit 20 sero-differenten heterosexuellen Paaren zu deren sexuellem Verhalten und dem Einfluss des EKAF-Statements auf dieses Verhalten. Dazu verglich sie Interviews, die vor dem EKAF-Statement (2004/2006) durchgeführt wurden mit solchen, die danach durchgeführt wurden. In beiden Phasen wurde häufig ohne Kondome verkehrt und gewisse Überlegungen zur Infektiosität wurden einbezogen. Die Entscheidungen für ungeschützten Verkehr waren jedoch fast ausschliesslich von emotionalen Gründen, durch Angst vor Stigmatisierung und starke Ambivalenz geprägt. Keine der Personen, die nach dem EKAF-Statement interviewt wurden, gaben an, das so genannte „Swiss Consensus Statement" zu kennen und damit hatte es auch wenig direkten Einfluss auf ihre Erfahrungen. Alle Personen stellten jedoch einen Zusammenhang der Viruslast und der Infektiosität her, äusserten jedoch Unsicherheiten in Bezug auf die Bedeutung einer höheren oder tieferen Viruslast für ihre eigene Situation. Wenn auch nicht von Bedeutung auf einer persönlichen Ebene, so empfanden einige die ‚Schweizer Botschaft' doch als Befreiung von der Gefahr, den Partner/die Partnerin anstecken zu können. Ein Paar äusserte sich sehr erstaunt darüber, nichts vom Statement gehört zu haben, zumal sie aufgrund eines Kinderwunsches in Beratung gewesen waren. Die Autorin folgerte, dass Entscheidungen zum sexuellen Verhalten weniger auf Risikokalkulationen basieren, als auf emotionalen Gründen. Deshalb sollte die Botschaft des EKAF-Statements in eine reale Beratungsstrategie umgesetzt werden.

Bourne (UK) (MOAC0102) untersuchte in einer qualitativen Studie, wie homosexuelle Männer mit HIV verschiedene Strategien der Risikoreduktion wahrnehmen und wie sie damit umgehen. Dazu wurden mit 42 Männern in England und Wales qualitative Interviews geführt. Alle Männer lehnten Strategien ab, welche Transmissionsrisiken nur reduzieren und zogen es vor, diese, wie sie meinten, durch Kondomgebrauch zu eliminieren. Trotzdem wurde dieser Wunsch, mit sero-differenten Sexpartnern Kondome zu gebrauchen, durch situative Faktoren beeinflusst und konnte nicht immer eingehalten werden. Risikoreduktionsstrategien wurden kaum im Voraus geplant. Sondern sie dienten dazu, Erklärungen und Rechtfertigungen für unge-

schützten Verkehr zu finden, den die Männer im Nachhinein bedauerten. Die Autoren folgerten, dass die Männer in Bezug auf die Wirkung von Risikoreduktionsstrategien unsicher sind. Es ist unklar, ob diese überhaupt geplant eingesetzt werden. Es brauche daher Angebote für die Männer, ihre eigenen Strategien zu reflektieren.

Beide Arbeiten weisen auf sehr emotional geprägte Entscheidungen im Umgang mit dem Transmissionsrisiko hin. Die Männer verfügen über zu wenig Informationen und falsche Vorstellungen und sind deshalb kaum in der Lage, ihre Entscheidungen zu reflektieren und gegebenenfalls anzupassen. Studien wären nötig, um zu prüfen, ob systematische Verhaltensinterventionen zu mehr reflektierten Entscheidungen führen würden.

Eine weitere für die Transmissionsprävention interessante Arbeit kam aus dem Bereich der Modellierung der HIV-Epidemie (WEAC0102). Chemaitelly und Kollegen untersuchten den Effekt von kombinierten Präventionsinterventionen in 1003 stabilen, sero-differenten Partnerschaften in Uganda. Über drei Jahre wurden vier Interventionen (männliche Beschneidung, Kondome, cART und PrEP) in Bezug auf die HIV-Inzidenzrate untersucht. Die Kombination von zwei Interventionen ergab eine Reduktion der Inzidenzrate von 24-78%, die Kombination von drei Interventionen eine Reduktionsrate von 62-85%. Dabei scheint vor allem die Kombination von ART mit einer anderen Strategie effektiv zu sein

Vaginale Mikrobizide, PrEP und Therapie als Prävention

Vaginale Mikrobizide – Endlich das Kondom für die Frau?

Vaginale Mikrobizide gelten seit Jahren als eine wünschbare Alternative zum Kondom, eine Alternative die von Frauen selbst eingesetzt werden könnte. Gemeint sind Substanzen, welche eine Frau vor dem Geschlechtsverkehr in geeigneter Form in die Vagina einführen kann und die dann die sexuell übertragenen Krankheitserreger abtöten können.

Vaginale Mikrobizide: Ein altes Anliegen

Die Idee ist schon 20 Jahre alt (Stein, Am J PublHealth, 1990): Frauen - das primäre Ziel sind Frauen in Afrika - sollten selber über ihre Prävention bestimmen können und sich nicht auf die Anwendung eines Kondoms durch ihren Partner verlassen müssen. Doch die Entwicklung von möglichen vaginalen Mikrobziden (VM) verlief harzig. Die erste Substanz, ein bekanntes Verhütungsmittel (Spermizid) Non-Oxynol-9 hat die wissenschaftliche Community arg enttäuscht. Die erste, gross angelegte Studie (NEJM 1998) mit diesem VM musste vorzeitig abgebrochen werden. Die Gruppe der Frauen, die mit dem Mikrobizid behandelt wurden, hatten eine erhöhte Infektionsrate. Man hat dies damit erklärt, dass die Substanz in der häufigen Anwendung die Schleimhaut reizte, was zu einer Entzündungsreaktion uns somit zum Einwandern von Entzündungszellen an den Ort des Geschehens führte. Doch gerade diese Entzündungszellen sind ja auch die Zellen, die vom HIV infiziert wurden. In der Folge hatten auch weitere Substanzen (Pro2000, etc.) in Studien versagt. Die dadurch in Verzug geratene Entwicklung der VM hat viele frustriert (s. auch unseren Bericht aus 2005).

Proof of concept

Am AIDS Kongress in Wien wurde nun zeitgleich mit der Publikation im Science Online eine Studie vorgestellt, die wohl als Durchbruch in der Erforschung der VM in die Geschichte eingehen wird. Eine grosse Erleichterung für alle, die seit Jahren darauf gehofft hatten.
Zum ersten Mal wurde nun in einer VM-Studie ein HIV-Medikament eingesetzt. Die Frauen mussten jeweils 1-12h vor und erneut innerhalb von 12 h nach dem Sex (so rasch wie möglich) ein Gel mit 1% Tenofovir mit einem Applikator (s. Abb.) in die Vagina einführen, aber nicht öfter als 2x innert 24h. Die Applikation wurde "BAT-24" genannt: (*Before-After-Two doses in 24 h*).

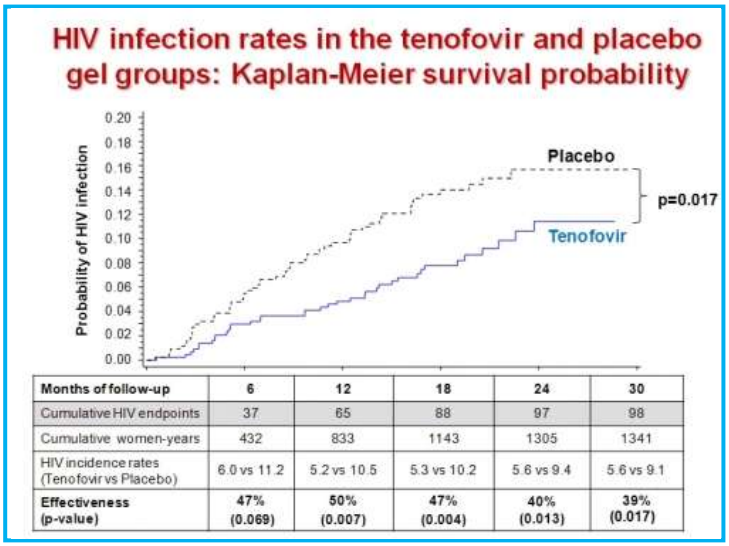
Intensive Betreuung und Präventionsgespräche

Die Frauen hatten jeden Monat einen Termin, jedes Mal ein Präventionsgespräch und mussten die gebrauchten und ungebrauchten Applikatoren mitnehmen (Adherence!). Zudem wurden sie monatlich auf HIV getestet (HIV-Schnelltest). Insgesamt wurden 889 Frauen randomisiert und eingeschlossen. Das häufigste Ausschlusskriterium war eine bestehende HIV-Infektion. Die Dauer der Studie war nicht fixiert, sondern "Event-driven". Das heisst, das Protokoll sah vor, dass die Studie so lange durchgeführt wird, bis mindestens 92 Infektionen dokumentiert wurden. Damit kann man sicherstellen, dass eine Studie nicht zu früh aber auch nicht zu spät (zu viele Infektionen) abgeschlossen wird.

Klare Wirksamkeit, wenngleich nicht umwerfend

Beim Studienabbruch gab es etwa 670 Patientenjahre pro Arm und ein signifikanter Unterschied in der HIV-Inzidenz (pro 100 Frauenjahre) von 5.6 (Tenofovir) vs. 9.1. Dies entspricht einer statistisch signifikanten (p=0.017) Senkung der Inzidenz um 39% durch die Anwendung von Tenofovir Gel. Man kann nun das Glas halb voll oder halb leer betrachten. Natürlich hätten wir gerne eine 60-80% wirksame Massnahme, doch wenn wir den Effekt mit einer Kondomempfehlung vergleichen, so ist die Wirkung doch enorm.

Die nebenstehende Abbildung zeigt, dass die Wirksamkeit der Massnahme mit der Zeit abnimmt. Tatsächlich war die Wirksamkeit in den ersten 12 Monaten bei 50%, nahm dann aber sukzessive ab. Die Autoren haben schön gezeigt, dass die Adherence ein klarer Faktor ist, welcher die HIV-Inzidenz beeinflusst. Mit anderen Worten: Wir haben eine Methode, die Frauen vielleicht nahezu oder genauso wirksam wie ein Kondom gegen eine HIV-Infektion schützt. Neu ist, dass die Frauen sich nun selbst wirksam gegen HIV schützen können.



Months of follow-up	6	12	18	24	30
Cumulative HIV endpoints	37	65	88	97	98
Cumulative women-years	432	833	1143	1305	1341
HIV incidence rates (Tenofovir vs Placebo)	6.0 vs 11.2	5.2 vs 10.5	5.3 vs 10.2	5.6 vs 9.4	5.6 vs 9.1
Effectiveness (p-value)	**47% (0.069)**	**50% (0.007)**	**47% (0.004)**	**40% (0.013)**	**39% (0.017)**

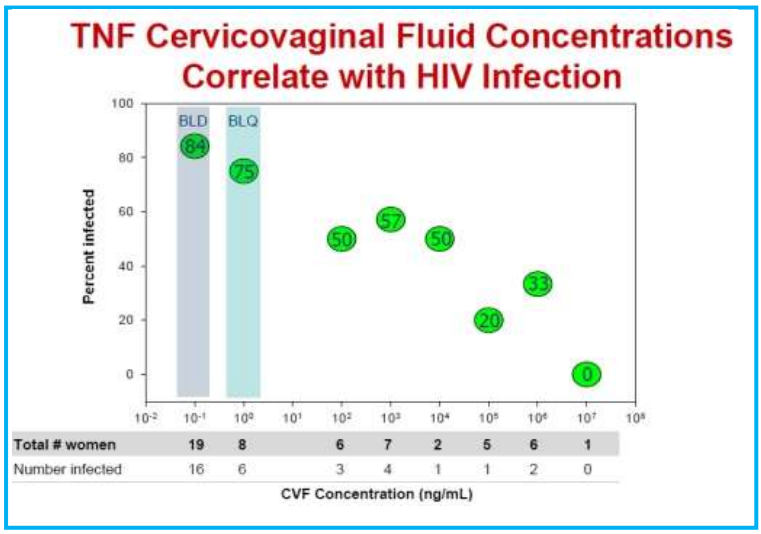
Wirksam auch gegen Herpes!

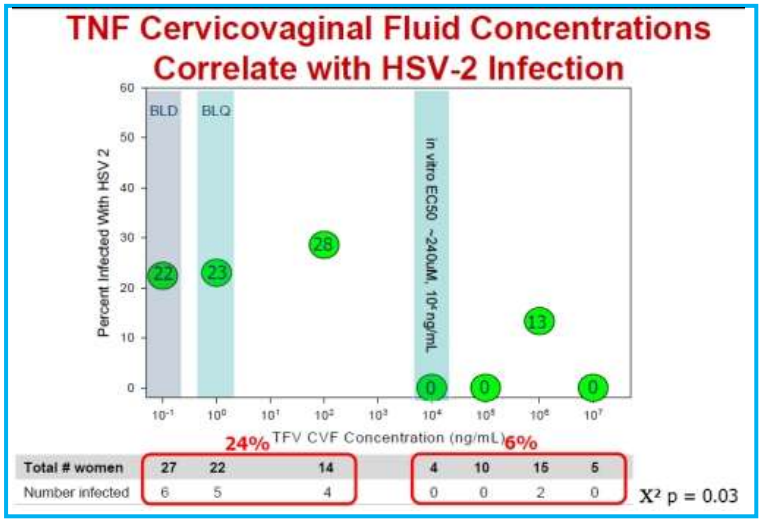
Die Autoren haben nun noch die Wirkung gegen HSV untersucht. Tenofovir ist ein Abkömmling von HPMPA, einer Substanz aus der Antivirale Mittel gegen HSV und auch CMV entwickelt wurden. Da topisch applizierter Tenofovir im Genitalsekret in sehr hohen Konzentrationen vorliegt, ist es durchaus auch möglich, dass diese hohen Konzentrationen auch gegen Herpes Genitalis schützen könnte.

