



Zusammenfassung

20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections – CROI 2013

**Atlanta, GA, USA
3.-6. März 2013**

**Virtual CROI 2013
Unterwasser, Toggenburg, CH
6.-8. März 2013**

von

**B. Bertisch, D. Flury, T. Frey, C. Kahlert, A. Meurer,
P. Schmid, K. Sugimoto, P. Vernazza**

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 konsultieren Sie bitte die vollständige Fachinformation. Wir freuen uns über Ihre Korrekturvorschläge an infektiologie@kssg.ch

© www.infekt.ch, 2013. Kopien unter Quellenangabe (www.infekt.ch) selbstverständlich erwünscht.



Inhaltsverzeichnis

Einleitung	3
Virtueller Kongress – immer wieder eine gute Erfahrung.....	3
CROI – die Nummer 1 der HIV Kongresse.....	3
Pathogenese von HIV	3
Lektionen von Elite-controllers	3
Unser Mikrobiom – ein unbekanntes Wesen	4
Latency – Ist eine Heilung von HIV möglich?.....	5
HIV-Transmission und Prävention	6
Übertragung von Resistenten Viren.....	6
Am Anfang war das « Founder Virus »	7
PrEP- die medizinische Form der Prävention	8
Treatment as prevention.....	10
Herz, Statine und HPV	10
Kardiovaskuläre Erkrankungen und HIV.....	10
HPV-Assoziierte Tumoren.....	11
Neue Erkenntnisse zu alten und neuen Medikamenten	12
Neuere Substanzen.....	12
Und immer noch neue Substanzen in der Entwicklung.....	13
Fortschritte in der Hepatitis-Therapie	15
Erfahrungen mit Telaprevir und Boceprevir.....	15
Neue HCV-Medikamente.....	16
Interferon-freie Behandlungen.....	16
Diverse Managementfragen	18
Neue Gründe für die Wahl einer ART	18
Wenn die Hirnleistung nachlässt – Alter, HIV, oder beides ?	19
Timing der HAART bei Cryptokokkenmeningitis.....	21
Tb on the verge.....	22
Kinder und HIV	22
Medikamente bei Kindern.....	22
Nebenwirkungen bei Kindern.....	23
Weiterhin keine First Line Option im Kindesalter.....	24
Weitere Pädiatrische Fragen	24
Zu lange Reaktionszeit bei Therapieversagen im Kindesalter	24
Von Jugendlichen mit gutem Krankheitsverlauf lernen	25
Schwangerschaft	25
Toxizität von HIV-Medikamenten während der Schwangerschaft	25



Einleitung

Virtueller Kongress – immer wieder eine gute Erfahrung

Das Autorenteam dieser Kongresszusammenfassung hat sich dieses Jahr erneut an einen CROI gewagt, ohne den doch nicht unbeschwerlichen Weg über den Ozean in Kauf zu nehmen. Schon zum dritten Mal (nach IAS 2010 und CROI 2011) haben wir uns drei Tage ins Toggenburg zurückgezogen um uns in aller Ruhe und abgetrennt von den Störungen des Alltags, hoch konzentriert und motiviert an den Inhalt des diesjährigen CROI heranzumachen.

Besonders interessant an dieser Art Kongressbesuch scheint uns auch die Möglichkeit der gemeinsamen Diskussion der Präsentationen. Die Nachmittage haben wir dazu verwendet, das eben Gelernte im Team zu diskutieren. Natürlich vermisst man die Kontakte mit internationalen Kollegen, doch das frühmorgendliche Jogging in frischer Luft mit Blick in die Morgendämmerung kann man unschwer einem Aufenthalt in Atlanta vorziehen....

CROI – die Nummer 1 der HIV Kongresse

Man darf den CROI wohl als den wichtigsten Kongress bezeichnen. An keinem anderen Kongress sind die Beiträge so konzentriert, so hoch professionell und die Selektion hochkarätig. Das macht den Kongress inhaltlich auch so spannend, womit wir auch gut für einmal auf die persönlichen Kontakte verzichten können.

Pathogenese von HIV

Wir haben wenige Aspekte zur Pathogenese von HIV am CROI abgedeckt. Doch einige neue Erkenntnisse dürften schon jetzt wichtig sein für das klinische Management von HIV.

Lektionen von Elite-controllers

Wir alle betreuen ein paar HIV-Patienten die als „Longtime Survivors“ oder „Elite Controllers“ gelten. Keine Therapie, kaum Virus nachweisbar, gute CD4-Werte. Was will man mehr! Doch wir wissen auch, dass auch diese Patienten ein stark aktiviertes Immunsystem mit haben und damit ein erhöhtes Risiko für vorzeitige Alterung und Begünstigung einer Arteriosklerose. Hätten diese besser eine Therapie?

HIV-Therapie ohne Indikation?

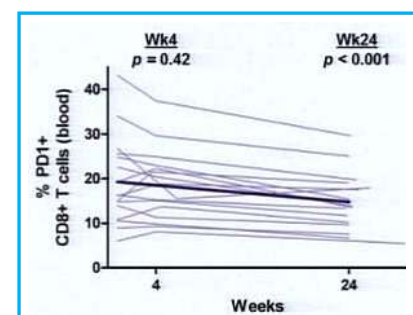
In einer prospektiven Studie (Hatano et al, Abstr 75LB) hatte eine Gruppe von der UCSF 16 therapienaive (Elite-)Controllern eine HIV-Therapie angeboten. Die Probanden (Alter um 50, seit ca. 10 Jahren HIV+) hatten eine mediane Viruslast von 77 Kopien/ml und Cd4-Werte um 600. Sie erhielten 24 Wochen lang eine ART mit RGV/TDF/ETC. Gemessen wurden HIV-RNA und -DNA in Blut und Rektumbiopsie sowie die Immunaktivierung (CD38+, HLA-DR+, CD4+ und CD8+).

Auch bei diesen Patienten konnte man mittels single-copy assay noch einen Abfall der HIV-RNA um 1.5 log messen. Die CD4 Werte blieben stabil, die zell-assoziierte mRNA sank in der Rektumbiopsie, nicht aber im Blut.

Immunaktivierung bei Elite Controllern (EC) senken!

Tatsächlich fand man bei allen Probanden und selbst bei EC eine Abnahme der Immunaktivierungsparameter.

Diese Resultate sind sehr interessant. Möglich, dass bei diesen Patienten mit stabilen CD4 Werten eben eine Virusvermehrung in der Darmschleimhaut persistiert und dass wir mit der Therapie die für den Langzeitverlauf vermutlich schädlichen Konsequenzen der Immunaktivierung mit einer Therapie mindern





können.

Wenn wir nun beginnen, diese seltenen Personen auch noch zu behandeln, so weiten wir die Indikation der Therapie nicht wesentlich aus. Solange wir sicher sind, dass wir mit der Therapie keinen Schaden anrichten, wäre eine solche Therapie doch zu diskutieren.

In der anschließenden Diskussion der Arbeit kam dann die für uns Praktiker wichtigste Frage aus dem Publikum: Was geschah am Ende der 24 Wochen? 13 von den 16 Probanden wünschten die ART fortzuführen!

Konsequenzen für das HIV-Management?

Sollen wir nun mit unseren Langzeit-Controllern über einen allfälligen Therapiebeginn sprechen? Die Frage "Soll ich etwas tun oder soll ich nichts tun" ist jedenfalls nicht die richtige Frage: Wenn wir nichts tun geschieht nicht nichts, sondern eine weitere Progression der vorzeitigen Alterung. Und bei einer allfälligen Therapie stellt sich dann auch die Frage, ob man nach dem Start auf eine vereinfachte Therapie umstellen könnte: Themen für weitere Forschungen.

Unser Mikrobiom – ein unbekanntes Wesen

Translokation und Rolle der intestinalen Microbiota?

Seit einiger Zeit schon ist das Thema Microbiota an Kongressen und in Publikationen verschiedenster Fachgebiete prominent präsent. In der [Session 17](#) mit dem Titel *Is Something bugging you?* wurde der Einfluss von intestinaler Microbiota auf die mikrobielle Translokation analysiert. Das derzeitige Wissen beschränkt sich v.a. auf tierexperimentelle Daten aus dem Modell SIV-Infektion in Makaken. Wie bei der Translokation ergeben sich aber auch hier pathophysiologische Hinweise auf die Situation der HIV-Infektion beim Menschen.

Probiotika und HAART?

[Satya Dandekar](#) aus Davis Kalifornien zeigte Daten zur mukosalen Immunantwort in Abhängigkeit einer veränderten intestinalen Microbiota. Sie erinnerte daran, dass die intestinale Zugabe von *Salmonella typhimurium* 10 Wochen nach Infektion mit SIV (Modell einer chronischen SIV-Infektion) zu einer raschen systemischen Dissemination des Pathogens führt. Die schützende Th17-Immunantwort ist schon aufgrund der tiefen Helferzellzahl ungenügend (siehe [Raffatellu, 2008, Nat Med](#)). Im Modell einer akuten SIV-Infektion (2.5 Tage nach Infektion mit SIV) zeigten sich zwar noch normale Helferzellzahlen, bereits aber eine massive Immunaktivierung (IL-1 β Signalweg) und Rekrutierung von Immunzellen sowie eine Verminderung der Integrität des Darmepithels (ZO-1, Claudin-1 vermindert exprimiert). Wurde nun *Lactobacillus plantarum* intestinal eingebracht erschienen mehr schützende Th17-Zellen am Ort des Geschehens. Die Immunaktivierung zeigte sich hingegen deutlich reduziert und die Integrität des Darmepithels blieb erhalten. [Jason Brenchley](#) vom NIH ist für die intestinale mikrobielle Translokation gut bekannt. Er zeigte Hinweise auf einen möglichen Nutzen von Probiotika. Die Daten sind bereits publiziert (siehe [Klatt, 2013, JCI](#)). Zugabe von [VLS#3](#) und [Lactobacillus rhamnosus GG](#) im Modell einer SIV-Infektion bei Makakken unter antiretroviraler Therapie blieb zwar ohne Effekt auf die Viruslast. Dafür wurden die Erholung der Helferzellen, die Polyfunktionalität von Helferzellen, die Rekrutierung von antigenpräsentierenden Zellen, die Immunaktivierung und die Ausbildung von intestinaler Fibrose (Fibronectin) positiv beeinflusst. Das Fazit von Brenchley aufgrund dieser Daten erscheint etwas mutig, denn der Benefit auf den Krankheitsverlauf durch Supplementierung von Präbiotika zu HAART bei HIV Infektion sollte sicherlich primär im Rahmen von randomisierten und kontrollierten Studien erfolgen. Eine Arbeit aus San Diego Kalifornien gibt weitere Hinweise, dass die Situation durchaus auf den Menschen übertragbar sein könnte. Bei 13 Patienten mit früher HIV-Infektion wurde die intestinale Microbiota untersucht und die Patienten mit einem

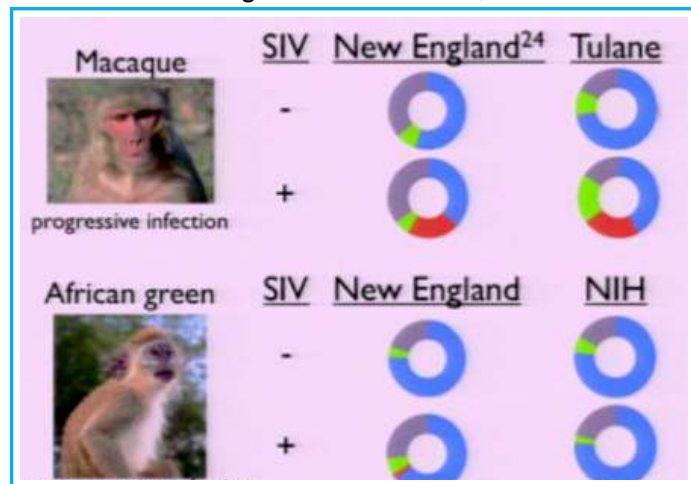


grösseren Anteil an Lactobacillales hatten einen vergleichbaren gesundheitlichen Benefit ([Perez-Santiago #325](#)).