Und in der Tat: es wurden in der Subanalyse 434 Frauen mit negativer HSV-2 Serologie eingeschlossen und auf HSV-2 Serokonversion untersucht. Und hier zeigte sich eine fast noch deutlichere Wirksamkeit (51% Schutzrate). Die HSV-2 Inzidenz betrug in der Placebo-Gruppe 20 Infektionen pro 100 Frauenjahre verglichen mit 9.9 in der Tenofovir-Gel Gruppe (p=0.003). Diese deutliche Wirksamkeit ist fast noch mehr, als dass wir erwartet hätten. Das VM kann also durchaus in Bezug auf die Prävention der wichtigsten viralen Infektionen mit einem Kondom verglichen werden.

Bestätigung: Richtig angewendet - guter Schutz

Ob VM nützen, hängt weitgehend auch davon ab, wie sie angewendet wird. Doch das ist nicht neu, das kenne wir für Kondome schon zu genüge. Die Caprisa-Studie wurde noch von einer eindrücklichen pharmakologischen Auswertung durch Angela Kashuba unterstützt. Kashubas Team in Chapel Hill hat die Tenofovir-Konzentrationen im Zervikovaginalsekret untersucht und mit der HIV- und sogar der HSV-Infektionsrate korreliert. Leider wurden nur recht spärlich Daten ausgewertet, doch es werden noch mehr dazu kommen. Die Messung der Tenofovir Konzentration kann man als Mass dafür ansehen, inwieweit die Prävention überhaupt angewendet wurde. Obwohl ein Nachweis an einem Tag noch nicht heisst, dass das VM an einem anderen Tag dann auch angewendet wurde. Aber immerhin gibt es einen allgemeinen Hinweis. Und die Daten waren eindrücklich:





Die Frauen, die eine hohe Tenofovir-Konzentration im Zervikalsekret aufwiesen hatten auch eine geringe HIV Inzidenz (siehe Abb.). Je tiefer die Konzentration (x-Achse) desto höher lag der Anteil von infizierten Frauen. Frauen, welche bei der zufälligen Messung kein quantifizierbares resp. nachweisbares Tenofovir im Zervikalsekret hatten, waren in 75-84% HIV-positiv. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass dies nicht einer durchschnittlichen Infektionsrate entspricht. Die Autoren haben für ihre Messungen bewusst eine Auswahl von 50 infizierten und 40 nicht infizierten Frauen gewählt.

Resultate für Herpesprävention ebenfalls eindrücklich
Interessant ist auch die Tatsache, dass die zuvor gemachten Beobachtungen mit noch deutlicheren Schutzrate für Herpes auch durch diese pharmakologische Überprüfung der Daten bestätigt wurde. Bei den Frauen, die mehr als 1000 ng/ml Tenofovir im Cervicalsekret aufwiesen (entspricht einer 1:1000 Verdünnung des ursprünglich applizierten Gels) fand sich nur bei zwei von 34 (6%) eine HSV-2 Infektion; bei Frauen mit tieferer Tenofovir-Konzentratoin entsprechend 24%.

Wirkkonzentration ist alles
Diese Daten zeigen eindrücklich, dass die hohe Konzentration, in der Tenofovir bei topischer Anwendung vorliegt, tatsächlich hochwirksam sein dürfte. Auch haben die Autoren gezeigt, dass sich trotz hohen lokalen Medi-Spiegeln praktisch kein Tenofovir im Blut nachweisen lässt. Entsprechend fand man auch keine Resistenzbildung bei den Frauen, die infiziert wurden. Ein gewichtiger Vorteil gegenüber einer Prä-Expositionsprophylaxe.

LINK: hier Webcast ganze Session TU SS 05

PrEP: Eine Präventionsstrategie die auf sich warten lässt

Ein gut besetztes Symposium hat sich um die Entwicklung der Prä-Expositionsprophylaxe gekümmert. Überhaupt war die Rolle der Medikamente in der Prävention an diesem Kongress ganz im Zentrum (nebst dem vernachlässigten Hauptthema Harm-Recution in Russland).
ART as Prevention und PrEP. Das sind die Schlagwörter von 2010. Wir möchten an dieser Stelle nur noch auf die entsprechenden Präsentationen verweisen. Im PrEP-Symposium wurde recht klar gezeigt, dass alle biologischen Experimente und Tierversuche darauf hinweisen, dass die tägliche Einnahme einer antiviralen Substanz eine sehr gute Wirksamkeit haben dürfte. Effektiv rechnen wir bereits Ende dieses Jahres mit ersten Daten aus einer Studie in San Francisco.

iPrEP: Intermittierende PrEP oder besser PrEP on demand!
Natürlich hat es keinen Sinn, Medikamente einzunehmen, wenn man gar keinen Sex hat. Sollte die erste Studie mit täglich PrEP also positiv ausfallen, so liegt die zentrale Frage bereits auf der Zunge: genügt es dann nicht einfach, eine Pille zur rechten Zeit einzunehmen? Tatsächlich hat Griensven et al, J IAS 2010 gezeigt, dass etwa zwei Drittel der Sexualakte in den meisten Beziehungen geplant sind. In seiner Untersuchung hatten die Befragten im Mittel (Median) einmal pro Woche Sex. Da drängt sich eine i-PrEP geradezu auf. Doch leider hat er auch gezeigt, dass diejenigen, die ihre Sexualaktivitäten weniger exakt planen, auch diejenigen mit dem höchsten HIV-Risiko sind. Ob sich dann die PrEP on demand wirklich auch durchsetzen wird, ist somit eine offene Frage. Die Daten zur Kinetik von TDF und FTC in der Mukosa (Patterson, s. Abstract) dürften diesbezüglich noch zu einer gewissen Entspannung führen.
Doch schauen Sie sich doch die ganze Session (LINK) selbst an. Es lohnt sich vor allem auch das enthusiastische Feuerwerk von Julio Montaner, einem Kämpfer der ersten Stunde für die Wirkung der Medikamente als Prävention.
Interessant ist auch die Präsentation von Mike Cohen: Er hat etwas gewarnt vor zu grossen Erwartungen an dier Therapie. Insbesondere wenn wir es nicht schaffen, auch die Primoinfektionen früh zu entdecken und zu behandeln, so werden wir kaum eine wirksame Prävention durch die Therapie erfahren. Und was auch klar

wird: die besten Effekte werden wir erzielen, wenn wir alle Methoden kombinieren: PrEP, Verhaltensmodifikation, Frühtestung und Therapie.

WESY0702 **Potential role of PEP, PrEP and ART for HIV Prevention among Men who have Sex with Men**
Powerpoint
Slides with audio
Presented by Godefridus J. P. van Griensven, Netherlands

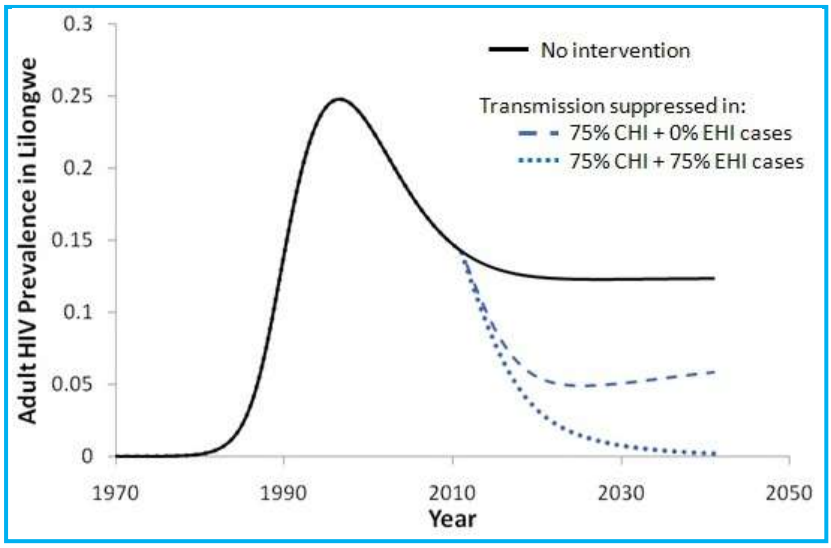
WESY0703 **Impact of antiretroviral therapy on HIV transmission: results from a five year HAART coverage expansion in British Columbia, Canada**
Powerpoint
Slides with audio
Presented by Julio Montaner, Canada

WESY0704 **Modelling potential synergies of PrEP and ART for prevention**
Powerpoint
Slides with audio
Presented by Geoffrey Garnett, United Kingdom

WESY0705 **ART for prevention: opportunities and challenges**
Powerpoint
Slides with audio
Presented by Myron Cohen, United States

Therapie für alle: Hilft dies wirklich, um die Epidemie einzudämmen?

Das Konzept ist klar und einfach: wenn alle Menschen mit einer HIV-Infektion behandelt würden, gäbe es keine neuen HIV-Übertragungen mehr. Doch dies bedingt, dass man jede frische Infektion erkennen müsste. Da aber Patienten mit einer Primoinfektion oft nicht erkannt werden, müssen wir uns fragen, ob diese unerkannten frühen Phasen das ursprüngliche Ansinnen torpedieren würden.
Die Frage ist keineswegs akademisch. Denn tatsächlich werden nun Strategien zur HIV-Eradikation durch verbreitete Anwendung von Therapien diskutiert. Doch wir vermuten auch, dass die Infektiosität während der HIV-Primoinfektion um eine vielfaches (ca. 30x) erhöht ist. Diese erhöhte Infektiosität könnte nun die Wirkung aller gut gemeinten Absichten durch einen frühen Therapiebeginn relativieren.
Die Gruppe um Mike Cohen an der UNC Chapel Hill hat nun, basierend auf ihren Erfahrungen mit Primoinfektion in Malawi, ein mathematisches Modell präsentiert, welches den Beitrag der HIV-Primoinfektion in einem Modell "Therapie für alle" untersucht. Dabei wollten sie herausfinden, wie wichtig der Beitrag einer intensivierten Diagnostik von Primoinfektionen ist.



Aus den Erfahrungen in Malawi haben die Autoren zunächst den Anteil von frischen Infektionen untersucht, die auch von Patienten mit einer Primoinfektion (oder frühen Infektion) angesteckt wurden. Dabei machten die Autoren die interessante Beobachtung, dass der Anteil von frischen Infektionen ausgehend von Primoinfektionen in den ersten Jahren der Epidemie um 80% lag, dann aber um die Zeit 1995-1998 auf ca. 30-40% sank und nun auf vergleichsweise tiefem Niveau, eher leicht ansteigend persistiert (aktuell 38%).

Nun können verschiedene Szenarien geprüft werden. Selbst wenn es gelänge, alle frischen Infektionen zu erkennen, so würde die Prävalenz in Lilongwe in Zukunft weniger als halbiert. Im Gegensatz dazu könnte ein Szenario, welches alle chronischen Infektionen (durch jährliche Testung und Therapie) nicht mehr infektiös macht, die Prävalenz längerfristig stark senken. Doch wenn ein realistischeres Szenario (75% der chronisch Infizierten wird erreicht und behandelt) getestet wird, so kann dies die Prävalenz in den nächsten 10 Jahren zwar halbieren doch sie bleibt auf dem tieferen Niveau stabil.
Erst eine zusätzliche Detektion von 50% aller Patienten mit Primoinfektion würde die Prävalenz längerfristig auf Null senken und die Epidemie zum Verschwinden bringen.

Die Schlussfolgerung aus diesem Modell ist, dass eine jährliche Testung und Therapie von chronisch infizierten Personen (mindestens mit den für Malawi gültigen Annahmen) nie ausreichen wird, um die Epidemie zum Verschwinden zu bringen. Zusätzlich müssen Bestrebungen intensiviert werden, um Patienten mit Primoinfektion früh zu erkennen und zu behandeln.

LINKS: Powers, et.al. - FRLBC105 / Slides mit Audio / Präsentation (.ppt)

Wann mit Therapie beginnen?

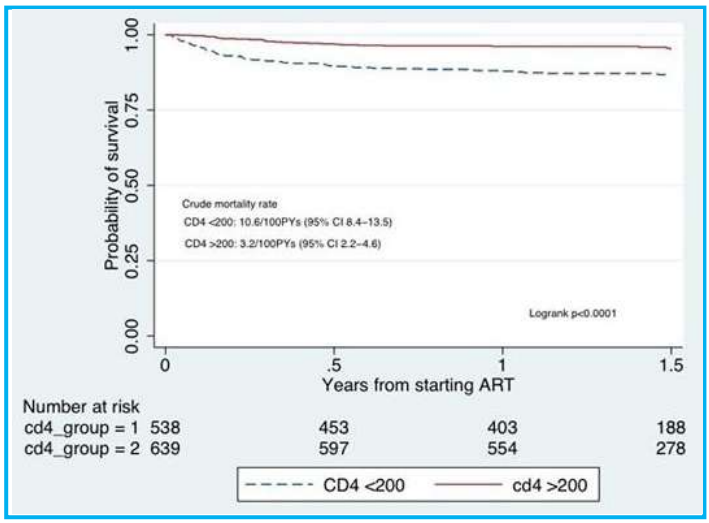
Frühzeitige Therapie macht sich auch in armen Ländern bezahlt

Wir diskutieren heute, ob man eine Therapie bereits bei mehr als 500 CD4 Zellen einsetzen soll. In Entwicklungsländern, insbesondere in den südlich der Sahara gelegenen Afrikanischen Ländern, wurde bisher erst bei CD4 Werten von <200 behandelt. Kürzlich hat die WHO die Grenze auf <350 korrigiert. Ist das Zögern gerechtfertigt?

Eine Spannende Studie aus Lesotho (Bygrave et al, ThuLBB107) hat weitere Unterschiede bei einem Behandlungsbeginn unter 200 und über 200 verglichen. Dabei ging es insbesondere um Unterschiede bezüglich:

- *Mortalität*
- *Morbidität*
- *Loss to follow up*
- *Hospitalisationsrate*

Dabei zeigte sich eindrücklich, dass der nun neuerdings von der WHO empfohlene, frühere Beginn der HIV Therapie nicht nur für die Betroffenen von Vorteil ist, sondern dass sich dadurch letztendlich auch Geld sparen lässt. Denn interessanterweise ist auch der Langzeiterfolg der Therapie viel besser, da weniger Personen aus unbekannten Gründen aus der Behandlung ausscheiden (loss to follow-up). Die frühere Therapie führte in dieser Kohortenstudie zu einem Abfall der Mortalität um 68%, der Hospitalisationsrate um 63%, zu 39% weniger Loss to follow up und auch das Auftreten von neuen Erkrankungen (incident morbidity) wäre um 27% gesenkt, wobei es sich dabei vorwiegend um Tuberkulose gehandelt hat.



In der nebenstehenden Abbildung ist der Überlebensvorteil in der Kaplan Meier-Kurve dargestellt. Die erhöhte Mortalität bei fortgeschrittener Erkrankung ist vor allem in den ersten 6 Monaten deutlich, doch die Kurven scheinen auch anschliessend nicht ganz parallel zu verlaufen. Der Autor hat noch auf die Möglichkeit eines "lead-time-bias" hingewiesen. Die Analyse berücksichtigt die Todesfälle nicht, welche in der Zeit aufgetreten sind, als die spät behandelte Gruppe von 350 auf 200 CD4 Zellen abfiel. Dieser Bias würde aber den Unterschied noch verstärken.

Die Autoren schliessen daraus, dass die von der WHO in der 2010 Therapieempfehlung vorgeschlagene Erhöhung der Therapieindikationsgrenze in allen Entwicklungsländern rasch umgesetzt werden sollte. Die Arbeit ist auch nicht ganz neu, ähnliche Überlegungen wurden bereits publiziert (Johannsen et al, AIDS Res&Ther, 2010).

LINKS: Ford, et.al. - THLBB107 / Slides mit Audio (nicht verfügbar) / Präsentation (.ppt) nicht verfügbar

Erkenntnisse von Long-Term Non-Progressoren: Wie lange mit Therapie warten?

Long Term non Progressors (LTNP) sind die "glücklichen" unter den HIV-Infizierten. Bei Ihnen lässt sich zwar eine HIV-Infektion nachweisen, doch diese scheint den Betroffenen respektive deren Immunsystem keinen Schaden zuzufügen?
Keinen? Eine Präsentation aus der Cascade Kohorte räumt gründlich auf: In diesem Konsortium werden verschiedene Kohortenstudien zusammengefasst. Insgesamt wurden 6'593 Personen mit bekanntem Serokon-

versionsdatum eingeschlossen. Als LTNP wurden Patienten definiert, deren CD4 Zahl nicht unter 500 abgefallen ist. LTNP finden sich 5 Jahre nach Serokonversion in knapp 10% der Fälle. Doch wenn man nun diese Personen weiter verfolgt, findet man nach 10 Jahren nur noch 2% und nach 15 Jahren gerade noch 0.5% mit persistierend hohen CD4 Werten über 500.

Es scheint somit, dass der LTNP-Status nicht wirklich eine Sonderstellung ist sondern vielmehr eine Variante am Ende einer vielleicht ganz normalen "Gauss'schen Verteilungskurve". Natürlich gibt es genetische und andere Faktoren, welche den langsameren Verlauf erklären, doch offensichtlich lässt sich die Progression in den meisten der "LTNP" eben auch nicht aufhalten.

Was die Zahlen auch noch verraten: Wenn wir heute darüber streiten, ob man mit einer Therapie schon vor Abfallen der CD4 Zellen unter 500 beginnen soll, sieht man doch, dass für den Grossteil der HIV-Infizierten (>90%) die <500 CD4 Grenze ohnehin in den ersten 5 Jahren der Infektion erreicht ist. Ob man nun ein oder zwei Jahre früher mit einer Therapie beginnt, die für 20 oder 30 Jahre oder länger durchgeführt wird, ist nun wirklich nicht mehr so zentral.

LINKS: TUAC0106 van der Helm et al, / Slides mit Audio / Präsentation (.ppt)

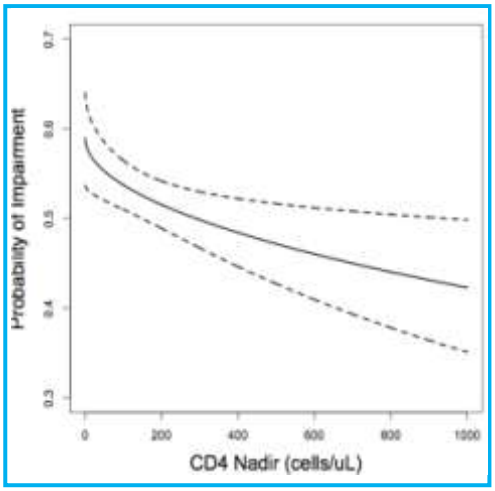
Neuropsychologische Veränderungen auch unter Therapie: Frühzeitig behandeln!

Mit der HIV-Therapie wird die Vermehrung der HIV-Viren gestoppt. Damit sind die Probleme der HIV Infektion gelöst. überall? Vielleicht nicht. In den letzten Jahren mehren sich Zeichen, dass die Schädigung von Gehirnzellen als Folge der HIV-Infektion mindestens bei einem Teil der Betroffenen fortschreiten könnte. Ein Thema, dem wir vermehrt unser Augenmerk widmen sollten.

Die CHARTER Gruppe ist eine Amerikanische Multicenter-Studie die sich für das Studium der Neuropsychologischen Veränderungen unter HAART interessiert. CHARTER hat nun schon mehr als 1500 Patienten mit ausführlichen neuropsychologischen Tests und Lumbalpunktionen untersucht.
Aus dieser Gruppe entstehen zurzeit die wichtigsten Arbeiten zu den neuropsychologischen Veränderungen unter HAART. Eine Late-Breaker Präsentation zeigte zwar nicht late-breaking News, denn die Daten wurden in ähnlicher Form bereits am CROI vorgestellt. Aber die Erkenntnis ist doch wichtig.

Neuropsychologische Veränderungen häufiger bei lange bestehender HIV-Infektion
Ein guter Marker für eine lange - unbehandelt - bestehende HIV-Infektion ist der CD4-Nadir, der tiefste je gemessene CD4 Wert. Die Autoren haben festgestellt, dass das Risiko einer neuropsychiatrischen Schädigung deutlich geringer ist, wenn der behandelte Patient einen höheren CD4 Wert hat. Das heisst, der tiefste, je gemessene CD4-Wert ist hoch.

In der nebenstehenden Abbildung wird dies sehr deutlich gezeigt. Das Risiko von neuropsychologischen Defizits (y-Achse) sinkt bei steigendem CD4-Nadir. Daraus lässt sich auch folgern, dass eine Therapie - in Bezug auf das Risiko von neuropsychologischen Veränderungen - auch dann begründet ist, wenn die CD4 Zellzahl auch über 350 liegt. Ein weiterer Baustein für das Argumentarium, eine Therapie früh zu beginnen.



Neuropsychologische Veränderungen nehmen auch noch bei guter Therapie zu
Eine weitere Arbeit aus der CHARTER Gruppe hat in einem Poster ebenfalls eine wichtige Beobachtung gezeigt (ThPDB106). Hier wurde die Häufigkeit von messbaren (Testverfahren), neuropsychologischen Veränderungen gemessen. Insgesamt hatten in der Zeit nach Einführung der hochwirksamen HIV-Therapie (HAART), 40% der über 850 Probanden eine messbare Veränderung. In der Zeit vor HAART war dieser Anteil mit 33% signifikant (p=0.004) tiefer bei den über 950 Untersuchten Personen.
Der einzige Faktor, welcher bei den beiden Gruppen unterschiedlich war, war die Dauer seit der HIV-Infektion. In der Vor-HAART Zeit waren es 2.5 Jahre, post-HAART 3.4 Jahre. Daraus schliessen die Autoren, dass die HIV-Infektion zwar durch die HAART länger dauert, doch dass der Schaden im Gehirn auch unter Therapie zunehmen kann, wodurch der Anteil der Betroffenen zunimmt.

LINK auf Abstract: Grant - THLBB109

Neue Medikamente

ECHO und Thrive - Zwillinge mit unmöglichen Namen: 48 Wochen Rilpivirine (TMC278)

Zwei Zwillings-Studien mit unmöglichen Akronymen: ECHO und THRIVE wurden gleich in einer Präsentation vorgestellt. Es war fast die einzige Präsentation einer Phase III Studie. Es geht um den Non-Nukleosid-Inhibitor TMC-278 von Tibotec.

Exakt vor zwei Jahren haben wir aus Mexiko mit Begeisterung die Resultate der 96 Wochen Phase II Dosisfindungs-Studie mit TMC-278 vorgestellt (s. Bericht). Die Firma hatte sich aufgrund der ausgezeichneten Daten dazu entschlossen, die Entwicklung mit der tiefsten Dosierung (25mg, qd) weiterzuverfolgen.

48 Wochen TMC-278 (Rilpivirine)
In Wien wurden nun die ersten Woche-48-Daten der beiden parallel durchgeführten Phase III Studien vorgestellt. Nach bekanntem Muster wurden gleichzeitig zwei Studien in unterschiedlichen Weltregionen durchgeführt, beide mit exakt demselben Protokoll. Das Spezielle an dieser Studie ist, dass das Protokoll auch a priori eine gemeinsame Auswertung der beiden Studien vorsieht. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass jede Studie für sich alleine dieselben primären Endpunkte analysiert, dass man aber – durch die grössere Fallzahl – auch „Subanalysen" als primäre Analyse aus dem kombinierten Daten-Set durchführen kann. In der kombinierten Form konnte so eine differenzierte Analyse der Patienten mit hoher, respektive tiefer (<5.0 $\log_{10}$) Viruslast durchgeführt werden. Die Daten wurden von Cal Cohen präsentiert.

Verglichen wurde TMC278 (Rilpivirine) mit dem bisherigen Standard Efavirenz, der in Bezug auf Wirksamkeit, nicht aber auf Verträglichkeit, als bester Behandlungsstart gilt. Besonders attraktiv war die Tatsache, dass NRTI-Kombination (Kivexa, Combivir oder Truvada) durch die Behandler selbst gewählt, in jedem Fall aber von der Studie bezahlt wurde. Nur gut 10% wurden mit Kivexa, 30% mit Combivir behandelt.

Komplizierte Resultate

Man kann die Resultate einfach zusammenfassen: Nach einem Jahr zeigten die beiden Therapien keinen signifikanten Unterschied. In der ITT-TLOVR Analyse (time to loss of viral failure, intention to treat) fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Substanzen. Das heisst, in beiden Behandlungsarmen hatten über 80% der Behandelten nach 48 Wochen eine supprimierte Viruslast (84% TMC278, 82% EFV). Das ist so gut, wie die Resultate in randomisierten Studien sein können. Weder in den beiden einzelnen Studien wie auch in der Kombination der beiden war TMC278 dem Standard unterlegen (non-inferiority).

Doch, das Ganze ist komplizierter als es ausschaut: In einer ITT-TLOVR-Analyse wird erfasst, wie viele Patienten nach 48 Wochen noch erfolgreich unter der Therapie sind. Bei den 16-18% „Versagern" hat es solche, welche die Therapie wegen Nebenwirkungen oder anderen Gründen, abgebrochen haben, aber auch solche mit virologischem Versagen. Dies wird in der Tabelle dargestellt: hier zeigt sich, dass in der Efavirenz-Gruppe mehr Patienten die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen haben, im TMC278-Arm aber mehr Patienten ein virologisches Versagen zeigten.