Intestinales Virom als Prädiktor für den Krankheitsverlauf?

[Scott Handley](#) aus St. Louis Missouri zeigte eine weitere interessante Erkenntnis aus dem Bereich der intestinalen Microbiota. Nicht nur Bakterienpopulationen wurden im Darm von zwei Affenmodellen an zwei unterschiedlichen Orten untersucht.

Auf der Suche nach neuen Viren wurde deutlich, wie sich das intestinale Virom bei progressiver SIV-Infektion in Makaken massiv ausdehnt. Bei der grünen Meerkatze, die eine nicht-progressive SIV-Infektion zeigt, war diese Veränderung hingegen nicht nachweisbar (siehe nebenstehende Graphik). Mit der Ausdehnung des Viroms bei Makaken wurde auch eine Pathologie mit Epithelschädigung und systemischer Inflammation manifest. Daher ist die Frage berechtigt, ob bei der HIV-Infektion dieser Faktor neben der bakteriellen Translokation pathogenetisch nicht auch eine Rolle spielt? Ob sich auch diese Pathologie durch Probiotika beeinflussen lässt wurde bisher nicht untersucht.



Latency – Ist eine Heilung von HIV möglich?

Diese hochspannende Session spannt den Bogen von Möglichkeiten und Nutzen einer Therapieintensivierung in der chronischen Situation, über die Fahndung nach potentiellen Virusreservoirs und deren Markierung bis hin zu einer dokumentierten Heilung eines HIV-positiven Babys.

HIV-Patienten weisen auch unter perfekter ART einen Pool von residuellen Viren auf. Dies führt zu einer leichtgradigen, aber persistierenden Immunaktivierung mit ihren Folgen, u.a. erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Könnte eine Therapieintensivierung mit zusätzlich Raltegravir diesen latenten Viruspool reduzieren? Hatano et al behandelten 15 seit 1 Jahr perfekt behandelte HIV-Patienten (CD4 über 350, VL<50) zusätzlich mit Raltegravir, 16 erhielten als Vergleichsgruppe Placebo. Resultat: Nach 8 Wochen zeigte sich bei den RAL-Pat eine deutliche Erhöhung von 2 LTR-Circles (ein Faktor, der Übertritt von Zellen in ein vermindert aktives Stadium anzeigt). Verschiedene Marker, die eine Verbesserung kardiovaskulärer Funktionen anzeigen, blieben unbeeinflusst. Es konnte aber eine deutliche Verminderung der D-Dimere gezeigt werden als Hinweis für einen günstigen Einfluss auf die persistente Immunaktivierung.

Die Gruppe von R. Siliciano ist bekannt für ihre Modellrechnungen über die Dauer der Persistenz des latenten Zellpools und damit Voraussagen, wie lange eine perfekt supprimierende ART bis zu Heilung durchgeführt werden müsste.

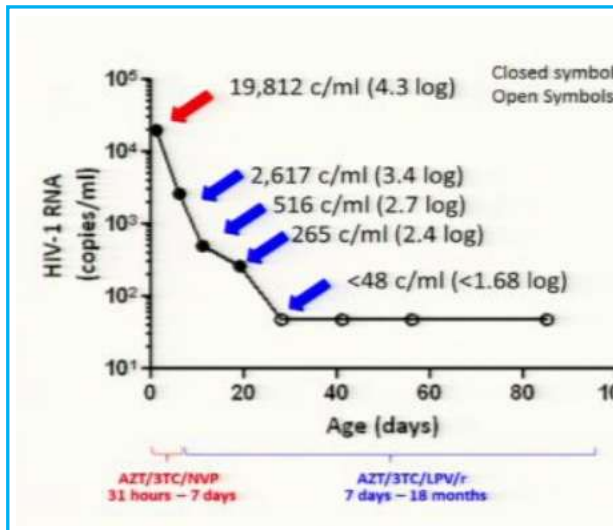
Nun hat diese Gruppe ([Ho et al, Abstr 43](#)) ruhende CD4-Zellen von perfekt behandelten HIV-Patienten zur Aktivierung gebracht. Mittels Nachweis von p24-Antigen wurden die aktivierten Zellen in induzierbare und nicht induzierbare Proviren unterteilt.

Sind aber nicht induzierbare Proviren tatsächlich nicht mehr infektiös? In 88% von diesen fanden sich genetische Defekte. Überraschend konnte aber bei den übrigen 12% ein intaktes Genom, das replikationskompetent ist, nachgewiesen werden. Dieses konnte in aktive Transkriptionsunits integriert werden, was die Möglichkeit zur in vivo-Aktivierung beweist. Angesichts der errechneten Menge dieser „wider Erwarten fitten“ Zellen revidierte die Gruppe ihre



bisherige Annahme über die Grösse des latenten Reservoirs: dies könnte 40-50x grösser sein als bislang angenommen.

Und dann die „Sensation“: Ein Baby von AIDS geheilt



Die Botschaft wurde medial gut verkauft: Die erste gut dokumentierte Heilung eines HIV-infizierten Babys füllte am ersten Kongresstag weltweit Schlagzeilen (s. [unser Bericht](#)). Das Neugeborene einer erst bei der Geburt als HIV+ erkannten Mutter wurde 31 Std nach der Geburt eine Therapie (AZT/3TZ/NVP) gestartet. Die Therapie wurde optimal (s. Bild) während 18 Monaten durchgeführt. Nach einem Therapieunterbruch (durch die Mutter) waren im Alter von 24 bzw. 26 Mt. Alle Tests auf residuale Virämie negativ. Auch fand sich kein günstiger HLA-Typ, für den Spontanheilungen bekannt sind und auch das latente Reservoir scheint von HIV befreit.

Somit ist das der erste gut dokumentierte Fall einer funktionalen Heilung bei einem HIV infiziertem Kind. Es wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass frühe (und konsequente) ART bei Kindern die Bildung eines latenten Reservoirs verhindern kann und somit eine Heilung möglich wird. Falls sich dies bestätigte, könnte dies die aktuelle Behandlungspraxis bei HIV Neugeborenen weltweit verändern.

Es ist aber zu betonen, dass es gar nicht erst dazu kommen sollte: Ziel ist selbstverständlich, durch Testung aller Schwangeren und das in der Folge durchgeführte Massnahmenpaket eine Infektion des Kindes zu verhindern.

Reaktivierung latenter Viren: and the story continues...

In den letzten Jahre wurden verschiedene Substanzen eingesetzt mit dem Ziel, latente Viren aus ihrem Reservoir „herauszulocken“. Der Histon-Deacetylaseinhibitor „SAHA“ (Vorinostat) hatte in vitro in Modellen latenter HIV-Infektion tatsächlich HIV aktiviert. Bei einer früheren Studie hatte sich bei 8 Patienten eine deutliche Erhöhung von zellassoziierter HIV RNA in ruhenden Memory Cells gezeigt.

Eine Folgestudie stellten Lewin et al. ([Abstr 50LB](#)) vor. Vorinostat wurde über 14 Tage in erhöhter Dosis verabreicht, mit guter Verträglichkeit. Unter Therapie konnte ein signifikanter und anhaltender Zuwachs von zellassoziierter mRNA in den peripheren CD4 Zellen gezeigt werden. Doch die Menge an HIV-DNA im latenten Reservoir nahm nicht ab, weder im Blut noch in der Rektumschleimhaut. Eher enttäuschend.

HIV-Transmission und Prävention

Übertragung von Resistenten Viren

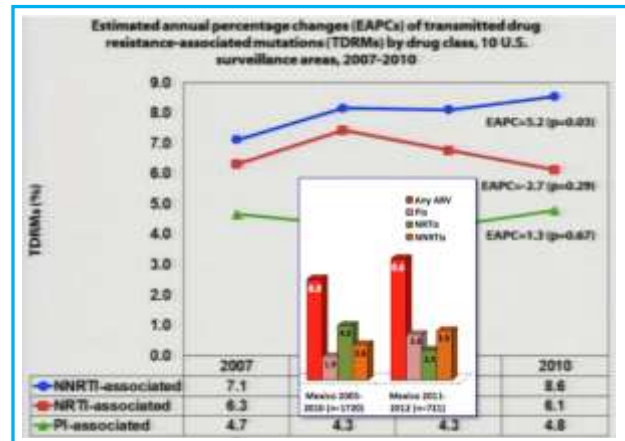
Während wir in der Schweiz und Europe seit Jahren eher eine Abnahme der Übertragung von resistenten Viren (TDR) beobachten, ist der Trend aus den USA eher bedenklich. Vom CDC wurden die US-Daten präsentiert ([Abstr 149](#)). In den USA zeigt sich eine signifikante Zunahme der NNRTI-Resistenz in den Jahren 2007 bis 2010.



Dieser Trend ist bedenklich, insbesondere im Vergleich mit Mexiko (kleine eingefügte Grafik in nebenstehender Abb.), wo zwar auch ein leichter Anstieg zu beobachten ist, die TDR-Rate jedoch gerade etwa die Hälfte darstellt ([Abstr 617](#)). Ähnlich tief (3.5% NNRTI/RTI, 1.8% PI) und ohne zunehmenden Trend über die Jahre waren die Resultate aus Spanien ([Abstr 619](#)).

Am Anfang war das « Founder Virus »

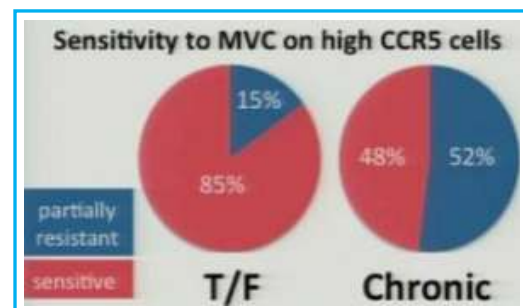
In dieser Poster-Session wurden verschiedene Aspekte zum sogenannten "bottleneck" beschrieben. Tatsächlich wissen wir schon länger, dass bei der HIV-Übertragung in den meisten Fällen (95%) nur ein Virus übertragen wird. Dieses Virus, auch genannt „Transmitted/Founder-Virus“ (T/F) unterscheidet sich meist vom Virus, das in der chronischen Infektion gefunden wird. Wir wissen schon sehr lange, dass das T/F-virus an seiner Oberfläche (gp120, V-loops) weniger Aminosäuren mit Zuckerresten (glycosylated AS) haben. Alle hier präsentierten Arbeiten haben weitere besondere Eigenschaften dieses T/F-Virus untersucht.



Übertragung über Muttermilch - Selektion wie bei sexueller Übertragung

Eine spezielle Situation ist bei der Übertragung durch Muttermilch gegeben. Kyle Nakamura ([Abstr 246](#)) aus Los Angeles hat Fälle von HIV-Übertragung (Clade C) von der stillenden Mutter auf das Kind untersucht. Die Autoren haben auch hier Unterschiede Viren von Mutter und Kind untersucht. Sie interessierten sich für zwei Eigenschaften: Glykosylierung der Viren und Empfindlichkeit für neutralisierende Antikörper. In der Chronische Infektion müssen Viren naturgemäß mehr resistent gegenüber neutralisierenden AK sein.

Bei der Untersuchung dieser Viren haben sie zwei Regionen des gp120 Glykoproteins untersucht: V2 und V3. Die Autoren haben schön gezeigt, dass die Unterschiede zwischen Mutter und Kind Varianten vor allem im V2-Loop von gp120 liegen. Die kindlichen Viren waren an diesem Ort weniger glykosyliert und weniger empfindlich auf Neutralisierung. Diese Beobachtung passt gut zu unserem Verständnis der Resistenz gegenüber Neutralisierung. Durch die Glykosylierung an der V2 stelle schützt das Virus die zentrale Stelle, an der neutralisierende Antikörper binden würden. Doch diese Stelle ist offenbar wichtig für die Übertragung, denn hier bindet das CD4-Molekül der Zielzelle.