	Pooled		ECHO		THRIVE	
Outcome at Week 48†, %	TMC278 N=686	EFV N=682	TMC278 N=346	EFV N=344	TMC278 N=340	EFV N=338
VL <50 copies/mL	84.3	82.3	82.9	82.8	85.6	81.7
Virologic failure‡	9.0	4.8	11.0	4.4	7.1	5.3
– Rebounder	3.5	2.2	4.6	2.3	2.4	2.1
– Never suppressed	5.5	2.6	6.4	2.0	4.7	3.3
Discontinued due to AE	2.0	6.7	1.7	7.3	2.4	6.2
Discontinued for other reasons§	4.5	5.7	4.3	5.5	4.7	5.9
Death	0.1	0.4	0	0	0.3	0.9

Dieser Unterschied in der virologischen Wirksamkeit war jedoch immens! Im TMC-Arm waren es fast doppelt so viele (n=72) wie im EFV-Arm (n=39) mit virologischem Versagen. Dort wo es geprüft werden konnte, hatten 68% vs. 32% (EFV) Resistenzen gegen NRTI. Die gepoolte Analyse nach Viruslast beim Eintritt (< oder > 10^5 kop/ml) attestiert beiden Substanzen wieder eine identische Wirksamkeit.

Wer ist die Schönste im ganzen Land?
Was bedeutet dies nun für die Praxis: Soll ich ein Medikament einsetzen, welches besser verträglich oder eines das besser wirksam ist. Aus meiner Sicht ist die Antwort ganz klar: Beim Therapiebeginn würde ich immer mit dem potenteren Medikament beginnen (ein Argument auch für geboostete PI, da hier praktisch vor-

bestehende Resistenzprobleme nie vorkommen) und dann nach Erreichen einer guten Virussuppression auf eine besser verträgliche Kombination wechseln. Diese „Induction-Maintenance“ Strategie wurde bisher noch viel zu wenig beachtet. Vergleiche dazu auch unseren Kommentar zu Nevirapine XR.

Und wie kommt man auf diese unmöglichen Namen ECHO und THRIVE?
Wollen Sie es wirklich wissen? Es sind wirklich etwas gesuchte Akronyme:

ECHO: **E**fficacy **C**omparison in treatment-naive **HI**V-infected subjects **O**f TMC278 and EFV
THRIVE: **T**MC278 against **HI**V, in a once daily **R**eg**I**men **V**ersus **E**favirenz

LINKS: Cohen et al, ThLB-B206 / Slides mit Audio / Präsentation (.ppt)

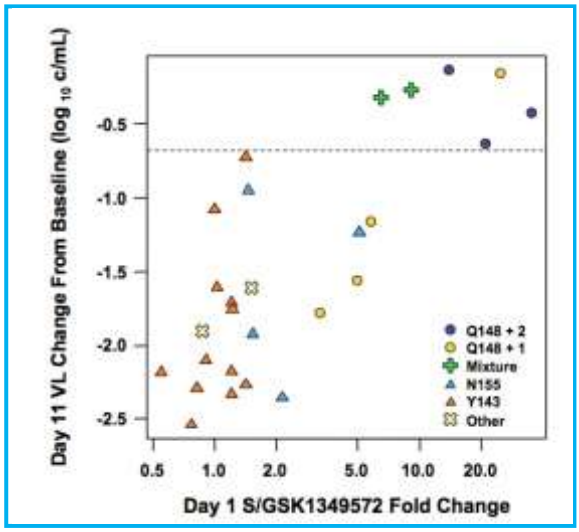
HIV-Integrasehemmer: Eine zweite Generation steigt ins Rennen

Der Integrasehemmer Raltegravir besticht durch seine gute Wirksamkeit und nach bisherigem Wissen auch durch gute Verträglichkeit. Kein Wunder, dass andere Firmen mit neuen Integrasehemmern ins Feld vorstossen wollen. In Wien wurde der 2. Generation Integrasehemmer von GSK, S/GSK1349572, kurz 572, von Joe Eron vorgestellt.

Der neue Integrasehemmer 572 musste gleich eine grosse Hürde überwinden: In einer Phase 2b Studie wurde er während 24 Wochen bei Patienten mit vorbestehender Raltegravir-Resistenz untersucht. Als hartnäckige Mutation gilt die Q148H/K/R-Mutation kombiniert mit einer weiteren sekundären Mutation. Es wurden 15 solche Patienten aber auch 15 Patienten mit anderen Mutationen eingeschlossen. Wie üblich bei einer Phase 2 Studie wurde die ersten 10 Tage nur mit dem Integrase-Hemmer als Monotherapie behandelt, anschliessend wurde eine optimierte Backgroundtherapie hinzugefügt.

Monotherapie-Daten attraktiv!
Vorgestellt wurden nur die Ergebnisse nach 10 Tagen Monotherapie (50mg 572 qd): Insgesamt hatten 78% der Patienten nach 10 Tagen Monotherapie eine Viruslast unter 2.6 $\log_{10}$ erreicht (<400 k/ml). Bei einer medianen Viruslast von 4.5 log vor Therapiebeginn entspricht dies doch fast einem Abfall auf 1% des Vorwertes oder 1.9 $\log_{10}$ k/ml. Das ist auch für zuvor unbehandelte Patienten ein sehr guter Abfall, unter diesen schwierigen Voraussetzung einer hohen Raltegravir-Resistenz (im Durchschnitt 160-fach erhöhte Hemmkonzentration des resistenten Virus für Raltegravir). Tatsächlich hatten alle Patienten, welche keine Q148-Mutation kombiniert mit L74, E138 oder G140 hatten (n=18), eine vollständige Suppression der Viruskonzentration unter 400 Kopien. Wir dürfen auf die Woche-24-Resultate dieser Phase 2b Studie gespannt sein. Bei den Patienten mit der hartnäckigen Resistenz fand sich nur in 3 von 9 ein gutes Ansprechen. Nach dieser Erfahrung wurden weitere Patienten mit diesen ungünstigen Resistenzen für weitere Studien ausgeschlossen.

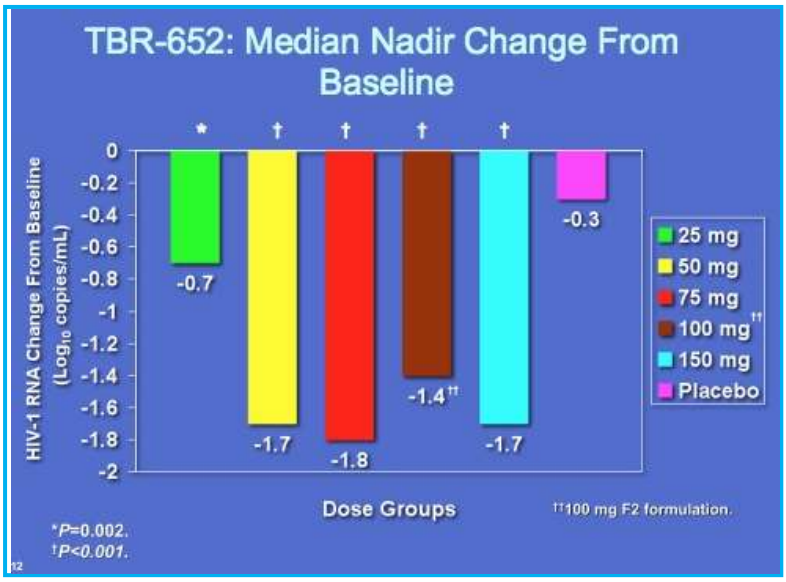
Bisher wenig Resistenzentstehung
In der nebenstehenden Abbildung wird auch deutlich, dass man anhand der genotypischen Resistenzsituation vor Therapie (x-Achse) das virologische Ansprechen (Y-Achse) meist voraussagen kann. Günstig ist auch, dass während den 10 Tagen Monotherapie keine, für Raltegravir typischen Resistenzen aufgetreten sind. Von 18 Isolaten zeigte sich bei 17 keine Veränderung der Resistenzlage gegenüber 572 nach 10 Tagen Monotherapie. Bei einem Patienten fand sich ein Anstieg der Virushemmkonzentration um einen Faktor 6, was recht günstig ist. Weitere Resistenzdaten wurden im Abstract TuPE0130 vorgestellt. Für eine Abschätzung der Nebenwirkungsrate ist es noch zu früh, doch schien sich kein wirklich häufiges Nebenwirkungsproblem abzuzeichnen.



LINK: J. Eron, et.al.- Abstract MOAB0104

TBR-652: Neue Substanz mit halb neuem Ansatzpunkt!

Tobira Therapeutics hat erste Phase 2 Daten mit einem interessanten Chemokin-Blocker (TBR-652) vorgestellt. Das besondere an diesem Blocker ist, dass er nicht nur den CCR5-Korezeptor sondern auch den CCR2 Rezeptor hemmt. Letzterer kann vom Virus oft als Ausweich-Korezeptor benutzt werden. Wichtiger aber ist seine Rolle in der Entzündungsaktivierungs-Kaskade, die auch bei HIV-Patienten aktiviert ist.



Die Substanz zeigte nach 10 Tagen Monotherapie in Dosierungen zwischen 50 und 150 mg einmal täglich einen sehr guten Abfall um 1.7 bis 1.8 log und gute Verträglichkeit. Ebenfalls erwartungsgemäss sind die Veränderungen der Signale für die Immunaktivierung (MCP-1, hsCRP). Das sind gute Voraussetzungen, um in grössere Studien einzusteigen. Wir werden noch davon hören.

LINKS: Martin, et.al. - MOAB0104 / Präsentation (.ppt)

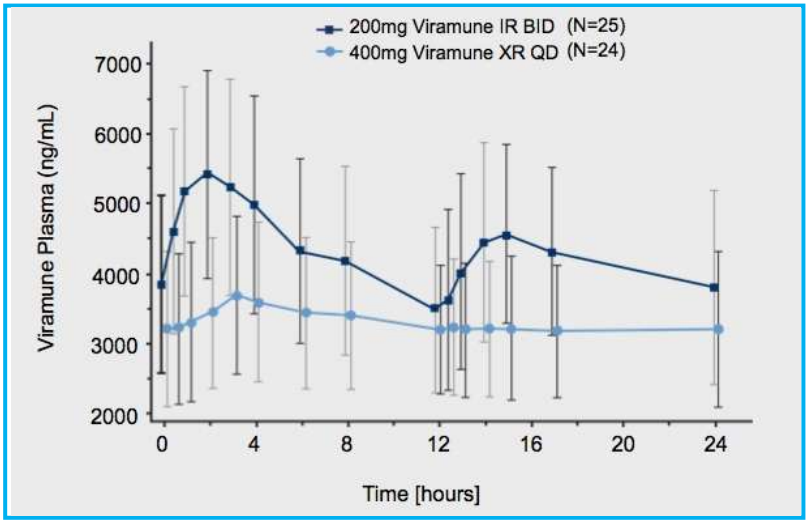
Neue Therapiestrategien

Nevirapine: Neue Formulierung für neuen Schwung!

Nevirapine ist eines der ältesten heute noch gut einsetzbaren HIV Medikamente. Während das erste HIV-Medikament Zidovudine nach gut 20-jährigem Erfolg wegen doch nicht zu vernachlässigenden Langzeitschäden an den Mitochondrien den neueren NRTI weichen muss, kann sich das etwas jüngere Nevirapine sehr gut halten und dürfte noch an Bedeutung zunehmen.
Nevirapine ist etwas in Verruf geraten, weil das Medikament besonders bei Personen mit höheren CD4 Werten in bis zu 20% der Fälle eine Hepatitis oder einen Hautausschlag auslösen kann. Doch die 80% der Patienten, die das Medikament in der Anfangsphase gut vertragen haben, berichten über eine ausgezeichnete Verträglichkeit. Auch die Blutfettwerte reagieren günstig bei der Therapie, was bei den meisten anderen HIV-Medikamenten noch nicht der Fall ist.

Nevirapin: Ideales Maintenance-Mittel

Seit einigen Jahren wissen wir aus der Athena-Studie, dass die gefürchteten hepatischen Nebenwirkungen bei hohen CD4 Werten nicht gehäuft auftreten, wenn Nevirapine bei einer gut funktionierenden etablierten Therapie eingesetzt wird. Somit ist das Medikament ein ideales Medikament für den Einsatz als Therapieerhaltungsmittel: Vergleichsweise billig, gut verträglich, einmal täglich.



Neue Formulierung sinnvoll
Obwohl Nevirapine eine lange Halbwertszeit aufweist, soll es gemäss Label zweimal täglich verabreicht werden. Doch ich

kenne keine/n HIV-Betreuer/in, der/die das Medikament in einer zweimal täglichen Dosierung (2x1) verabreicht. Die meisten Patienten nehmen wohl die beiden Tabletten zusammen.

In dieser Situation ist der Schritt der Firma nachvollziehbar, eine neue Formulierung auf den Markt zu bringen, welche als einmal tägliche „extended release" (XR) Form als eine Tablette eingenommen werden kann. Die „VERXVE-Studie" (ThuLB-B202) hat die neue Formulierung (400mg) mit der Standardtherapie (2x200mg) verglichen. Insgesamt wurden über Tausend Patienten in diese doppelblind randomisierte Studie eingeschlossen.

Gute Wirksamkeit der XR-Formulierung
Die Resultate sind schnell erzählt: Die Kurven zur Virussuppression (<50 k/ml) verlaufen praktisch identisch mit 81% Suppression nach 48 Wochen bei der neuen verglichen mit 76% bei der Standardtherapie. Die nebenstehende Abbildung zeigt die Resultate der PK-Substudie am Tag 28. Die Medikamentenkonzentration verläuft mit der neuen Formulierung noch viel stabiler und bleibt während 24 Stunden praktisch auf gleichem Niveau. Die Nebenwirkungen sind vergleichbar, es gab lediglich etwas weniger Therapieabbrüche in der neuen Formulierung. Es ist möglich, dass sich hier die durch die XR verhinderten Blutspiegelspitzen günstig auswirken.

What´s next?
Jetzt muss diese neue Formulierung noch produziert und vertrieben werden. Es bleibt nur noch zu hoffen, dass sich Swissmedic und BAG nicht wie schon in ähnlichen Fällen, gebührend lange, zu lange Zeit nehmen, um das Dossier zu prüfen.

LINKS: Quinson, et.al. - THLBB202 / Slides mit Audio / Präsentation (.ppt)

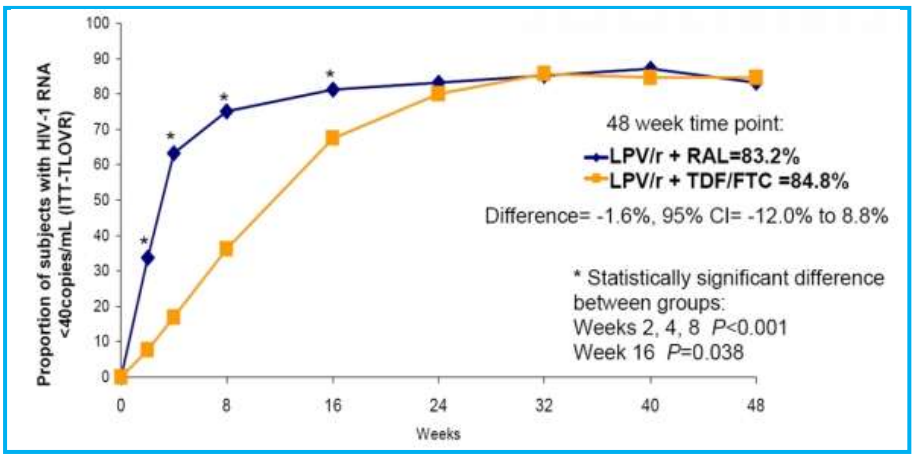
Progress or not? Neue Medikamente sollen Nukleosid-Analoga ersetzen

Nukleosid Analoga waren nicht nur die ersten Therapeutika für HIV, sie haben sich auch als Standardpartner in jedem Therapieschema etabliert. Nun wollen neue Medikamente die Altbewährten von ihrer Position verdrängen. Erfolgreich?

Seit der junge, Holländische HIV-Forscher Brinkmann Ende der 90er Jahre die Mitochondrien-Hypothese zur Toxizität der Nukleosid-Analoga (NRTI) aufgestellt hat (s. Lancet 1999), beginnen wir die Nebenwirkungen dieser Substanzen zu verstehen. Da die Mitochondrien sich auch mit einer DNA-Replikation vermehren müssen, kann auch diese DNA-Polymerase durch die NRTI gehemmt werden, was die Mitochondrienreserve in den Zellen einschränken kann. Am prominentesten waren diese Nebenwirkungen sicherlich bei DDC, gefolgt von DDI und D4T aber auch AZT verursacht Schädigungen am Mitochondrion, möglicherweise auch durch einen anderen Mechanismus. Allerdings zeigen die heute eingesetzten NRTI (Tenofovir, Abacavir, Lamivudin, Emtricitabine) kaum eine messbare Wirkung auf die mitochondriale DNA-Polymerase. Allerdings scheint auch die Nierentoxizität von Tenofovir (wenigstens im Tiermodell) über eine mitochondriale Toxizität im proximalen Tubulus zu Stande zu kommen. Grund genug für die Mitbewerber, die NRTI durch neue Substanzen von deren Vorreiterrolle zu verdrängen.

Integrase-Hemmer Raltegravir drängt ins Feld
Eine solche "NRTI-sparing" Multizenterstudie wurde mit einer Kombination von LPV/r (Kaletra) mit Raltegravir (Isentress) von Abbott, der Herstellerin von Kaletra, durchgeführt und unter dem Akronym "**PROGRESS**" in Wien vorgestellt. Es ist somit eine Bi-Therapie welche bei zuvor unbehandelten Patienten während 48 Wochen mit einer Standardtherapie (LPV/r+Truvada) verglichen wurde. Leider ist - entsprechend dem aktuell noch gültigen Label - die Behandlung als zweimal tägliche Gabe (Ral: 2x400mg) verabreicht worden, was die Attraktivität dieser Behandlung in Zukunft kaum fördern dürfte.

Gute Wirksamkeit der neuen Kombination
Doch die Zweierkombination Lopinavir+Raltegravir hat einen sehr guten Behandlungsstart hingelegt. Eine Suppressionsrate von 84% in der ITT Analyse ist so gut, wie eine Studie nur sein kann (s. Abbildung unten). Die geprüfte Behandlung ist dem Standard sicher ebenbürtig. Die hohe Wirksamkeit in den ersten Wochen kennen wir aus früheren Resultaten mit Integrase-Hemmern. Bis heute hat sich daraus noch kein Vorteil für die Patienten ableiten lassen. Allerdings gibt es einen kleinen Haken, denn es wurden Patienten mit relativ geringer Viruslast (Mittelwert 4.3 log) und zum Teil recht hohen CD4 Werten (Mittel: 290) eingeschlossen. Die Behandlungen waren auch in Bezug auf Therapie*unterbrüche und Anstieg der CD4 Zellen (ca. +220/ 48 Wo) vergleichbar.*



Verträglichkeit ernüchternd
Raltegravir hat den Ruf, gut verträglich zu sein. Doch im Vergleich zum Standard fand sich keineswegs ein Durchbruch. Beide Behandlungsarme hatten bei etwa einem Viertel der Behandelten zu mässigen oder schweren Nebenwirkungen geführt. Interessant war, dass das Auftreten von Durchfall, eine klassische Nebenwirkung von Lopinavir, unter der Truvada-Kombination deutlich häufiger war als unter der Kombination mit Isentress. Die Veränderung der Blutfette war in keiner Gruppe wesentlich anders (sicher nicht besser bei Raltegravir) hingegen war die CK-Erhöhung, mit 13% im Raltegravir-Arm relativ hoch. Die Erhöhung der Creatinkinase unter Raltegravir ist zwar schon bekannt (s. Bericht), doch deren Bedeutung noch nicht klar. Wie wir das von Ritonavir geboosteten Protease-Hemmern gewohnt sind, sind auch in dieser Studie in beiden Armen praktisch keine Resistenzen aufgetreten (je eine im RAL resp. TDF-Arm). Die Studie läuft auch noch weiter (96 Wo) und wird dann noch mit Daten zu DEXA, Fettumverteilung und Adherence ergänzt.

Ist PROGRESS ein Fortschritt?
Es ist sicher interessant, dass zwei Substanzen genügen, um ein hervorragendes Therapieresultat zu erzielen. Doch die Behandlung hat gegenüber heutigen Standards immer noch Nachteile: Aus Sicht des Patienten ist es, bei sonst fehlenden Verträglichkeitsvorteilen, sicher die Einnahme zweimal täglich. Aus Sicht aus der Öffentlichkeit ist es sicher der höhere Preis. In der Schweiz ist der Preisunterschied der beiden Behandlungen 3‘300.- CHF pro Jahr. Immer noch zu viel, um ohne klaren Nutzen die Therapie so zu beginnen. Doch für einzelnen Patienten, welche die Standard-Nukleoside nicht vertragen, ist es gut zu wissen, dass LPV+RAL eine gut wirksame Kombination darstellt. Wirkt sie auch genügend im Gehirn? Wir wissen es noch nicht.

LINKS: J. Reynes, et.al. - Abstract MOAB0101 / Slides with Audio / Präsentation (.ppt)

Protease-Hemmer->Raltegravir- Switch: Teure Therapie wird schweineteuer!
Therapievereinfachung, sog. "Simplification Strategy" ist Mode. Natürlich wollen wir alle eine einfachere Therpie. Aber zu welchem Preis. Was wir nicht möchten ist eine Therapie die schlechter wirkt, zu Resistenzen führt und/oder mehr Nebenwirkungen hat. Aber auch der Preis in Franken und Rappen muss stimmen.

Klare Ausgangslage, unklares Studiendesign
Ein Beispiel für eine schlecht präsentierte Studie ist leider der ODIS (**O**nce **D**aily **IS**entress) Trial unter der Leitung von Vincent Soriano in Madrid: Hier ging es um once or twice daily Raltegravir. Die Ausgangslage für die Studie ist zwar klar: Raltegravir, der neue Integrasehemmer muss heute noch zweimal täglich eingenommen werden. Doch die zweimal tägliche Therapie könnte bald fallen. Denn Raltegravir bindet sich ja intrazellulär an den Integrase-DNA Komplex. In diesem Komplex bleibt das Medikament praktisch fest gebunden bis der Komplex selber verschwindet (HWZ 7.3h).

Das Problem ist das Studiendesign. Die Hypothese ist, dass die Wirkung von Raltegravir bei einmal täglicher Einnahme so gut wie zweimal täglich sein wird. Doch das Studiendesign ist seltsam. Zuerst werden 2/3 der Patienten mit vollständig supprimierter Viruslast unter einem geboosteten Proteasehemmer (PI/r) auf QD Raltegravir und das dritte Drittel auf BID Raltegravir randomisiert. Die BID-Gruppe wird nach 12 Wochen wegen "fehlender Anzeichen für einen Unterschied" 1:1 wiederum auf QD vs. BID randomisiert. Somit gibt es eigentlich für den experimentellen QD Arm gar keine Kontrollgruppe. Auch fehlt im Studienprotokoll eine Power Berechnung. Bei den kleinen Zahlen (35 Patienten im BID Arm über 24 Wochen) kann man schon davon ausgehen, dass die Studie nicht genügend Power hat, um einen Unterschied zu entdecken.

Was ich nicht weiss, mach mich nicht heiss
Ein einfaches Rezept, wenn man zeigen will, dass zwei Behandlungen gleich gut sind, ist die Wahl einer zu kleinen Sample Size (Power). Ein möglicher, signifikanter Unterschied zwischen zwei Behandlungen ist dann nicht zu entdecken. Damit kann man sich natürlich auf Lorbeeren ausruhen: Kein Unterschied gefunden, also ist die Behandlung auch mit einmal täglich ok. So einfach geht das nicht, Herr Soriano.

Wie zu erwarten war, fand sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen (QD/BID) kein signifikanter Unterschied. Doch betrachten wir mal die nebenstehende Grafik (Ausschnitt): Gelb für BID, Blau für QD, Grün: alle gemischt!. Sieht nicht gerade überzeugend nach "kein Unterschied" aus, auch wenn der p-Wert nicht signifikant ist. Klares Powerproblem.
Ein weiteres Zeichen für die schlechte Qualität der Studie ist die Angabe, dass die Studie unter clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00941083 immer noch als offen eingetragen ist. Auch kann ich mir fast nicht vorstellen, dass die Studie ohne jegliche finanzielle Unterstützung aus keiner Quelle ausgekommen ist. Sieht sehr verdächtig nach einem (nicht deklarierten) Pharma-Sponsoring aus. Was auch unklar bleibt, weshalb die EATG in ihrem Kongressbericht diese Studie so positiv schildert. Vielleicht habe ich es aber auch nicht verstanden...(EATG & you). Auch kann ich nicht nachvollziehen, wie die EATG einen winzigen Abfall der Lipidwerte so grossartig als Erfolg ausweist.

Raltegravir nichts für Monotherapie...
... könnte eine Nebenaussage der Studie sein. Denn die Autoren haben gezeigt, dass Patienten mit vorbestehender NRTI-Resistenz eine deutlich erhöhte Versagerrate im OD-Arm haben. Das ist interessant und bei der kleinen Fallzahl relevant, denn unter der PI/r-Therapie blieben die Patienten auch mit den resistenten NRTI supprimiert. Es scheint also doch ein Unterschied in der antiretroviralen Potenz eines PI/r und Raltegravir zu geben. Mindestens würde ich dies aus den Resultaten ableiten. Doch überzeugen Sie sich selbst:

LINKS: Vispo, et.al. - Abstract MOAB0103 / Slides mit Audio / Präsentation (.ppt)

Katalanische Studie sicher überlegen
Deutlich besser war die SPIRAL Study unter Jose Gatell aus Barcelona unterwegs. Es ist in der Tat wunderlich weshalb die beiden Autorengruppen im gleichen Land nicht eine einzige, genügend gepowerte Studie machen können. Hat das mit den alten Rivalitäten zwischen Katalanen und Spaniern zu tun?
Die SPIRAL-Studie hat ebenfalls Patienten mit supprimierter Viruslast unter einer PI/r Therapie ausgewählt. Doch hier wurde eine Fortsetzung der PI/r Behandlung mit einer randomisierten 1:1 Umstellung vom PI/r auf Raltegravir (400mg bid) gewählt und auch die Sample Size (Power-) Calculation wurde durchgeführt. Die Studie war als non-inferiority Studie geplant (Limit Difference 12.5%, was relativ hoch ist).