Transmission nur durch CCR5-Varianten

Dass bei der sexuellen Übertragung praktisch nur R5-Varianten des Virus übertragen werden (der Phänotyp, der den CCR5-Corezeptor benutzt) wissen wir schon länger. Zahra Parker ([Abstr 247](#)) hat gezeigt, dass V/T-Virus trotz CCR5 Phänotyp (sowohl Clade B und Clade C) deutlich mehr abhängig ist von der Verfügbarkeit von CCR5-Rezeptoren auf der Zelle als Virus, das von chronisch infizierten Personen verwendet wurde.

Auch CD4-Rezeptorendichte entscheidend für die Transmission

Eine ähnliche Aussage findet sich im Poster von K. Chikere ([Abstr 248](#)) für den CD4 Rezeptor. Die Gruppe aus LA präsentierte eine interessante Untersuchung mit dem sog. Affinofile-System. Bei diesem System werden Zellen mit unterschiedlicher CD4 und CCR5-Dichte mit HIV infiziert und die Effizienz der Infektion gemessen. Es zeigte sich, dass T/F-Virusstämme



sich von Virus von chronisch Infizierten deutlich unterscheiden. T/F Virus brauchen zur Übertragung deutlich höhere CD4 Dichten als chronisches Virus.

Das geschickte Larvieren des HIV-Virus

Alle diese Arbeiten bestätigen eigentlich, was sich in den letzten Jahren immer deutlicher abzeichnet und wie folgt vereinfacht werden kann: Während der chronischen Infektion im Körper benutzt das Virus vorwiegend den direkten Weg von Zelle zu Zelle, um sich fortzupflanzen. Dabei können ihm die neutralisierenden Antikörper wenig antun. Seine Achillesferse, die Bindungsstelle mit dem CD4 Molekül, deckt es dabei geschickt mit Zuckerresten ab. Doch bei der Übertragung auf einen anderen Menschen scheint alles anders. Hier kann das Virus nur „von aussen“ eindringen. Für diese Aufgabe muss an das CD4-Molekül der T-Zelle binden können. Daher ist es darauf angewiesen, dass seine Achillesferse, die Bindungsstelle auf dem gp120 nicht von den Variablen Zuckerresten der V2-Schlinge verdeckt wird. Denn nur so kann die Zielzelle erkannt und erobert werden. Dabei kommt es dem Virus entgegen, wenn die Zielzelle eine hohe Dichte an CD4 Molekülen an der Oberfläche aufweist. Und zu guter Letzt ist das Virus in diesem Stadium für den Eintritt in die Zelle auch auf die CCR5-Rezeptoren auf der Zelle angewiesen. Eine Eigenschaft, die in späteren Phasen weniger relevant ist.

Vieles spricht also dafür, dass Voraussetzungen an der Oberfläche des Virus unterschiedlich sind in der Situation der Transmission und der chronischen Infektion. Wie genau sich das Virus dann später ausbreitet und weshalb diese Replikation immer noch durch CCR-5 Antagonisten blockiert wird, verstehe ich aber offen gesagt nicht. Ein Grund mehr, noch weitere Kongresse zu besuchen, reell oder virtuell.....

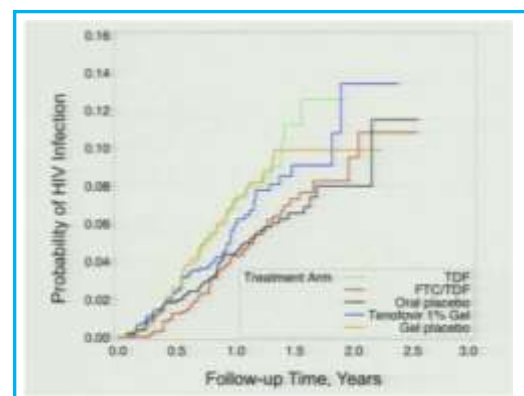
PrEP- die medizinische Form der Prävention

Die Wirksamkeit von Kondomen ist – wenn sie angewandt werden – ausgezeichnet. Doch wir wissen, dass gerade im Bereiche der Sexualität aber auch bei anderen tief verwurzelten Eigenschaften unseres Tuns, Änderungen sehr schwierig sind. Daher ist es sicher notwendig, dass weitere Verfahren der Prävention ausgelotet werden. Die medikamentöse Therapie, sei es zur Senkung der Infektiosität bei HIV-Infizierten oder durch Einnahme vor einer Risikosituation, gehören sicher zu den wichtigsten Feldern, die neu entwickelt werden.

PREP – gut gemeint, doch auch Pille schlucken braucht Verhaltensänderung

Wir wissen, dass die PrEP mit Truvada dann wirkt, wenn das Medikament täglich eingenommen wird. Da in der iPrex Studie die Adherence unter 50% lag, war die Wirksamkeit dieser teuren Massnahme gerade mal so gut wie bei Kondomen. Auch diese werden je nach Population von ca. 50% eingesetzt.

Ein fast noch ernüchternderes Resultate wurde am CROI von der riesigen VOICE Studie präsentiert. In dieser Studie wurden verschiedenen Modalitäten der PrEP bei Frauen verglichen. Insgesamt wurden 5000 Frauen randomisiert in einen von 5 Behandlungsarmen (TDF / TDF+FTC / Placebo / TDF-Vaginalgel / VaginalgelPlacebo). Schon vor einigen Jahren musste sowohl der TDF-Arm wie auch die Vaginal-Gel Arme wegen ungenügender Wirksamkeit geschlossen werden. Doch nun die grosse Ernüchterung: Auch im TDF+FTC-Arm (Truvada®) war die Wirksamkeit der Präexpositionsprophylaxe nicht besser als Placebo! In der nebenstehenden Abbildung zeigt sich die hohe Inzidenz (5.7% /Jahr) praktisch in allen Behandlungsarmen. Doch auch in dieser Analyse wurde erneut gezeigt, dass das

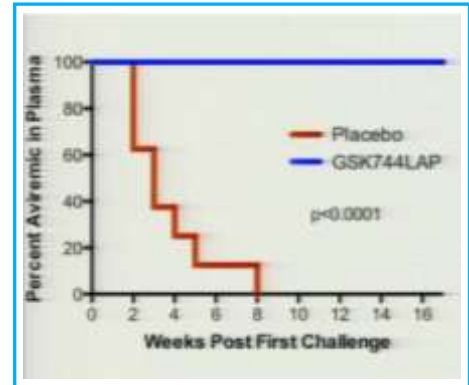




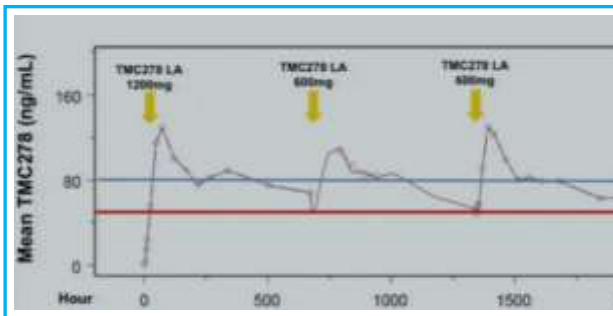
Versagen der PrEP praktisch ausschliesslich auf die schlechte Adherence zurückzuführen war. Weniger als 40% der Frauen hatten messbare Tenofovir-Spiegel im Blut.

Dreimonatsspritze: nicht immer daran denken müssen

Somit stehen wir in Sachen PrEP vor einem grösseren Problem. Verhalten, sei es Kondomgebrauch oder Medikamenteneinnahme, ist nicht so einfach zu beeinflussen. Ein interessanter Ausweg aus diesem Dilemma ist ein neuer Ansatz mit langwirksamen Substanzen. Wir hatten schon vom AIDS-Kongress 2012 unter dem Titel: *Depotspritze – Therapie oder Prävention* über die Idee des Einsatzes von 744 als PrEP gesprochen ([s. Bericht](#)). Bei der Substanz GSK-1265744 handelt es sich um ein Derivat von Dolutegravir mit schlechter Wasserlöslichkeit. Bei einer i.m. Injektion kommt es zur langsamen Resorption, sodass die Substanz (nach 1x 800mg Dosis) während 3 Monaten Plasmaspiegel über der IC₉₀ erreicht.



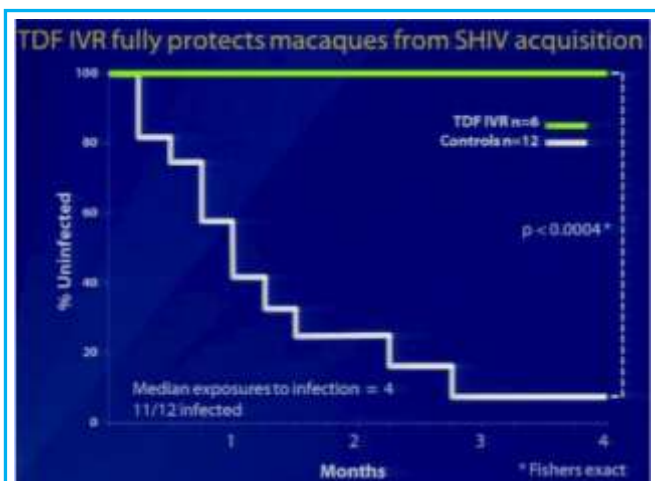
Nun wurden Resultate im Tiermodell demonstriert. Je 8 Makaken wurden entweder mit 744 oder mit Placebo behandelt (50mg/kg im. Woche 0 und Woche 1). Ab Woche 1 wurden die Tiere dann rektal „infiziert“. Das Resultat war erstaunlich. Alle mit 744 behandelten Tiere waren geschützt (keine RNA, keine DNA, keine Antikörperproduktion), während alle Tiere der Kontrollgruppe nach 8 Wochen infiziert waren.



Auch für Rilpivirine gibt es eine „long-acting“ Form. Wie die Abbildung links zeigt, lässt sich mit einer Ladedosis von 1200mg Ril-LA und einer Erhaltungsdosis von 600mg / Monat ein ausreichender Plasmaspiegel (vergleichbar mit einer Tagesdosis von 25mg qd = rote Linie) erzielen (Boffito, [Abstr 511](#)).

Vaginalring: das Kondom für die Frau?

Auch nur ein Tierversuch, aber auch sehr positive, war der Bericht über die Wirkung des Vaginalringes. Viele Frauen wünschten sich eine Methode, mit der sie die Initiative für ihren Schutz selber ergreifen können. Seit sind sog. Vaginalringe mit vaginalen Mikrobiziden im Gespräch. Ein neues Produkt wurde entwickelt, welches in der Polyurethan-Matrix Tenofovir-Salz enthält. Das Medikament wird langsam abgegeben, sobald der Ring mit Flüssigkeit in Berührung kommt (2.7mg/tag, stabil über 28 Tage!).



Nun wurde im Tiermodell (Smith et al, [Abstr 25](#)) gezeigt, dass Tiere, die vaginal exponiert wurden und einen Vaginalring eingesetzt hatten, vollständig von einer Infektion geschützt waren (0/6 infiziert) während 11 von 12 Kontrollen ohne den Ring infiziert wurden. Die Exposition war 1x wöchentlich über 16 Wochen. Die Vaginalringe wurden alle 4 Wochen ersetzt.

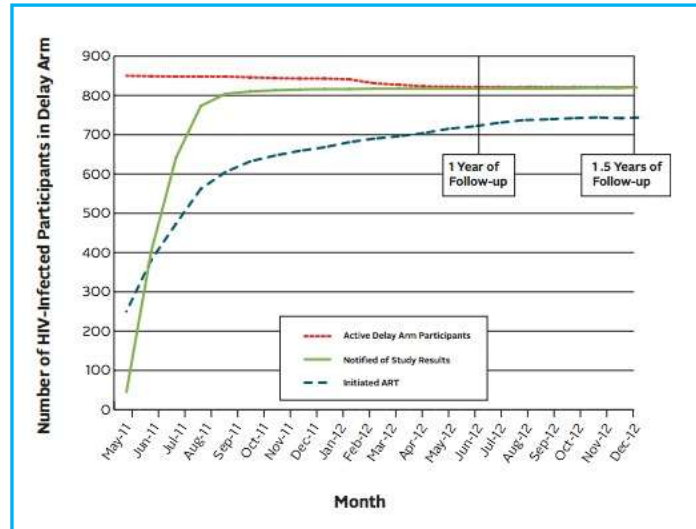
Natürlich muss auch dieser Methode



noch für Menschen adaptiert werden, doch es ist anzunehmen, dass ein einmaliger Wechsel pro Monat auch besser befolgt werden kann als die tägliche Einnahme der Tabletten.

Treatment as prevention

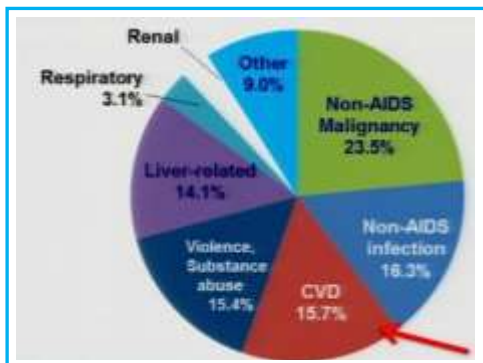
Eine interessante Information erreicht uns aus der HPTN052 Studiengruppe ([Abstr 550](#)). Im Sommer 2011 wurden die Probanden aus dieser Randomisierten Studie informiert, dass die HIV-Therapie die Infektion der Partner verhindern kann. Wie die nebenstehende Abbildung zeigt, konnten sich nun aber ein Jahr nach der Information 17% der HIV-positiven Partner noch nicht dazu entschließen, sich behandeln zu lassen, obwohl sie diese Behandlung gratis erhalten und ihnen auch die Information zum persönlichen Benefit abgegeben wurde. Dies zeigt einmal mehr, dass man selbst bei gut motivierten Personen (Studienteilnehmer!) nicht a priori damit rechnen kann, dass sie selbst immer eine HIV-Therapie durchführen wollen.



Herz, Statine und HPV...

Kardiovaskuläre Erkrankungen und HIV

Nachdem unsere Patienten durch erfolgreiche HIV-Therapie älter werden, rücken auch die klassischen Zivilisationskrankheiten wie kardiovaskuläre Erkrankungen mehr in den Fokus der Behandler. In den Jahren 1996-2006 betrug die kardiovaskuläre Mortalität 16% der nicht-AIDS-bedingten Todesursachen. Dieser Anteil wird in den nächsten Jahren sicher noch zunehmen (s. Abb.). Im Vergleich zu HIV-negativen erkrankten HIV-Infizierte fast doppelt so häufig an kardiovaskulären Erkrankungen wenn sie unter Therapie stehen.



Statine bei HIV-Infizierten

Bei Nicht-HIV-Infizierten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko oder kardiovaskulären Erkrankungen ist klar, dass der Einsatz von Statinen die Mortalität um

ca. 10% senkt und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduziert. Abgesehen vom cholesterinsenkenden Effekt scheinen antiinflammatorische und evtl. sogar antivirale Wirkungen dafür verantwortlich zu sein. Ob sich dieser Effekt auch bei HIV-Infizierten bestätigen lässt und ob in dieser Patientengruppe mehr unerwünschte Wirkungen auftreten, wurde diskutiert (Session 16). Bereits bekannt ist, dass Simvastatin das am stärksten cholesterinsenkende Statin ist, bei Patienten mit ART kann es jedoch aufgrund von Interaktionen häufig nicht eingesetzt werden. Auch finden sich bei HIV-Infizierten mehr unerwünschte Wirkungen wie Transaminasenanstieg und CK-Anstieg.

Zwei retrospektive Analysen ([Abstr 764/765](#)) untersuchten den Einfluss von Statinen auf die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität. Bei beiden war der Effekt auf die Gesamtmortalität bzw. non-AIDS-Mortalität bescheiden. Dies im Unterschied zu einer bereits veröffentlichten Studie der Johns-Hopkins-Universität, die eine Reduktion der Todesfälle unter Statinen



beobachte. Der Grund ist wahrscheinlich, dass jeweils die Patienten mit höherem kardiovaskulären Risiko Statine erhalten sodass Ihre Mortalität unter Statinen immer noch höher liegt als bei Patienten, die keine Indikation für lipidsenkende Therapie haben. Auch die Frage, ob Statine zu einer erhöhten Inzidenz von Diabetes führen, lässt sich in den hier präsentierten Studien nicht abschließend beantworten: In Italien ([Abstr 766](#)) senken Statine das Diabetesrisiko, in USA ([Abstr 767](#)) tun sie das Gegenteil. Daten, die einen Einsatz von Lipidsenkern außerhalb der gängigen Indikationen unterstützen würden, liegen bisher nicht vor.

Greater risk?				
	IR per 1,000 py	95% CI	aIRR	95% CI
HIV-	1.31	(1.17, 1.47)	1.00	
HIV+	2.18	(1.92, 2.48)	1.81	(1.49, 2.20)

An 81% increase in the rate in HIV+ compared to HIV-

Kardiovaskuläre Erkrankungen: Risikovorhersage und Outcomes

Erfreulich ist, dass das Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden, nach Daten der D:A:D seit

	Year of MI				
	99-02	03-04	05-06	07-08	09-11
Number of MIs	212	194	157	171	110
Male gender (%)	91.0	92.8	90.5	89.5	92.7
Median age (years)	48	49	49	51	51
Median CD4 (cells/mm ³)	398	444	454	436	546
Current smoker (%)	48.5	46.9	55.4	57.3	58.2
Family history (%)	14.2	13.9	14.7	15.2	13.8
High Framingham risk (%)	28.8	23.2	22.3	28.9	32.7
Short-term mortality (%)	26.4	24.7	19.8	16.4	8.2

1999 kontinuierlich sinkt. Doch nicht nur das – auch die 30-Tages-Mortalität ist kontinuierlich rückläufig ([Abstr 748](#), s. Abb links). In der Regel liegen klassische Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen vor, so dass es sich lohnt, diese zu erfassen und entsprechend zu behandeln. HIV-Infizierte werden zunehmend antihypertensiv und lipidsenkend behandelt, auch die

Anzahl kardiovaskulärer Interventionen steigt signifikant. Wahrscheinlich sind diese Massnahmen und evtl. auch die veränderte ART für den Rückgang von Inzidenz und Mortalität verantwortlich.

Um die Vorhersage eines erhöhten Mortalitätsrisikos durch Bestimmung der Biomarker ST2 und NT-proBNP ging es in der Arbeit von P.Hsue ([Abstr 749](#)). Beide Marker werden bei Myokardschaden produziert und sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe lagen die Werte bei HIV-Infizierten höher, ST2 war mit dem CD4-Nadir und der HI-Viruslast assoziiert.

HPV-Assoziierte Tumoren

HPV –Assoziation ist bei einer grossen Zahl von Tumoren bekannt und beträgt bei Zervix-Ca 100%, Analkrebs 86%, Tumoren des Oropharynx 55% und Karzinomen von Vulva/Vagina bzw. Penis um 30%.

Inzidenz von Zervixkarzinom mit und ohne HIV-Therapie

Weltweit sind Morbidität und Mortalität an Zervixkarzinom unter HIV-positiven Frauen enorm. Dies betrifft vor allem Länder, in denen Screening nicht fest etabliert ist. In Subsahara-Afrika ist es der häufigste Grund für Krebs Tod bei HIV-positiven Frauen. Dabei führt HIV zu einer erhöhten Progressions- und verminderten Regressionsrate der Dysplasien bei HIV-positiven Frauen. Diese erkranken oft sehr jung.

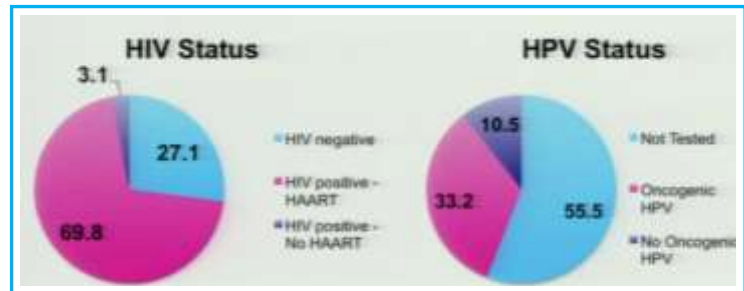
In der Schweizer Kohorte ([Abstr 730](#)) und einer Studie aus Botswana ([Abstr 731](#)) hatte sich keine (signifikante) Reduktion unter ART bzw. sogar ein Zuwachs gezeigt.

Blinde Biopsie erhöht Diagnoserate für Analkrebs

Beim Zervixkarzinom ist bekannt, dass „Zufallsbiopsien“ (an inspektorisch unauffälligen Arealen zufällig entnommene Biopsien) in über 1/3 deutliche Auffälligkeiten zeigen. Gilt dies auch für den Analkanal?



R. Silvera, New York, zeigte Daten bei 391 Patienten mit hochauflösender Anoskopie. 70% wurden wegen abnormer analer Zytologie zugewiesen. Wie Bild rechts zeigte, handelte sich um ein recht heterogenes Kollektiv.



Aus total 253 bei der Anoskopie verdächtig aussehenden Arealen wurden 878 Biopsate entnommen; diese ergaben in 25% Nachweis von AIN II/III. Zusätzlich wurde in vom Untersucher als unauffällig eingestuft Arealen 883 mal biopsiert. Darin fand sich in 3.7% Nachweis von AIN II/III. Damit wurden **13% aller AIN II/III lediglich aufgrund der Zufallsbiopsien** diagnostiziert, d.h. bei 10% aller Patienten wäre falsch von einem unauffälligen Befund ausgegangen worden. Einschränkung kann ein Bias durch mögliche Fehlbeurteilung seitens des Untersuchers trotz teilweiser Resultatüberprüfung nicht ausgeschlossen werden.

Die Diskussion rund um das Screening auf Analkrebs-Vorstufen ist bereits kompliziert. Es stellen sich Fragen zur effizientesten Screeningmethode (zuerst anale Zytologie oder direkt Vorstellung zur Anoskopie mit Biopsie?). Es fehlen auch ausreichende Daten zur besten Behandlungsmethoden von AIN II/III.

Sollte sich das vorgestellte Studienergebnis (vorzugsweise bei einem reinen HIV-Kollektiv) bestätigen, wäre eine Erweiterung der Biopsien auf normal erscheinende Areale zu diskutieren, allerdings unter Beachtung von Kosteneffektivität und der durch die erhöhte Zahl von Biopsien möglicherweise erhöhten Morbidität.

HPV-Impfung

E. Chiao wies auf ACTG-Daten über die gute Verträglichkeit und Immunogenität der HPV-Impfung auch bei HIV-PatientInnen hin (Kojic A5240).

Die allermeisten Patienten dürften mit den HPV-Viren, gegen welche die Impfung wirkt, bereits vor oder mit Zeitpunkt der HIV-Infektion Kontakt gehabt haben. Somit kommt die Impfung zur Primärprävention zu spät.

Und eine HPV-Impfung führt gemäss E. Chiao auch nicht zu rascherer Ausheilung einer HPV-Infektion oder einer Dysplasie.

Dennoch gibt es bei HIV-Infektion **interessante innovative Anwendungsbereiche der HPV-Impfung**: Eine Studie hatte nach operativer CIN-Behandlung bei vorheriger HPV-Impfung eine um 65% tiefere Inzidenz von CIN als nach Placeboimpfung beobachtet (Joua BMJ 12). Dies wurde auch bei Behandlung von AIN II/III beschrieben, mit 50% Reduktion des Wiederauftretens nach vorheriger HPV-Impfung (Swedish, CID 2012).

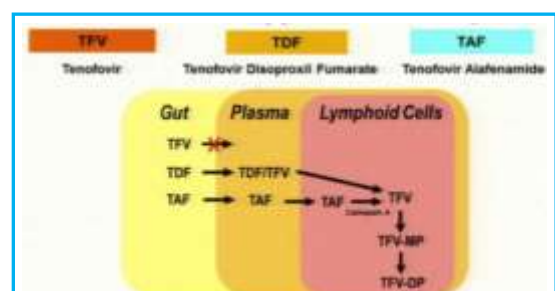
Neue Erkenntnisse zu alten und neuen Medikamenten

Neuere Substanzen

Tenofovir-Prodrug Alafenamide : Weniger Nebenwirkungen zu erwarten

Tenofovir Alafenamide (TAF) ist eine neue Prodrug, welche im Gegensatz zu Tenofovir Disoproxil Fumarat (TDF) erst intrazellulär und nicht bereits im Plasma in Tenofovir (TFV) umgewandelt wird.