Resultate solid und klar
In dieser Studie waren die Resultate sehr klar. Die beiden Behandlungsarme waren in Bezug auf den primären Endpunkt (% mit Therapieversagen) identisch. Aber auch alle anderen, sekundären Endpunkte waren identisch bei vergleichbaren Baseline Charakteristika. In den Patienten (4 unter RAL, 6 unter PI) mit Therapieversagen war die Viruslast meist gering (daher kaum Resistenzanalyse).

In dieser Studie fand sich im Gegensatz zum ODIS Trial eine deutliche Verbesserung der Lipidwerte und weniger Patienten wurden mit Lipidsenkern behandelt (Verbesserung in TG, Chol, HDL und Chol/HDL-Ration).

LIPIDS. Percentage above NCEP treatment recommendations at baseline and through 48

	RALTEGRAVIR		PI/r	
Variable	Baseline	Week 48	Baseline	Week 48
TG > 200 mg/dl	41	15	38	29
Cholesterol > 240 mg/dl	15	4	15	17
HDL < 40 mg/dl	38	42	33	34
LDL > 160 mg/dl	12	3	12	8
Lipid lowering agents	19	12	21	24

Anton Pozniak wollte in der Diskussion wissen, ob es möglich sei, dass Patienten mit vorbestehender Resistenz weniger in die Studie eingeschlossen wurden. Gatell sieht dies als unwahrscheinlich an, weil fast 30% der Patienten eine vorbestehende Resistenz auf NRTI hatten.

Im Gegensatz zum ODIS Trial hat die SPIRAL Study sehr schön gezeigt, dass die Wirksamkeit von Raltegravir doch den Protease-Hemmern ebenbürtig ist. Es fragt sich, ob der zwar signifikante, aber kleine Nutzen bei den Lipiden eine Umstellung auf eine doch viel teurere Therapie rechtfertigt. Insbesondere wollen wir auch immer wieder vor dem unkontrollierten Einsatz neuer Substanzen warnen. Denn es braucht immer seine Zeit, bis wir die wirklichen Nebenwirkungen von neuen Substanzen kennen.

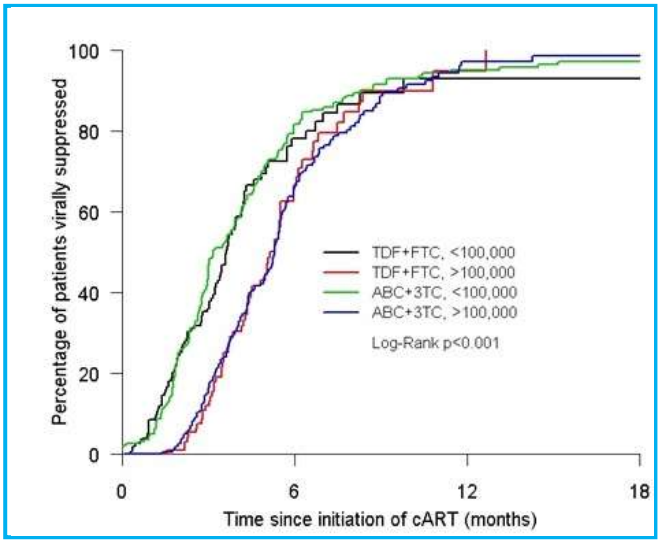
LINKS: Jose Gatell et al, MoAB0103 (kein Abstract) / Präsentation (.ppt) / Slides mit Audio

Abacavir vs. Tenofovir: Eine ewige Patt-Situation

Es gibt wohl zurzeit keinen heftigeren Konkurrenzkampf im Bereich der HIV-Therapeutika wie die Auseinandersetzung zwischen Tenofovir und Abacavir. Beide werden in Kombination mit 3TC respektive FTC koformuliert (Kivexa vs. Truvada) und gehören zum Rückgrat jeder HIV-Therapie.
Die Auseinandersetzung basiert sowohl auf Argumenten bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen. Kivexa (Abacavir + 3TC) wird vorgeworfen, bei Patienten mit hohem Herzinfarktrisiko, insbesondere zu Beginn der Therapie, das akute Infarktrisiko zu erhöhen, eine Nebenwirkung, welche nur solange anhält, wie die Substanz eingenommen wird. Truvada (Tenofovir + FTC) dagegen steht im Verdacht, den Kalkgehalt des Knochens zu reduzieren (Osteoporose) und bei einem Teil der Behandelten Niereninsuffizienz zu verursachen.
Am CROI 2010 hat die ACTG 5202-Studie ferner den Verdacht lanciert, dass die Wirksamkeit von Abacavir derjenigen von Tenofovir bei Patienten mit hoher Viruslast unterlegen sein könnte. Diese Resultate wurden heftig diskutiert und wir können im Moment weder für die eine noch für die andere Haltung eine klare Position ergreifen.
In diesem Diskurs hat nun eine Kanadische Kohorte (CANOC) untersucht (Hogg, et.al.-THLBB208), ob in dieser Kohorte zwischen Patienten, die eine Therapie mit Abacavir oder Tenofovir (Kivexa vs. Truvada) angefangen haben, Unterschiede bestehen bezüglich:

- Zeit bis zum Virologischen Versagen
- Zeit bis zum Wechsel des NNRTI-Backbones
- Zeit bis zur Umstellung der Therapie (irgendeiner Komponente)

Ohne hier auf die Detail einzugehen (s. gesamte Präsentation im Link): das Resultat der Studie war recht einfach: Es fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Substanzgruppen, in keiner der analysierten Aspekte. In der beiliegenden Abbildung ist auch gezeigt, dass die Zeit zur vollständigen Virussupression - entgegen der ACTG-5202-Studie - sowohl bei Patienten mit tiefer wie auch mit hoher (>10^5 kp/ml) identisch war.



Natürlich kann man hier einwenden, dass dies "nur" eine Kohortenstudie war und dass die Grösse der untersuchten Stichprobe relativ klein ist. Auf der anderen Seite kann man auch sagen, dass man bei 713 behandelten Patienten (442 unter Kivexa) keinerlei Tendenz in die eine oder andere Richtung sieht.

Für uns ist dies ein Mosaikstein mehr, dass die Unterschiede nicht so relevant sind. Wir halten es in der Praxis weiterhin nach unserem bewährten Schema:

- Patienten mit einem 10-Jahres-Herzinfarkt Risiko (nach Framingham) von mehr als 20% werden - wenn eine Alternative besteht - nicht mit Abacavir behandelt.
- Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung oder verminderter Knochendichte (insbesondere bei tiefem BMI) werden - wenn eine Alternative besteht - nicht mit Tenofovir behandelt.
- Bei allen anderen Patienten wählen wir das Medikament mit dem günstigeren Preis. In der Schweiz ist dies im Moment noch Kivexa mit einem Preisunterschied zu Truvada von CHF 2‘900.- pro Jahr.

LINKS:..Hogg, et.al.-THLBB208 / Slides mit Audio / Präsentation (.ppt)

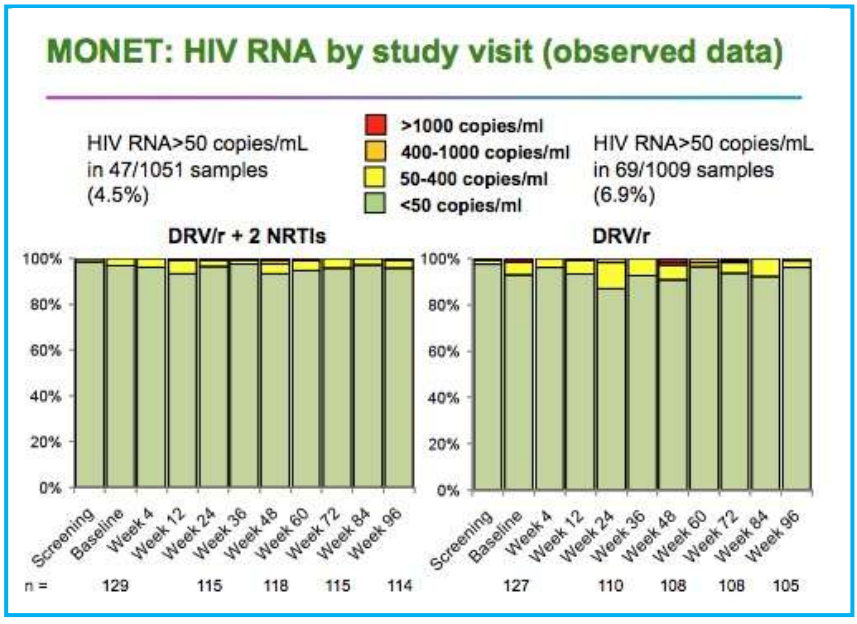
Wenig Neues von der Monotherapie-Front: Monet 96 Wochen erfolgreich

In einem Latebreaker wurden die 96-Wochen-Daten der Monotherapiestudie vorgestellt. Unser eigenes Late-Breaker Poster hat die Verlässlichkeit der Monotherapie etwas relativiert. Der MONET-Trial ist eine echte, randomisierte Vergleichsstudie, welche die Wirkung einer Monotherapie-Behandlung gegen eine Standard-Therapie untersucht. Die Studie wird von Tibotec durchgeführt, der Firma die den Proteasehemmer (PI) Darunavir (Prezista) vertreibt. Wie alle heute gebräuchlichen PIs, wird auch Prezista mit Ritonavir als "booster" kombiniert.
Auch diese Monotherapie wurde, wie bereits die Vorgänger, als "Maintenance" konzipiert, also Patienten eingeschlossen, die mit einer Standard-Therapie bereits über längere Zeit eine supprimierte Viruslast hatten. Diese PI/r-Monostudie zeigt in etwa dieselben Resultate wie die bereits bekannten Studien mit Lopinavir (Arribas 2009) oder Atazanavir (Swindells JAMA 2006 oder Vernazza 2007). Charakteristisch für die Monotherapiestudien sind folgende Merkmale:

- Das Mono-Regime wirkt für die meisten Patienten gut
- Einige Patienten haben unter Monotherapie einen Virusanstieg, doch das Virus lässt sich mit Wechsel auf Dreierkombination immer wieder unterdrücken
- Resistenzentwicklungen sind selten (unter 3-monatlicher RNA-Kontrolle)
- sog. HIV-RNA blips (vorübergehender Anstieg der Viruslast um 200 kop/ml) sind häufiger in der Monotherapie

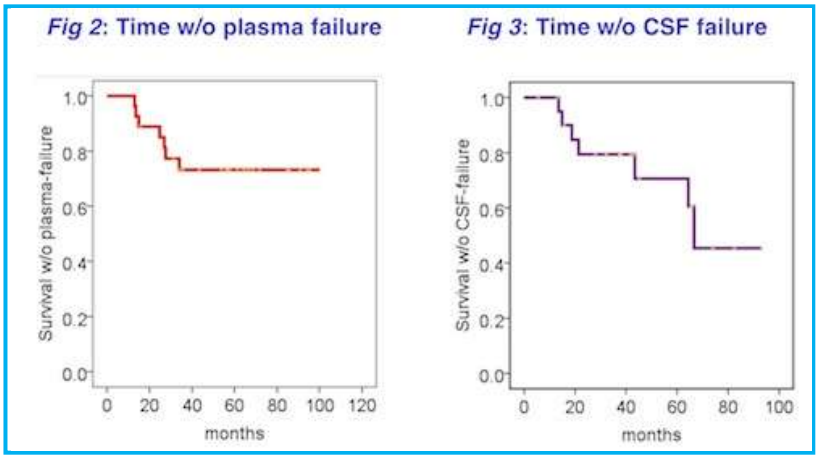
Monotherapie als Strategie wirksam
Als Resultat dieser speziellen Eigenschaften konnten die Autoren auch hier - wie bereits im OK-4 Trial mit Lopinavir zeigen, dass die Wirksamkeit der Monotherapie mit der Standardtherapie identisch ist, wenn wir die beiden Strategien und nicht Monotherapie vs. Dreierkombination vergleichen. Im direkten Vergleich der beiden Therapien (Mono vs. Trippel) war die Monotherapie eindeutig unterlegen (Suppressionsrate 75% vs. 81% nach 96 Wochen).
Doch wie dies Arribas schon bei OK4 gemacht hat, haben auch diese Autoren die "Strategie-Mono-Switch" untersucht. Wenn ich akzeptiere, dass die Patienten, welche unter Mono einen Virusanstieg hatten, aber beim "Switch-Back" auf Trippeltherapie wieder das Therapieziel erreichen auch als Erfolg gezählt werden, so ist die Strategie durchaus wirksam: Denn Patienten, die im Momo-Arm randomisiert wurden, hatten nach 96 Wochen gleich häufig (92% vs. 91%) das Therapieziel erreicht (wenige allerdings unter Dreierkombination).