Dadurch ist der Plasmaspiegel tiefer und der intrazelluläre TFV-Spiegel höher als bei TDF. Die intrazelluläre Umwandlung in TFV passiert über Cathep-





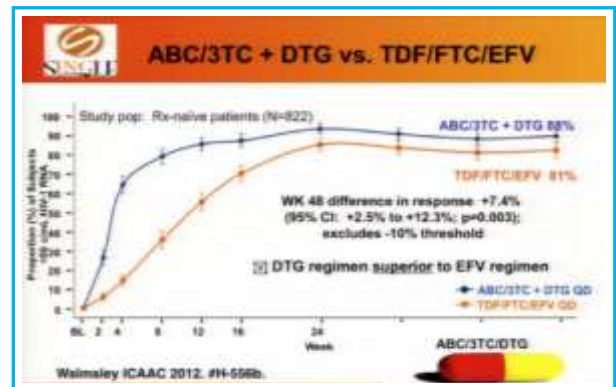
sin A, welche in Lymphozyten reichlich vorhanden ist, weshalb der intrazelluläre Spiegel in den Lymphozyten hoch ist. Dies erlaubt eine deutlich tiefere Dosierung des TAF. Die neue Substanz wurde in einer Phase-2 Studie untersucht (Zolopa et al, [Abstr 99LB](#)). Verglichen wurde eine Dosierung mit 25mg TAF vs. 300mg TDF. Die PK-Daten bestätigen die theoretische Vermutung: TAF erreicht in dieser Dosierung nur noch 10% der Plasmaspiegel bei um das 5-fach höherem intrazellulärem Spiegel. Die Interim-Analyse nach 24 Wochen zeigte keinen Unterschied in der Wirksamkeit, jedoch einen signifikanten Unterschied bezüglich Nephrotoxizität. Unter TDF (vgl. mit TAF) sank die GFR signifikant ab (-7ml/) und auch der Effekt (Unterschied 1.7%) auf die Knochenmineralisierung (DEXA) als Folge der Tubulus-schädigung war unter TAF nicht nachzuweisen.

Neue Integrasehemmer

TAF und MK14139 wurden bereits oben besprochen. Weitere neue Präparate, welche bereits in Phase 3 Studien getestet werden, sind Dolutegravir und Cenicriviroc. Dolutegravir (DTG) ist ein „once daily“ verabreichter, nicht geboosterter Integrase Inhibitor, der in vitro auch wirksam ist bei RAL- und EVG-resistenten Viren.

Die nebenstehende Abbildung aus dem SINGLE-Trial zeigt die überlegene Wirksamkeit des Integrase-Hemmers Dolutegravir, kombiniert mit ABC/3TC im Vergleich zu Atripla.

Für den ebenfalls einmal täglich einzunehmenden Integrasehemmer Elvitegravir wurden jetzt auch 96-Woche Daten mit sehr guter Wirksamkeit vorgestellt ([Abstr 553](#)). Allerdings muss dieser Int-Hemmer noch mit einem Booster (Cobistat) verabreicht werden.



Interessant in diesem Zusammenhang auch die Daten zur Kompartiment-Penetration von Dolutegravir (Genitaltrakt: [Abstr 531](#); ZNS: [Abstr 178LB](#)). In beide Kompartimente scheint die Substanz gut zu penetrieren und auch zu wirken. Bzgl der Formulierung ist ein Kombinationspräparat mit DTG/ABC/3TC geplant.

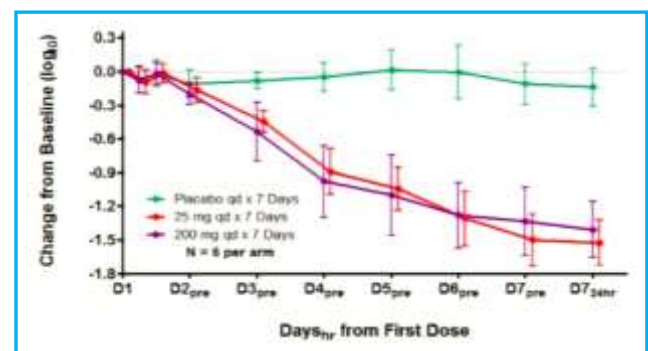
Daten aus der VIKING1 Studie zeigen zudem bei Viren mit genotypischer RAL-Resistenz ein besseres Therapieansprechen auf ein 2x tägliche Gabe mit einer Virämie < 50 nach 24 Wochen von 75% der Patienten (bid) vs 41% (qd).

Und immer noch neue Substanzen in der Entwicklung

Neue Substanzen können nur noch durch gute Verträglichkeit punkten. Das ist angesichts der excellenten Verträglichkeit der Integrasehemmer eine hohe Hürde, und doch kommen immer noch neue Substanzen auf den Markt.

Non-Nukleosid-RT-Hemmer immer noch top

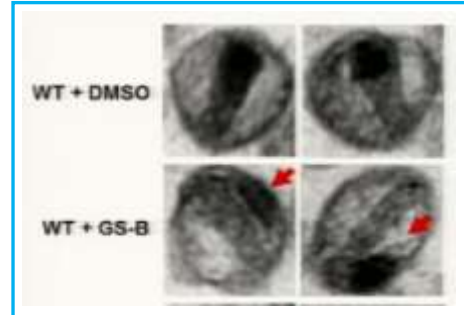
Ein neuer NNRTI, MK-1439 wurde in einer Dosisfindungsstudie (Phase 1b, 25mg vs. 200mg) (Anderson et al, [Abstr 100](#)) an 18 Probanden getestet. Frühere Studien zeigten gute Verträglichkeit (kein Hautausschlag, keine ZNS-Symptome). Sieben Tage Monotherapie führte zu identischem RNA Abfall in beiden Dosierungen um ca. $1.4 \log_{10}$.





Die neue Klasse der „non-catalytic site“ Integrase-Hemmern: Neuer Mechanismus

Stephen Yant von Gilead hat fast einen Krimi vorgestellt, als er die Wirkungsweise der neuen non-catalytic site In-Hemmer aufgezeigt hat. Die neuen Integrasehemmer binden ausserhalb der Bindungsstelle des Integrase-Komplexes mit der RNA. Doch auffallend ist, dass diese Substanzen zwar (in hoher Konzentration) die Integration blockieren (LEDGF-abhängig) aber viel mehr kann ihre Wirkung in der Bildung neuer Viren – also nach der Integration in der DNA beobachtet werden. Die Gruppe zeigte, dass die neuen Inhibitoren zu einem abnorm geformten Integrase-Molekül führen, und dass dann bei der Ausbildung der neuen Virusmoleküle die defekte Integrase eingepackt wird. Vermutlich handelt es sich um eine pathologische Bildung von dimeren. Der Defekt lässt sich auch elektronenmikroskopisch an einer pathologischen core-Struktur zeigen.



Genicriviroc (CVC) ein kombinierter CCR5-/CCR2-Antagonist

Genicriviroc (CVC) – wie der Name erraten lässt, ist ein neuer CCR5-/ aber auch CCR2-Antagonist. Er hat möglicherweise das Potential für eine anti-inflammatorische Wirkung über den CCR2-Rezeptor, der sich an der Oberfläche von Makrophagen und Monozyten findet. Aufgrund der T_{1/2} von 30-40h ist eine „once daily“ Gabe möglich.

In einer Phase 2 Studie mit 143 Probanden (Gathe et al, [Abstr 106LB](#)) wurde die Wirksamkeit von CVC mit EFV in Kombination mit FTC/TDF bei ART-naiven Patienten mit CCR5-tropem Virus verglichen, wobei sich zeigte, dass es unter CVC häufiger zu einem virologischen „Nicht-Ansprechen“ kam, während im EFV-Arm mehr Nebenwirkungen auftraten, welche zu einem Therapieabbruch führten.

Category	CVC 100 mg (N=59)	CVC 200 mg (N=56)	EFV (N=28)
Virologic success (HIV-1 RNA <50 copies/mL)	76%	73%	71%
Virologic non-response	12%	14%	4%
No virologic data in Week 24 window	12%	13%	25%
Discontinued for reasons other than AE	10%	11%	7%
Discontinued due to AE	0%	2%	18%
Missing data in window but on study	2%	0%	0%

Neue Formulierungen

Neben der Entwicklung von Stoffen mit neuem Wirkungsmechanismus ist eine weitere Strategie der Therapieweiterentwicklung die Arbeit an neue Formulierungen bekannter Wirkstoffe mit dem Zeile einer verbesserten Wirksamkeit, einer längeren Wirkdauer, einem besseren Nebenwirkungsprofil mit weniger Langzeittoxizität.

Ziel neuer Formulierungen ist oft die Reduktion der Tablettenzahl: Es gibt aktuell 3 mögliche Therapien, bei welchen die Anzahl Tabletten/Tag auf 1 reduziert werden konnten (EFV/TDF/FTC (= Atripla®), RPV/TDF/FTC, EVG/c/TDF/FTC).

Daneben sind neue Formulierungen in Entwicklung für ATV und DRV als Kombinationspräparate mit Cobistat als Booster in einer Tablette, wodurch Ritonavir als zusätzliche Tablette wegfallen wird.

Ein weiteres Ziel neuer Formulierungen ist die Entwicklung von Präparaten mit langer Wirksamkeit. Diesbezüglich gibt es Studien zu Nanoformulierungen. Es laufen bereits klinische Studien mit Rilpivirin (RPV) als „Long acting RPV“ in parenteraler Formulierung. In einer Studie wurde eine monatliche Gabe i.m. verabreicht. Im Tiermodell wurden hohe Gewebsspiegel erreicht, beim Menschen konnte gezeigt werden, dass in den relevanten Gewebe ein Konzentration vergleichbar mit dem Plasmaspiegel erreicht werden konnte. Aktuell läuft eine Pilot Safety Studie mit unterschiedlichen lang wirksamen Präparaten.

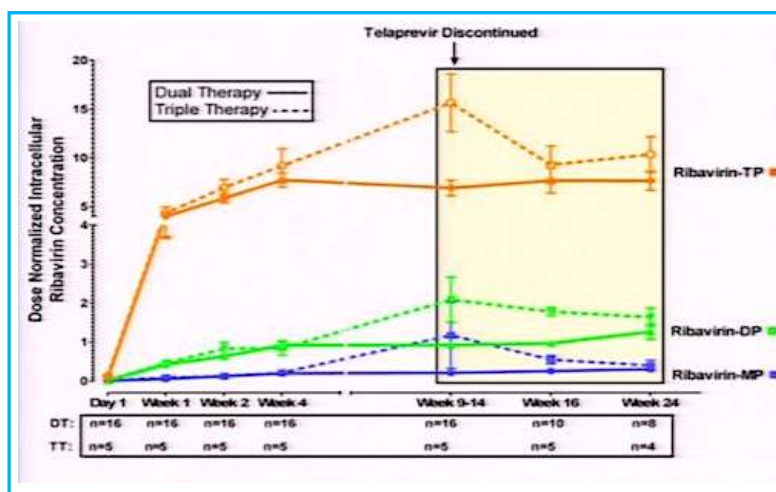


Fortschritte in der Hepatitis-Therapie

Erfahrungen mit Telaprevir und Boceprevir

Erhöhte intrazelluläre Ribavirin-Spiegel unter Telaprevir

Unter Tripletherapie mit Telaprevir oder Boceprevir ist eine Anämie häufiger und ausgeprägter als unter PegInF/RBV alleine. RBV verursacht bekanntlich eine Hämolyse. Eine Interaktion zwischen den HCV-Proteasehemmern und RBV wurde vermutet, bisher aber nicht gezeigt. RBV akkumuliert intrazellulär in der phosphorylierten Form. Hammond ([Abstr 34](#)) hat die intrazellulären RBV-Konzentrationen von 5 Patienten unter Tripletherapie (TVR+PegINF+RBV) mit den Konzentrationen unter Dualtherapie (PegINF+RBV, n=16) verglichen und unter TVR höhere intrazelluläre RBV-Spiegel nachgewiesen. Die Erhöhung entwickelte sich unter 3er-



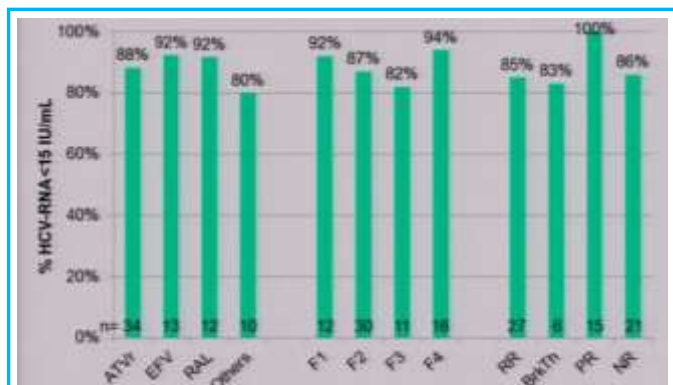
Therapie langsam über Wochen und verschwand nach absetzen des TVR wieder. Vermutet wird ein Einfluss von TVR auf membranständige Transporter (z.B. p-Glycoprotein). Diese Studie passt gut zum zwischenzeitlich etablierten Anämie-Management unter Tripletherapie: Eine Dosisreduktion von RBV bei Anämie ist gut möglich, ohne Einfluss auf den Therapieerfolg!