In der nebenstehenden Abbildung ist auch deutlich zu sehen, dass die Anzahl von "blips" (gelbe Felder) während der Therapie deutlich häufiger waren, als unter der Dreier-Kombination. Auch ein Hinweis darauf, dass die Mono-Therapie eben doch etwas an Aktivität einbüsst.



Doch auch diese Studie hat, wie schon die Lopinavir-Monostudien, nie die Wirkung der Therapie in der Rückenmarksflüssigkeit (Liquor) untersucht. Wir wissen, dass die Therapie auch in diesem Kompartiment wirken sollte, denn Patienten, die im Liquor eine erhöhte Viruskonzentration aufweisen, haben ein höheres Risiko von neuropsychologischen Defiziten. Wir haben am CROI 2009 vom Versagen der MOST-Studie, einer randomisierten Lopinavir/r-Monostudie berichtet. In dieser Studie haben wir festgestellt, dass relativ häufig, sicher häufiger als erwartet, Patienten unter Monotherapie eine erhöhte Viruskonzentration im Gehirn aufweisen. Dies ist auch der Grund, weshalb wir bei all unseren Patienten unter Monotherapie in regelmässigen Abständen (1-2 jährlich) die Wirksamkeit im Liquor durch eine einfache Liquorpunktion überprüfen.

Das Resultat dieser Langzeiterfahrung von mitlerweilen acht Jahren Monotherapie haben wir in einem Late-Breaker Abstract eingereicht, welches dann tatsächlich zur Präsentation als Poster (Kahlert et al, LB Th020) akzeptiert wurde. In diesem Poster (link auf pdf) haben wir gezeigt, dass bei Monotherapien das Therapieversagen im Liquor noch häufiger auftritt als im Blut und dass die Versager auch noch spät, also nach Jahren auftreten können.



In der Abbildung links aus diesem Poster sieht man in der Kaplan-Meier-Analyse, dass Therapieversagen auch noch nach 5 Jahren im Liquor beobachtet werden, auch wenn sich im Blut keine Probleme mehr gezeigt hatten. Wir halten uns daher weiterhin an unsere Standardempfehlung, bei Patienten, welche aus irgendeinem Grund eine Monotherapie haben, die Wirksamkeit durch Liquorpunktion regelmässig zu überprüfen.

LINKS MONET-Trial: Rieger, et.al. - TH LB B209 / Präsentation (.ppt)

Diagnostik und Managementfragen

Neues von der Schnelltest-Front

Am IAS Kongress im Juli 2009 in Cape Town hat eine Französische Gruppe um Prof. Molina eine beunruhigende Studie gezeigt: gemäss dieser Untersuchung sollen 3-4% aller HIV-positiven Tests mit den meisten HIV Schnelltests falsch negativ erkannt werden. Das wäre inakzeptabel.

Wir selbst wurden durch diese sehr überraschende Bilanz aufgerüttelt. Da wir den HIV-Schnelltest seit 10 Jahren mit Erfolg einsetzen, waren wir sehr verunsichert über das Resultat. In einer in Rekordzeit vorbereiteten und durchgeführten Studie haben wir die Sensitivität des HIV-Schnelltests bei 300 HIV-positiven Patienten mit dem von Molina angewandten Verfahren der kapillären Blutentnahme überprüft.

Auch diese Resultate unseres Late-Breaker Posters (Kahlert et al, LBB020) sind schnell erzählt (und im Poster ausführlich nachzulesen): Alle 300 getesteten Personen hatten auch im Schnelltest ein positives Resultat. Somit können wir mit dieser 100% Sensitivität (95%-CI: 99%-100%) davon ausgehen, dass die Resultate von Molina nicht auf eine schlechte Sensitivität bei chronischer HIV-Infektion zurückzuführen sind, wie dies von verschiedenen Seiten behauptet wurde.

Was allerdings von verschiedenen Personen im Gespräch berichtet wurde: die Sensitivität des Antigen-Tests im neuen Determine-Combo Schnelltest ist dem konventionellen Test im Laborverfahren klar unterlegen. Es könnte auch sein, dass der Test bei unterschiedlichen HIV Subtypen unterschiedlich gut angibt. Auch wir haben bereits zwei Patienten mit akuter HIV-Infektion beobachtet, die mit dem neuen Combo-HIV-Schnelltest, nicht aber mit dem konventionellen Laborverfahren negativ waren. Für die Praxis heisst dies klar:

- bei Verdacht auf eine HIV-Primoinfektion kann der Test durchgeführt werden, im negativen Fall muss er aber durch einen konventionellen Test überprüft werden.
- Fällt der Test bei HIV-Primoinfektionssymptomatik (antigen-)positiv aus, so hilft dies für das Akut-Management
- Für die Situation der chronischen HIV-Infektion ist der kapillär durchgeführte HIV-Schnelltest (Antikörper) nach wie vor ein hochzuverlässiges Verfahren

Die Zeit der Schnelltests ist erst vor uns!
Doch die wirklich interessanten Entwicklungen liegen erst noch vor uns. Im Industriebereich gab es einige hoch interessante Aspekte zu neuen Schnelltest-Verfahren.

So gibt es bereits etablierte und akkreditierte Produkte zur Schnelltestung von HCV-Antikörpern aus Kapillarblut, aber auch Chlamydia-Antigen aus Urethralabstrichen und sogar einen H1N1-2009-spezifischen Antigentest mit angeblicher Sensitivität von 80% (gegenüber PCR).

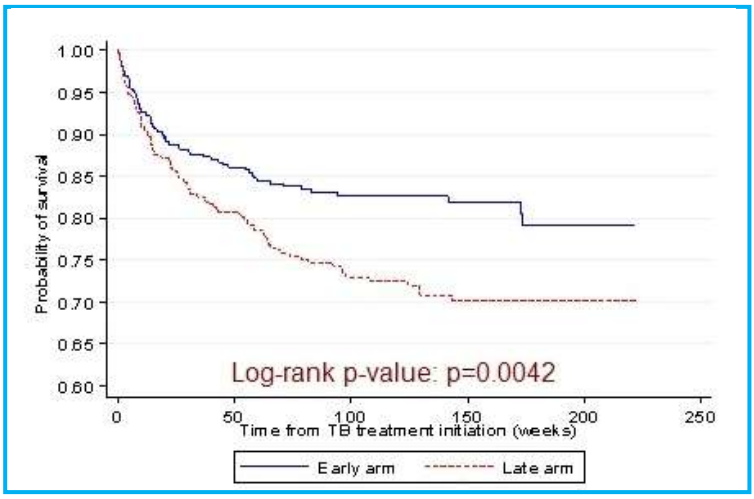
Noch viel interessanter ist aber die Entwicklung von HIV-RNA Schnelltests, die bereits im nächsten Jahr marktreif sein könnten. Das Prinzip der Detektion beruht auf der Chip-Technologie wie bei den Micro-Arays. Das besondere ist, dass diese Tests für Drittweltländer produziert und, wie schon die sehr gut eingeführten Tests für CD4 Bestimmung, sollen auch diese neuen Verfahren vergleichsweise günstig sein und auch bei extremen Temperaturen gut funktionieren und die Lagerung der Reagenzien ohne Kühlkette auskommen. Es ist durchaus zu hoffen, dass wir mit diesen neuen Technologien auch noch einige, unserer heute gängigen Diagnostik-Methoden noch wesentlich vereinfachen können.

Bleiben Sie dran - wir werden bestimmt wieder berichten!

Tuberkulose bei HIV: HIV-Therapiebeginn nicht hinauszögern

Es ist eine alte Frage: soll man bei Patienten mit HIV-assoziierter Tuberkulose zuerst einige Monate die opportunistische Infektion behandeln, bevor man mit der HAART beginnt, oder soll fast gleichzeitig begonnen werden. Eine weitere Studie hat die Frage sehr schön geklärt.

Die **CAMALIA**-Studie, vorgestellt als Latebreaker, stammt aus Kambodscha und hat bei Patienten mit Tuberkulose (Tb) einen raschen Beginn der HIV-Therapie (ART) mit einem um 6 Wochen verzögerten Start verglichen. Die Patienten waren schwer immunsupprimiert und hatten zum Zeitpunkt der Tb-Diagnose noch keine ART. Die Patienten wurden randomisiert entweder innert 2 Wochen nach Tb-Therapiestart oder nach 8 Wochen (also 6 Wochen verzögert) mit HIV-Medikamenten behandelt.



Resultate beeindruckend
Insgesamt wurden 661 Patienten mit Tb und einem medianen CD4-Wert von 25/ul randomisiert! 84% hatten positiven mikroskopischen Nachweis von Mykobakterien im Sputum. Die Mortalität - der primäre Endpunkt der Studie - war 34% höher im delayed therapy arm. Die Kaplan-Meyer-Kurve zeigt, dass der Nutzen nicht nur in den frühen Tagen vorhanden ist, sonder auch noch in den ersten 1-2 Jahren zunimmt.

Konsequenz recht klar
Diese Studie lässt keine Frage mehr offen: Man soll - insbesondere bei tiefen CD4 Werten - mit der HIV-Therapie beginnen, sobald die Tb-Therapie installiert ist. Die Verzögerung von 2 Wochen ist vermutlich aus praktikabilitätsgründen (Abwarten Nebenwirkungen Tb-Therapie) notwendig. Die Studie bestätigt eine soeben publizierte Arbeit (CAPRISA) aus Südafrika (Abdool Karim et al, NEJM, 2010) in der auch Patienten mit höheren CD4 Werten von der sofortigen Therapie profitierten. Dieselben Resultate finden sich auch bei Patienten mit anderen opportunistischen Infektionen (Grant et al, PLOSone 2010, n= 282, median CD4=27); auch hier ist die sofortige Therapie bezüglich Überleben deutlich besser.

LINKS: Blanc, et.al. - TH LB B106 / Präsentation (.ppt) / Slideset with Audio

Jugendliche mit HIV: Transitionen, Adherence, Disclosure und Sexualität

Verschiedene Präsentationen fokussierten die komplexen Anforderungen, welche Jugendliche mit HIV bewältigen müssen und den Support, den sie dazu benötigen. Jugendliche mit HIV müssen wie die Erwachsenen mit Themen der Adherence, Safer Sex und dem Offenlegen der Diagnose (Disclosure) umgehen, gleichzeitig müssen sie sich, wie andere Jugendliche, mit dem eigenen Körperbild, mit den ersten sexuelle Erfahrungen, der eigenen Identität und dem Gruppendruck von Gleichaltrigen auseinandersetzen.

Probleme und Perspektiven von Jugendlichen mit HIV
In New York Harlem untersuchte Elaine Abrams und ihr Team (Kang et al., TUAX0102) den Zusammenhang von Umgebungsfaktoren einer armen Wohnregion mit neurokognitiven Defiziten von Jugendlichen mit HIV. Erstaunlicherweise konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Der stärkste Prädiktor für neurokognitive Defizite war ein AIDS-Stadium. Die Studie zeigte jedoch auch, dass 64% der Jugendlichen zusätzlich zur HIV-Infektion eine oder mehrere psychiatrische Diagnosen hatten, welche im Zusammenhang mit schlechter kognitiver Funktion stand. Für die Planung von Interventionen bei Jugendlichen in solchen Umgebungen scheint es deshalb wichtig, diese hohe Prävalenz von psychiatrischen Erkrankungen zu berücksichtigen.

Zur Optimierung von Interventionsprogrammen in Kenia und Uganda , wurde eine qualitative Studie durchgeführt, um die Wahrnehmung von Adoleszenten in Bezug auf ihre Lebensperspektiven und die Rolle, welche sexuelle und reproduktive Gesundheit darin spielt, besser zu verstehen. Insgesamt 119 Jugendliche mit HIV nahmen an 16 Focusgruppen-Gesprächen teil. Diese wurden nach Prinzipien der Grounded Theory analysiert. Resultate zeigten, dass sich die Jugendlichen insgesamt über das Erwachsenwerden freuten, sich manchmal jedoch auch durch die Einschränkung und Verantwortung, welche die HIV-Infektion mit sich bringt, erschöpft fühlten. Für die Jugendlichen mit HIV waren die gleichen Themen (Körperbild, Selbstidentität, Zukunftsperspektiven, Unabhängigkeit) wie für andere Jugendliche wichtig. Diese Themen waren jedoch geprägt durch die Erfahrungen des Lebens mit HIV und durch stigmatisierende Erfahrungen. *Körperbild*: Jugendliche, die aufgrund der Infektion klein und schmächtig waren, freuten sich über die physische Veränderung. Sie verhalf ihnen zu einem neuen Selbstwertgefühl und sie erhofften sich, ihre Rolle als Aussenseiter ablegen zu können und zu einem verantwortungsvollen Erwachsenen zu werden. *Sexuelle Identität*: Beschreibend für viele der interviewten Jugendlichen, sagte ein Junge, dass er sich von seinem Körper bestimmt fühlt. Die HIV-Infektion irritierte dabei zusätzlich und machte es noch schwieriger, eine sexuelle Orientierung und Geschlechterrolle zu finden. Mädchen beispielsweise gingen sexuelle Beziehungen gegen Geschenke ein, um ihre weibliche Identität zu bestätigen. Jungen hatten eher das Gefühl, zeigen zu müssen, dass sie trotz HIV potent sind. *Zukunftsperspektiven*: die Jugendlichen äusserten Wünsche nach einem glücklichen Familienleben und einer guten beruflicher Position. Von Erwachsenen lernten sie jedoch, dass Sex diese Perspektiven zerstören kann. Viele äusserten zudem Unsicherheiten überhaupt eine solche Zukunft haben zu können. Da sie unsicher waren, wie viel Lebenszeit ihnen bleibt, konzentrierten sie sich stark auf die Gegenwart. *Unabhängigkeit*: Die meisten Jugendlichen kamen aus schwierigen Familienverhältnissen, in denen sie öfter ausgegrenzt und emotional vernachlässigt wurden. Sex war dementsprechend eine Form, geliebt zu werden oder auch eine Strategie, um finanziell unabhängig zu werden. Jasna Loos (TUAX0104) vom Institute of Tropical Medicine in Belgien, welche die Studie vorstellte, wies darauf hin, dass es aufgrund der vielfältigen Schwierigkeiten der Jugendlichen mit HIV extrem wichtig ist, evidenzbasierte Interventionsprogramme zu entwickeln. Nur so können Jugendliche mit HIV in der Zeit des Erwachsenwerdens individualisiert begleitet werden.