Telaprevir bei HIV-/HCV-Koinfektion nach Peg/Riba-Faillure (GT-1)

Behandelt wurden 69 Patienten mit unterschiedlichem Ausmass an Leberfibrose (16% Fibrose F3 nach Metavir, 23% F4= Zirrhose, [Abstr 36](#)). Ausgeschlossen waren lediglich zirrhotische Patienten mit Null-Response bei der früheren Therapie. Alle Patienten waren unter cART mit TDF/FTC + entweder RGV oder ATV/r. Etwas ungewöhnlich war das Studiendesign mit einer 4-wöchigen Lead-in Phase mit PegINF/RBV (Wie wir das unter BOC gewohnt sind). Anschliessend kam die 12-wöchige Tripletherapie, welche gefolgt wird von einer unterschiedlich langen 2er-Therapie (PegINF/RBV), je nach Therapieansprechen bei Woche 8.

Gezeigt wurden die Resultate bei Wo 16.

Bereits 4 Wochen nach Start mit TVR (d.h. bei Th-Woche 8) zeigte sich ein sehr gutes Therapieansprechen und bei Woche 16 war die HCV-RNA bei 88% der Patienten nicht nachweisbar (s. Abb). Nur 1 Patient musste wegen ungenügendem Therapieansprechen die Behandlung abbrechen und bei 3 Patienten ist gemäss Studiendesign eine Verlängerung der Behandlung auf 72 Wochen geplant. Zu einem viralen break through ist es nicht gekommen. Ausgeprägt waren die hämatologischen Nebenwirkungen, 61% der Patienten erhielten Erythropoetin. Unerwartete Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Erstaunlich und erfreulich: Das Ansprechen bei Woche 16 war in den Subgruppen, die üblicherweise schlechter ansprechen



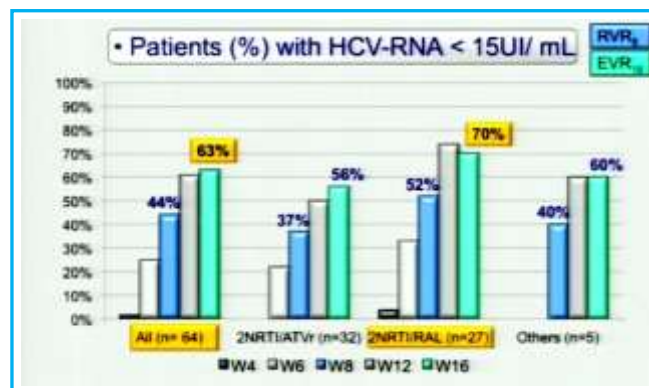


(fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose und frühere Null-Responder) gleich gut wie in den Subgruppen mit guten Prädiktoren für einen Therapieerfolg.

Boceprevir bei HIV-/HCV-koinfizierten Peg/Riba-Therapieversagern (Genotyp-1)

Das Studiendesign ([Abstr 37](#)) ist ähnlich wie oben unter TVR beschrieben. Die Dauer der Tripletherapie wird aber (wie üblich unter BOC) länger sein. Behandelt wurden 63 Patienten, wobei 2 nach der Lead-In Phase abgebrochen haben, also gar nie BOC erhalten haben. Die ART bei den Patienten bestand auf 2 NUCs + entweder RAL (42%) oder ATV/r (50%). Berichtet wurden ebenfalls die Woche 16-Daten unter Therapie. Obwohl ein direkter Vergleich

nicht statthaft ist, zeigt sich doch, dass die antivirale Potenz von Boceprevir im Vergleich zu Telaprevir wohl etwas geringer ist. Insgesamt zeigten 63% der Patienten bei Wo 16 eine nicht nachweisbare HCV-RNA. 90% der Relapse-Patienten waren bei Wo 16 supprimiert, hingegen nur 38% der früheren Null-Responder. Wie unter TVR fand sich auch unter BOC keine Korrelation des frühen Therapieerfolgs mit dem Fibrosegrad der Leber. Patienten unter ATV/r scheinen etwas schlechter anzusprechen als Patienten unter RAL (Abb. 2. vs. 3. Gruppe von links), ob das signifikant ist, ist noch offen.



Bei den Nebenwirkungen gab es keine Überraschungen. 17% der Patienten entwickelten bis Wo 16 eine Granulopenie Grad 3 oder 4 (<750 G/L) und 3 Patienten eine schwere Infektion (Grad 3 oder 4). Wie wir aus dem französischen early access-Programm bei Patienten mit kompensierter Zirrhose (CUPIC-Studie) bereits gelernt haben. Bei Patienten mit fortgeschrittener Hepatopathie und Komorbidität ist unter Tripletherapie mit schweren, potentiell tödlichen Infektionen zu rechnen. Engmaschige klinische und Blutbildkontrollen sind absolute Pflicht.

Neue HCV-Medikamente

Faldaprevir: Pharmakokinetische Interaktionen mit ARVs

Faldaprevir (FDV) wird aktuell in Phase III-Studien geprüft (Dietrich et al, [Abstr 40LB](#)) und (neben Simeprevir) voraussichtlich der nächste HCV-Proteasehemmer sein, der auf den Markt kommt. Vorteile sind die einmal-tägliche Einnahme und das, soweit absehbar, günstigere Verträglichkeitsprofil im Vergleich zu den 1. Generations-Proteasehemmern. Aber auch Faldaprevir wird über hepatische Cytochrome metabolisiert. Interaktionen mit HIV-Medikamenten sind also zu erwarten. Untersucht wurden an gesunden Freiwilligen (Sabo et al, [Abstr 35](#)) die Interaktion mit RIT-boosted Darunavir (DRV/r), Efavirenz (EFV) und Tenofovir (TNV). Es fand sich eine leichte Erhöhung von DRV/r (AUC +15%) und TFV (AUC +22%), was klinisch nicht von Bedeutung sein dürfte. Die FDV-Spiegel wurden durch TFV leicht gesenkt (AUC -22%), durch EFV leicht erhöht (AUC +35%) und durch DRV/r deutlich erhöht (AUC +130%). Somit wurde für die Folgestudien zusammen mit DRV/r eine Dosisreduktion von FDV 240mg qd auf 120mg qd empfohlen.

Interferon-freie Behandlungen

Die Zukunft der HCV-Therapie ist zweifelsfrei ohne Interferon. Und die Entwicklung auf diesem Feld ist rasant. Einige wenige der nächsten Kandidaten können wir hier vorstellen.

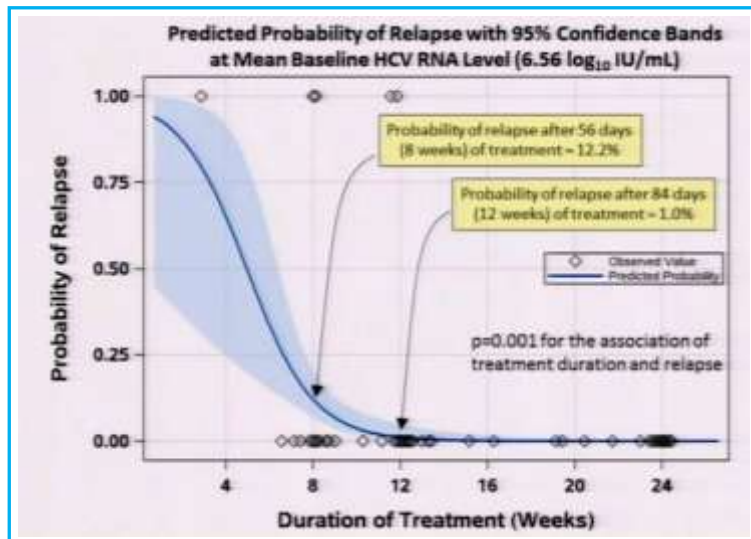


Protease- PLUS Polymerasehemmer PLUS Ribavirin: Die Abbott Variante

Ein Beispiel für die Interferon-freie Tripletherapie hat Abbott präsentiert. Der Proteasehemmer ABT-450 wird mit Ritonavir geboostet (/r), kombiniert mit einem non-Nuke Polymerasehemmer (ABT-072, oder ABT-333, je 11 oder 33 Patienten) und RBV ([Abstr 38](#)). Die Kombination zeigte einen sehr erfreulichen Therapieerfolg bei Therapie-naiven Patienten (n=44). Nach 2 Wochen Therapie war bei allen HCV-RNA <25 IU/ml oder nicht nachweisbar. Neu wurden die SVR24-Daten gezeigt. Es besteht weiterhin ein sehr gutes Therapieansprechen von >90% auch 24 Wochen nach Therapieende. Nur bei einem Patienten kam es zu einem späten Relapse. Ungenügend die Wirkung dagegen bei INF-Non-Respondern (n=17; 60% Partial-Responder, 40% Null-Responder), wo es bei 6 Patienten zu einem break through und bei weiteren 2 Patienten zu einem early relapse gekommen ist. Eindrücklich auch die sehr gute Verträglichkeit dieser Kombinationstherapie. Mal schauen, wie verträglich diese neuen Kombinationen für's Portemonnaie sein werden...

Und gleich noch einen drauf: 4er-Kombination bei INF-Nullrespondern (AVIATOR)

Ergänzt man die oben beschriebene Tripletherapie (ABT-450/r+ABT-333+RBV) noch gleich mit einem weiteren NS5A-Inhibitor (ABT-267, 25mg qd), sieht die Sache noch besser aus ([Abstr 39](#)), wobei erst Wo12 Daten vollständig sind. Die Studie mit diversen leicht unterschiedlichen Behandlungsgruppen behandelte immerhin 321 Patienten, die meisten eben mit einer INF-freien 4er-Therapie. Bei 12-wöchiger Therapie zeigte sich erwartungsgemäss auch hier eine >90% SVR12-Rate (ITT-Analyse). Nur ein Patient zeigte eine schlechte Adhärenz (im MEMS-caps) und einen vorzeitigen Therapieabbruch. Die geringe Abbruchrate unterstreicht die gute Verträglichkeit der Therapie. Hauptprobleme und Müdigkeit und eine harmlose Bilirubinerhöhung wurden als mild eingestuft.



Erfreulich vor allem die hohe SVR12-Rate bei den früheren Null-Respondern mit einer SVR12-Rate von 89% unter 12-wöchigen 3er-Therapie (ABT-450/r + ABT-267 + RBV; n=45) und einer SVR12-Rate von sage und schreibe 93% mit der 4er-Therapie (n=45). In der Studie wurde auch die optimale Behandlungsdauer ermittelt, sie beträgt 12 Wochen. Eine 8-wöchige Therapie führte zu einer Relapse-Rate von 12.2%, bei 12 Behandlungswochen zeigte nur 1% der Patienten einen Relapse. Eine Verlängerung der Therapie brachte nichts. Der IL28B-Genotyp war nicht mit Relapse assoziiert.