Der Übergang von der pädiatrischen in die Erwachsenen-Betreuung
In Anbetracht der vielfältigen Anforderungen und Probleme, welchen sich Jugendlichen stellen müssen, sind 'Transitions-Programme' wichtig. Diese unterstützen den Wechsel der jungen Erwachsenen von der pädiatrischen- in die Erwachsenen-Betreuung. Zwei solche Programme, eines aus Uganda und eines aus Holland, wurden vorgestellt, beide jedoch ohne systematische Evaluationsresultate (TUAX0103).

Im Bakeera-Kitaka's Mulago Hospital in Uganda wurde eine eigene Transitions-Klinik aufgebaut, um die Jugendlichen systematisch für die Erwachsenenbetreuung vorzubereiten. Bis jetzt haben die meisten betreuten Jugendlichen erfolgreich in Systeme der Erwachsenen-Betreuung gewechselt. Es braucht jedoch noch Forschung und Diskussionen um die Wirkung einzelner Programmelemente zu verstehen.

In einem Workshop wurde die Unterstützung von Jugendlichen mit HIV diskutiert. Die Workshopleiterin Attie van der Plas aus Holland stellte ein Transitions-Programm aus ihrer Klinik vor. Sie betonte, dass der Übergang von der Pädiatrischen- zur Erwachsenen-Betreuung immer als Prozess betrachtet werden muss. In ihrem Programm wird mit den Jugendlichen in mehreren Phasen über folgende Schwerpunktthemen gesprochen: Diagnose, Sexualität, Soziale Unterstützung, Edukation (Schule) und einen gesunden Lebensstil. Der Wechsel in die Erwachsenen-Betreuung richtet sich nach den Kompetenzen der Jugendlichen in diesen Bereichen, wobei sie für einen Wechsel nicht in allen Bereichen die höchste Kompetenz erreichen müssen.

Im Publikum wurde anschliessenden diskutiert, wie Jugendliche beraten werden sollen, wenn es um die Frage des Offenlegens der HIV-Diagnose (Disclosure) geht. Die unterschiedliche rechtliche Situation in verschiedenen Ländern schien die Beratungen wesentlich zu beeinflussen. In Schweden beispielsweise muss bei sexuellen Kontakten über die HIV-Diagnose informiert werden. Die Jugendlichen werden dementsprechend in der Beratung darauf hingeführt, dies zu tun oder mit dem Sex zu warten. Währenddessen wurde in vielen anderen Ländern der Schwerpunkt der Beratung eher auf den Umgang mit Kondomen zum Schutz vor ungewollter Schwangerschaft und Transmission gelegt. Die Disclosure-Frage wurde in dieser Situation eher

unter Betracht von Vor- und Nachteilen mit den Jugendlichen diskutiert. Frauen mit Migrationshintergrund aus dem Publikum wiesen insbesondere auf die Gefahren des Offenlegens der Diagnose in bestimmten Subpopulationen hin, wo dies sehr schnell zu Gewalt und Ausgrenzung führen kann.

Ein weiteres Diskussionsthema war die grosse Bedeutung von Peer-Education (Unterstützung durch Gleichaltrige mit HIV) für die Jugendlichen. Diese schien insbesondere in den Hochprävalenz-Ländern einfacher umzusetzen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es sich bei der steigenden Zahl der Jugendlichen mit HIV um eine Gruppe mit speziellem Unterstützungsbedarf handelt. Bisher beschreiben Studien vor allem Problembereiche, die in Interventionsprogrammen berücksichtigt werden sollen. Dringend gefordert ist nun die systematische Evaluation solcher Programme, die Jugendliche darin unterstützen, kompetent und eigenständig mit ihrer HIV-Infektion umzugehen. Eine Investition, die sich in der Erwachsenenbetreuung auszahlen wird.

Weitere Hinweise auf Präsentationen von Interesse (mit direkten Links!)

Infektion mit resistentem Virus: Resistenzprüfung verbessert Behandlungsresultat (TH LB B108)

Nicht überall ist akzeptiert, dass man vor der ersten Therapie eine Resistenzprüfung machen soll. Diese Late-Breaker Untersuchung hat gezeigt, dass das Wissen um eine Resistenzmutation vor Therapiebeginn das Behandlungsresultat positiv beeinflusst.

Impact of transmitted drug resistance (TDR) on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy (cART) - EuroCoord-CHAIN joint project
L. Wittkop, on behalf of the EuroCoord-CHAIN Joint Project Team
INSERM U897, ISPED, Université Victor Segalen, Centre of Epidemiology and Biostatistics, Bordeaux, France

Links: Wittkop et.al. - THLBB108 / Slides mit Audio / Präsentation (.ppt)

Maraviroc qd versus Standardtherapie Truvada mit ATV/r (TH LB B203)

Neben dem Riesennachteil "Preis" hat Maraviroc heute noch den Nachteil, dass es zweimal täglich verabreicht werden muss. In diesem Late-Breaker wurden 24-Wochen-Daten der ersten vergleichenden Studie von Maraviroc qd (150mg) vs. Truvada, beide kombiniert mit ATV/r vorgestellt. Wenn der Coup gelingt, ist es doch ein hervorragender Therapieerfolg mit zwei Substanzen gegen drei. Allerdings immer noch zu einem überhöhten Preis.

Safety and immunovirological activity of once daily maraviroc (MVC) in combination with ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) compared to emtricitabine 200mg/tenofovir 300mg QD (TDF/FTC) + ATV/r in treatment-naïve patients infected with CCR5-tropic HIV-1 (Study A4001078): A week 24 planned interim analysis
A. Mills1, D. Mildvan2, D. Podzamczer3, G. Fätkenheuer4, M. Leal5, S. Than6, S. Valluri6, C. Craig7, J. Heera6, S. Portsmouth6

Links: Portsmouth, et.al. - TULBB203 / Slides mit Audio nicht verfügbar / Präsentation nicht verfügbar

SPARTAN: Ein unkonventioneller Versuch von Atazanavir + Raltegravir zweimal täglich (TH LB B204)

Im Kampf um die beste Therapiekombination wird nun alles versucht. Eine Studie (Kozal et al, LB B204) wollte einen Versuch ohne NRTIs und ohne boosting starten. Die Zweier-Kombination Raltegravir und unboosted Atazanavir sollte mit einer Standard-Therapie (ATV/r+Truvada) verglichen werden. Die Resultate waren zwar für die neue Therapie gut, doch die zweimal tägliche Einnahme dürfte längerfristig der Therapiemodalität keine grossen Fans beisteuern.
Interessant ist aber die Feststellung, dass 2x300mg Atazanavir kombiniert mit Raltegravir zu Blutspiegeln führt, die sogar höher als diejenigen bei boostet Atazanavir sind (einmal tgl).

The SPARTAN study: a pilot study to assess the safety and efficacy of an investigational NRTI- and RTV-sparing regimen of atazanavir (ATV) experimental dose of 300mg BID plus raltegravir (RAL) 400mg BID (ATV+RAL) in treatment-naïve HIV-infected subjects
M.J. Kozal1, S. Lupo2, E. DeJesus3, J.-M. Molina4, C. McDonald5, F. Raffi6, J. Benetucci7, M. Mancini8, R. Yang8, V. Wirtz8, L. Percival8, J. Zhang8, A. Farajallah8, B.-Y. Nguyen9, R. Leavitt9, D. McGrath8, M. Lataillade8, for the SPARTAN study team

Links: Kozal, et.al. - THLBB204 / Slides mit Audio / Präsentation (.ppt)

572: Der neue Integrasehemmer auch bei Therapienaiven in Phase 2 erfolgreich (TH LB B205)

Wir haben über die Viking-Studie berichtet: Der neue Integrase-Hemmer von GSK wurde bei Patienten mit Raltegravir-Resistenz eingesetzt. in einem Late-Breaker wurden bereits die ersten unverblindeten Woche-16-Resultate einer Studie bei zuvor unbehandelten Patienten vorgestellt. Die Daten lassen gute Wirksamkeit erahnen. Drei Dosierungsarme (10-50mg) wurden mit Efavirenz (plus Kivexa oder Truvada) verglichen. Natürlich ist es möglich, dass Efavirenz bis zur Woche 24 noch einiges aufholen wird, was wir von Raltegravir kennen. Doch die Resultate waren auch in Bezug auf das Nebenwirkungsspektrum und auf die Entwicklung von Resistenzen sehr positiv. Die Substanz geht nun in Phase 3, gewählt wurde die 50mg Dosierung.

Once-daily S/GSK1349572 as part of combination therapy in antiretroviral naïve adults: rapid and potent antiviral responses in the interim 16-week analysis from SPRING-1 (ING112276)
J. Arribas1, A. Lazzarin2, F. Raffi3, A. Rakhmanova4, G. Richmond5, J. Rockstroh6, J. van Lunzen7, B. Young8,9, S. Almond10, C. Brothers11, S. Min11, G. Nichols11

Links: Nichols, et.al.-TBLBB205 / Slides mit Audio / Präsentation (.ppt) s. Slides mit Audio

Bi-Therapie mit 3TC: Die Antwort auf Probleme mit Monotherapien (TH LB B207)

Wir haben seit einiger Zeit auf die Gefahr einer schlechteren Wirksamkeit von PI/r Monotherapien hingewiesen. Nun hat eine Italienische Gruppe eine konsequente Fortsetzung unserer Erfahrungen vorgeschlagen. Anstatt von einer Standardtherapie auf Mono umzustellen, könnte man auch einfach auf den Protease-Hemmer mit 3TC kombiniert reduzieren. Damit könnten die befürchteten Probleme von Monotherapien aber auch die Nebenwirkungen von Abacavir und Tenofovir umgangen werden.

Tatsächlich konnte in dieser Pilotstudie (40 Patienten) bei der Kombination ATV/r + 3TC eine gute Wirksamkeit gezeigt werden. Als ersten Hinweis auf eine verbesserte Wirkung (vgl. mit Monotherapie) hatten die Autoren bei keinem der 40 Patienten in den ersten 24 Wochen nach Umstellung Blips (kurzfrisitger, geringer Anstieg der Viruskonzentration im Blut) beobachtet. Die Strategie wird bestimmt noch in der Zukunft weiter evaluiert. Wenn erfolgreich, sicher preislich interessant. Aber auch nicht günstiger als der Kassenschlager Viramun+Kivexa.

Safety and efficacy of treatment simplification to atazanavir/ritonavir plus lamivudine in patients on two NRTIs plus atazanavir/ritonavir with optimal virologic control: 24 weeks results from a pilot study (atazanavir and lamivudine simplification study, ATLAS)
Presented by Massimiliano Fabbiani

Links: Link zu Session (kein Abstract) / Slides mit Audiio (nicht vorhanden) / Präsentation (.ppt)

PrEP mit Tenofovir gut verträglich. Mindestens das. (FR LB C102)

In dieser kleinen Studie wurde über die Verträglichkeit von Tenofovir berichtet, das 186 Männern im Rahmen einer PrEP Studie verabreicht wurde. Die Verträglichkeit von Tenofovir war gut, verlgleichbar mit Placebo. Die Männer nahmen jeden Tag eine Tablette Tenofovir (resp. Placebo).

Preliminary analysis of biomedical data from the phase II clinical safety trial of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for HIV-1 pre-exposure prophylaxis (PrEP) among U.S. men who have sex with men (MSM)
L. Grohskopf1, R. Gvetadze2, S. Pathak2, B. O'Hara2, K. Mayer3, A. Liu4, K. Chillag1, S. Buchbinder4, M. Ackers1, L. Paxton1, B. Collins2, M. Thompson5

Links: Grohskopf, et.a. - FRLBC102 / Slides mit Audio (nicht vorhanden) / Präsentation (.ppt) (nicht vorhanden)