Electron-Studie: Elektrisierende Resultate

Erfreulicherweise hat sich die am AASLD-Kongress bereits vor angekündigte Erfolgsgeschichte der Kombination von SOF (Polymerasehemmer) mit dem neuen Namen Ledipasvir (LDV) und Ribavirin bestätigt. 100% Therapieerfolg

	SOF + RBV		SOF + LDV + RBV	
	Treatment-naive (n=25)	Null responder (n=10)	Treatment-naive (n=25)	Null responder (n=8)
Week 1	8/25 (32)	1/10 (10)	11/25 (44)	0/8 (0)
Week 2	17/25 (68)	7/10 (70)	22/25 (88)	4/8 (44)
Week 4	25/25 (100)	10/10 (100)	25/25 (100)	8/8 (88)
EOT	25/25 (100)	10/10 (100)	25/25 (100)	8/8 (100)
SVR4	22/25 (88)	1/10 (10)	25/25 (100)*	8/8 (100)
SVR12	21/25 (84)	1/10 (10)	25/25 (100)	8/8 (100)



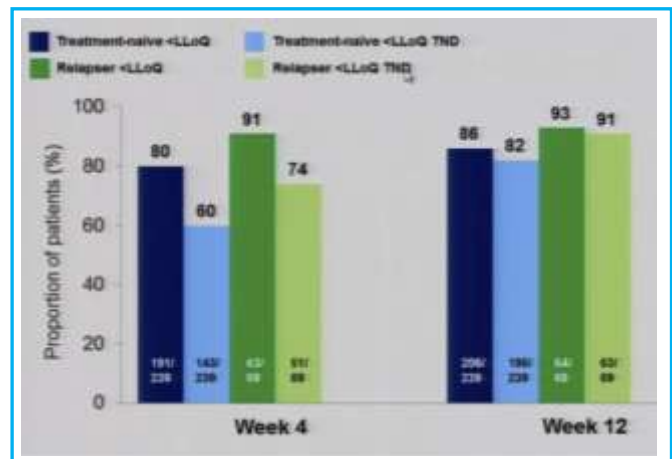
auch 12 Wochen nach Abschluss der 12-wöchigen Therapie bei allerdings kleinen Fallzahlen (25 Th-Naïve, 10 Null-Responder). Die Verträglichkeit beider DAAs ist ausgezeichnet und eine Co-Formulierung geplant.

Faldaprevir: Pharmakokinetische Interaktionen mit ARVs

Faldaprevir (FDV) wird aktuell in Phase III-Studien geprüft und (neben Simeprevir) voraussichtlich der nächste HCV-Proteasehemmer sein, der auf den Markt kommt. Vorteile sind die einmal-tägliche Einnahme und das, soweit absehbar, günstigere Verträglichkeitsprofil im Vergleich zu den 1. Generations-Proteasehemmern. Aber auch Faldaprevir wird über hepatische Cytochrome metabolisiert. Interaktionen mit HIV-Medikamenten sind also zu erwarten. Untersucht wurden an gesunden Freiwilligen die Interaktion mit ritonavir-geboostetem Darunavir (DRV/r), Efavirenz (EFV) und Tenofovir (TNV). Es fand sich eine leichte Erhöhung von DRV/r (AUC +15%) und TFV (AUC +22%), was klinisch nicht von Bedeutung sein dürfte. Die FDV-Spiegel wurden durch TFV leicht gesenkt (AUC -22%), durch EFV leicht erhöht (AUC +35%) und durch DRV/r deutlich erhöht (AUC +130%). Somit wurde für die Folgestudien zusammen mit DRV/r eine Dosisreduktion von FDV 240mg qd auf 120mg qd empfohlen.

Interim W12 Daten von Faldaprevir bei Koinfizierten vielversprechend

In der STARTVerso 4-Studie werden 308 koinfizierte Patienten (239 Th-Naïve, 69 Relapser) mit Faldaprevir zusammen mit PegIFN + RBV behandelt ([Abstr 40LB](#)). Das Studiendesign ist am Bild ersichtlich. Die Resultate der Interimsanalyse sind vielversprechend. >80% zeigen einen early treatment success und kommen nun, je nach Randomisierung möglicherweise zu einer verkürzten Therapie. Die Resultate bei Woche 12 (Wirksamkeit und Verträglichkeit) sind gleich gut wie bei HCV-Monoinfizierten (SILEN-C1 Studie).



Diverse Managementfragen

Neue Gründe für die Wahl einer ART

Eine neue Mutation gefährdet Behandlung bei Subtyp-C Infektionen

Eine neue – vorbestehende - Mutation gefährdet die Behandlung mit Rilpivirine. Rilpivirine wird zur Zeit in Europa als Nachfolgeprodukt für Efavirenz in der Single-Tablet Kombination Eviplera gehandelt. Sluis-Cremer ([Abstr 102](#)) zeigte ausführliche Untersuchungen zur neuen NNRTI-Mutation: E138A: Diese Mutation zeigte deutliche Resistenz gegen Rilpivirine und Etravirine. Wie bereits zwei US Kohorten zeigten, ist E138A besonders bei Patienten mit Subtyp C relativ häufig (ca. 6% vs. 2% subtyp B). Dies dürfte dein Einsatz von Rilpivirine weltweit aber auch bei unseren Patienten mit Subtyp C beschränken, respektive die Gefahr von weiteren Resistenzausbreitungen mit sich bringen.

Mutation	Stanford HIV Database			BC Centre Database		
	Subtype B (17481 sequences)	Subtype C (2076 sequences)	p-value	Subtype B (330 sequences)	Subtype C (101 sequences)	p-value
E138A	2.0%	6.1%	< 0.0001	2.3%	5.9%	0.033
E138G	0.2%	0.3%	0.22	0.09%	1.0%	0.12
E138K	0.1%	0.2%	0.095	0.03%	1.0%	0.06
E138Q	0%	0%	NA	0%	0%	NA

E138A is more common in subtype C than B HIV-1 in 2 independent databases



Kann Maraviroc ein IRIS verhindern?

Es gibt Arbeiten welche darauf hinweisen dass Patienten mit einer erhöhten Aktivität der Effektor-T-Zellen von einer Blockade der CCR-5Rezeptoren profitieren könnten. Dies wurde in der CADIRIS-Studie überprüft (Sierra-Madero, [Abstr 182LB](#)). Patienten erhielten während 24 Wochen eine konventionelle Therapie (EVF/TDF/FTC) plus entweder Placebo oder Maraviroc. Kurz gesagt zeigte sich bezüglich Auftreten von IRIS keine Unterschied mit insgesamt 33 versus 31 Patienten welche in den beiden Gruppen ein IRIS entwickelt haben. Einmal mehr zeigt sich dass was zwar theoretisch einleuchtend scheint sich in der Praxis nicht unbedingt anwenden lässt.

Wenn die Hirnleistung nachlässt – Alter, HIV, oder beides ?

Wenn wir älter werden, so auch bei unseren Patienten, lassen Konzentrations-, Problemlösungs- und Merkfähigkeit ab. Doch bei einzelnen Patienten fragen wir uns, ob wir es nicht mit neurokognitiven Störungen zu tun haben, welche die „Norm“ überschreiten. Und im Wissen, dass das Gehirn für HIV ein Kompartiment darstellt, fragen wir uns gelegentlich, ob wir die HIV-Therapie gut im Griff haben.

Hinweise für einen Hirnbefall bei HIV-Primoinfektion

Eine Gruppe (Spudich et al, [Abstr 18](#)) ist der Frage nachgegangen ob das im Liquor nachgewiesenen Virus die selbe Sequenz hat wie das Virus im peripheren Blut oder ob schon eine Selektion/Weiterentwicklung stattgefunden hat bei Patienten mit einer akuten HIV-Infektion. Es handelt sich dabei um eine sehr kleine Studie; 10 männliche Patienten aus Thailand mit einer sehr frühen Infektion (Fiebig Stadium II-IV) und einer sehr hohen Viruslast (>4logKop/ml Liquor).

Die Autoren kommen aufgrund von Sequenzanalysen zum Schluss, bei der Primoinfektion Viren im Blut und Gehirn identisch sind. Bei der Frühinfektion scheint es also zu einem freien Austausch zwischen Blut-Liquor zu kommen ohne Selektionsdruck.

Lassen sich Neuropsychologische Störungen voraussagen?

Wenn das Gehirn also schon bei der Primoinfektion (PHI) betroffen ist so stellt sich die Frage, ob das spätere Auftreten von Neurokognitiven Störungen vorausgesagt und allenfalls durch eine Therapie beeinflusst werden kann. Kore et al. ([Abstr 19](#)) haben 36 Patienten aus Bangkok mit akuter HIV-Infektion genauer untersucht. Eine neuropsychologische Testbatterie wurde bei der PHI und 3 und 6 Monate danach durchgeführt. Untersucht wurde Einfluss der unterschiedlichen Therapien (TDF+FTC+EFV vs. zusätzlich RAL+MVC als mega HAART) auf die Entwicklung von neurokognitiven Veränderungen.

Als mögliche prognostische Marker wurden untersucht: CD4/8, Viruslast (Liquor/Blut), Liquorbefund und Symptombeginn.

Die Autoren fanden eine Korrelation von neurokognitiven Einschränkungen bei PHI mit der Viruslast und der Dauer bis zum Therapiebeginn.

Unter Therapie kam es klar zu einer Besserung der neurokognitiven Performance. Somit kann man vermuten, dass die frühzeitige Therapie das Auftreten von neurokognitiven Einschränkungen verhindern könnte.

	Median (IQR) or Total (%)
Age	28 (24 – 33)
Male	32 (89%)
Bachelor's degree or higher	21 (58%)
Days post HIV transmission	19 (15 – 24)
Fiebig I/II	23 (64%)
CRF01_AE	31 (86%)
CD4 Count (cells/mm ³)	411 (338 – 568)
CDS Count (cells/mm ³)	578 (399 – 1013)
Plasma HIV RNA (log ₁₀ copies/ml)	5.52 (4.56 – 5.87)
CSF HIV RNA (log ₁₀ copies/ml)	3.37 (2.19 – 4.35)
No drug use ^a	26 (72%)



Und was ist die Wirkung von Medikamenten?

In diesem Zusammenhang vielleicht auch interessant das Poster von Scott Lettendre ([Abstr 407](#)) in dem er grosse Unterschiede bei den neuropsychologischen Funktionen zwischen Patienten unter EFV vs. LPV dargestellt hat. Interessanterweise hatten EFV-Behandelte (meist höherer CD4 Nadir, mehr Ersttherapie) schlechtere neurologische Funktionalität obwohl sie seltener (8% vs. 26%) nachweisbare Viruslast im Liquor hatten!

Führt eine Mitochondrienschädigung zur Hirnatrophie?

Eine Gruppe aus Hawaii (Shikuma et al, [Abstr 21](#)) untersuchte mögliche Gründe für einen Verlust von Nervenzellen als mögliche Grundlage für HIV-assoziierte neurokognitive Erkrankung (HAND). Wir wissen, dass mitochondriale (mt) Dysfunktion und mt-spezifischer oxidativer Stress eine Entzündungsreaktion auslösen und in der Folge Nervenzellen zerstören können.

Die Gruppe untersuchte 52 Patienten mit chronischer Infektion, die meisten gut therapiert mit MRI, neuropsychologischen Tests und korrelierte die Daten mit Hinweisen für mitochondriale Schädigung im Bluttest. Es zeigte sich, dass eine Erhöhung des Complex I im Blut (oxidative phosphorylation {OXPHOS}, NADH dehydrogenase) als Zeichen eines mt-Schadens mit einer Grössenabnahme des nucleus accumbens und des nucleus caudatus sowie mit einem schlechteren neurokognitiven Score (global und psychomotorischen) einhergeht.

Als Mechanismus wird postuliert dass die HIV-Infektion zu einer Entzündungsreaktion führt (gemessen an Erhöhung des Komplex I), welche wiederum eine Dysfunktion der Mitochondrien nach sich zieht und die Entzündungskaskade unterhält. Die Folge der Entzündungskaskade ist dann das HAND.

Einschränkend ist anzumerken, dass eine Referenzgruppe fehlt und die mitochondriale Aktivität nur im peripheren Blut gemessen.

Auch für Dolutegravir gute Penetration im Liquor gezeigt

In diesem Zusammenhang vielleicht auch noch interessant das Poster von Scott Lettendre ([Abstr 178LB](#)) in dem er für Dolutegravir nicht nur eine gute Penetration in das ZNS gezeigt hat sondern auch die gute Wirksamkeit (keine HIV-RNA im Liquor) nach 16 Wochen Therapie.

Neurokognitive Störungen und allgemeine Gebrechlichkeit

HIV-Patienten unter ART fallen oft auch durch einen allgemeinen körperlichen Abbau auf: Besteht ein Zusammenhang?

Eine Studie von Bryan Smith et al. ([Abstr 444](#)) hatte im Zeitraum von 6 Jahren in der Multicenter AIDS Cohort Study 340 HIV-positive mit 353 HIV-negativen Männern im Durchschnittsalter von 50 Jahren miteinander verglichen in Bezug neurokognitive Störungen, gemessen mit Standardtests, und allgemeiner Gebrechlichkeit, gemessen an Kraft im Faustgriff, Geschwindigkeit beim Gehen, ungewollter Gewichtsverlust und selber berichteter rascher Erschöpfbarkeit. HAND (HIV associated neurocognitive disorder) wurde definiert als ANI (neurocognitive impairment), MMD (minor neurocognitive disorder) und Demenz.

Zu Beginn der Studie hatten 190 der HIV+ und 197 der HIV- Männer eine HAND-Störung. Im Laufe der 6 Jahre Beobachtung entwickelten beide Gruppen etwa gleich viel Gebrechlichkeit (75% resp. 5.3%), aber die Wahrscheinlichkeit eine HAND zu entwickeln war bei gebrechlichen HIV+ Männern deutlich höher (odds ratio [OR] = 1.96) gegenüber HIV- (OR = 1.25) ($p < 0.001$)

Konklusion: Kognitive Störungen sind bei HIV+ Menschen signifikant assoziiert mit erhöhter allgemeiner Gebrechlichkeit.



Neurokognitive Störungen und Alter

Wir wissen noch wenig über den Zusammenhang des individuellen Verlaufs der HIV-Infektion und der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer neurokognitiven Störung. Unsere Patienten werden älter, immer ältere Menschen werden infiziert und unsere HIV-Patienten sehen auch älter aus als sie es sind. Altern auch das Hirn rascher? Spielen die Immunaktivierung oder die vaskulären Krankheiten eine Rolle?

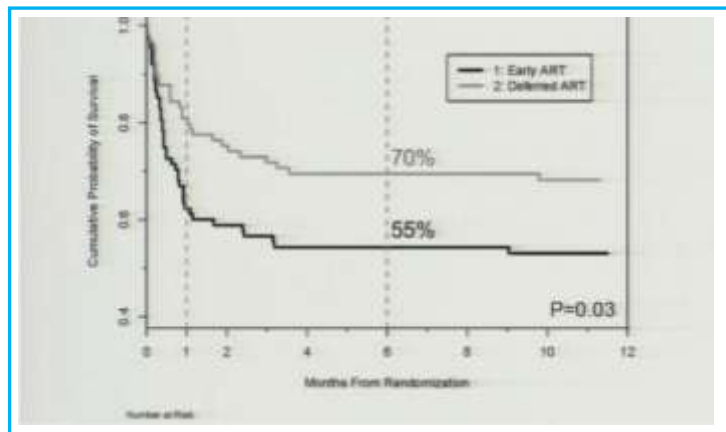
In einer gross angelegten Studie von Karl Goodkin et al. ([Abstr 439](#)) wurden 2278 HIV+ Patienten in der Multicenter AIDS Cohort Study mit 2808 HIV- in über je 20'000 Konsultationen miteinander verglichen bezüglich kognitiven Fähigkeiten in 5 Gebieten: Geschwindigkeit der Aufnahme und Verarbeitung von Informationen, Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis und motorische Fähigkeiten. Dazu wurden dann aus der Krankengeschichte die folgenden Faktoren berücksichtigt: Ausbildung, Einkommen, ethnische Herkunft, Gewicht, BMI, Depressionen, ART, Diabetes, Hypertonie, psychotrope Medikation und subjektive Beurteilung von Schmerzen und Müdigkeit, Koinfektion HCV/HBV, Nikotin, Alkohol, andere Drogen und die Dauer der HIV-Infektion.

Weniger diese zahlreichen Kofaktoren, sondern vor allem das höhere Alter ist signifikant mit einer Verschlechterung aller Funktionen verbunden. Und ebenso ist auch das Stadium der HIV-Infektion besonders stark mit abnehmender Gedächtnisleistung verbunden, und zwar unabhängig vom Alter. Bei vergleichbarer Dauer der HIV-Infektion besteht eine signifikante Verbindung zwischen Alter, HIV-Stadium und der Abnahme der Gedächtnisleistung ($p < 0.03$) und der motorischen Funktionen ($p < 0.002$). Wenn man nur die Dauer der HIV-Infektion alleine betrachtet, korreliert die Dauer der Infektion sogar mit einer besseren neurokognitiven Leistung in allen Funktionen.

Konklusion: Das Stadium der HIV-Infektion scheint den Zusammenhang zwischen Alter und kognitiven Störungen signifikant zu verstärken sowohl in Bezug Gedächtnis als auch Motorik. Auffallend ist die günstig erscheinende Korrelation der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Dauer der HIV-Infektion: Eine günstige Hirnleistung scheint mit einem über lange Zeit generell günstig bleibenden Verlauf der HIV-Infektion zusammen zu hängen.

Timing der HAART bei Cryptokokkenmeningitis

Hintergrund: Verschiedene Studien haben unterschiedliche Resultate gezeigt was den idealen Zeitpunkt bezüglich Beginn der ART bei Patienten mit Cryptokokken-Meningitis (CM) betrifft. Die letzten beiden Studien welche jedoch beide als Behandlung Fluconazol alleine beinhalteten (Makadzange et al, Clin Infect Dis 2010 / Bisson G et al Clin Infect Dis 2013) weisen daraufhin dass ein späterer Therapiebeginn die Mortalität senkt. Nun hat die Gruppe von David Boulware aus Minnesota eine multizentrische intention-to-treat Studie (Uganda, Südamerika) durchgeführt bei ca. 180 Patienten wo entweder nach 7 Tagen oder 5 Wochen nach Beginn der mykostatischen Therapie (Amphotericin/Fluconazol) mit einer antiretroviralen Therapie begonnen wurde ([Abstr 144](#)). Als primärer Endpunkt wurde die Mortalität nach 26 Wochen untersucht. Dabei zeigte sich ein klarer Unterschied mit einer erhöhten Mortalität (absolute RR 15%) bei den Patienten mit früher HAART.



Betroffen waren vor allem Patienten



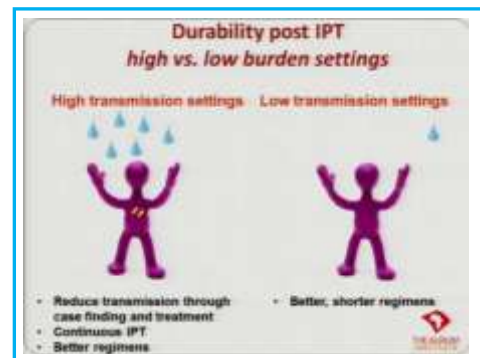
welche in der initialen Liquoruntersuchung keine Leukozyten zeigten oder solche mit schlechtem Glasgow Coma Scale zu Beginn der Therapie.

Die daraus resultierende Therapieempfehlung lautet: idealerweise Beginn einer antiretroviralen Therapie nach 4 Wochen, bei Risikopatienten (schlechter GCS, keine Leukozyten im Liquor) nach 5-6 w. Als Limitatio wird angeführt dass die Ursache der Mortalität (IRIS versus Cryptokokken, Sepsis) häufig unklar bleibt und dass sie in der Studie eine weit tiefere Mortalität haben als whs in der Realität.

Tb on the verge

Behandlung der latenten Tb: unterschiedlich in high-versus-low Transmission countries

Zu Beginn der Session gab es eine schöne ausführliche Präsentation von Gavin Churchyard ([Abstr 166](#)) über Strategien zur Prävention der aktiven Tb. Klar unterschieden wird in der Behandlung der latenten Tuberkulose bei HIV-positiven Patienten zwischen high und low-Prävalenz Ländern. Wobei wie in Abbildung 166-1 ersichtlich in *low transmission settings* der Fokus auf der Entwicklung von neuen, kürzeren, Therapieoptionen besteht. In high-Transmission Settings hingegen einerseits auf der konsequenten Behandlung der aktiven Tbc zur Reduktion von neuen Fällen sowie eher in Richtung längerer Dauer der Isoniazid-Therapie.



Was tun, wenn die TB Multiresistent wird

A.Pym ([Abstr 169](#)) aus Südafrika fasst die neuen Therapiemöglichkeiten bei der Drug-resistant TB zusammen. Viel Neues gibt es eigentlich nicht. Phase III Studien sind aktuell am Laufen zu Bedaquiline (Sirturo) welches seit Ende Jahr von der FDA zugelassen ist bei MDR-TB. Unklar bleiben die jedoch erst verspätet aufgetreten Todesfälle unter Therapie. Bekannt sind QT-Verlängerungen unter Bedaquilin, wobei es sich bei den Todesfällen explizit nicht um kardiovaskuläre Todesfälle zu handeln schien. Als weitere neue Substanzen das Delamanid, ein Nitroimidazol welches in Phase II-Studien ebenfalls vielversprechende Resultate lieferte.

RIFAQUIN-Trial: hohe Dosen Rifapentine kombiniert mit Moxifloxacin bei Lungen-Tb

Dies ist eine mutlizentrische randomisierte Studie ([Abstr 147LB](#)) welche bei Patienten mit Abstrich-positiver Lungen-Tb hohe Dosen von Rifapentine kombiniert mit Quinolonen untersucht haben. Zusammenfassend scheinen wöchentliche Gaben von hohen Dosen Rifapentine kombiniert mit Moxifloxacin während der 4-monatigen Erhaltungsphase mindestens equivalent (non-inferior Trial) im Vergleich zur herkömmlichen Therapie und gut verträglich zu sein.

Kinder und HIV

Medikamente bei Kindern

Tenofovir im Kindesalter als First Line Option?

Im Kindesalter in Europa werden in der First Line Behandlung einer HIV-Infektion - vorausgesetzt HLA-B57 ist negativ -, 3TC und ABC in Kombination mit einem PI oder NNRTI eingesetzt ([Penta 2009](#)). Das NRTI Tenofovir ist im Alter <18 Jahre gar nicht zugelassen. Die FDA hat Anfang 2012 nun Tenofovir ab dem Alter von 2 Jahren zugelassen ([AIDSinfo](#)). Die Dosierung ist 300mg OD ab dem Alter 12 Jahre oder Körpergewicht > 35kg. Für jüngere und



leichtere Kinder gilt 8mg/kg OD. Zusätzlich zu Tabletten à 300mg sind Dosierungen zu 150mg/200mg/250mg und ein Pulver mit 40mg/1g verfügbar. In der [Session 12](#) wurden die bisherigen Daten zu Tenofovir im Kindesalter zusammengefasst und neue Studienresultate aus Thailand präsentiert. Kann Tenofovir als First Line Option im Kindesalter empfohlen werden?

Viral Load at 48 weeks: TDF pills/oral powder vs ZDV or D4T in Gilead study ages 2-<12 yrs

Time	Variable	Missing=failure ITT analysis		Missing=excluded analysis	
		TDF	ZDV or D4T	TDF	ZDV or D4T
Start	N	48	49		
	VL<400	47 (97.9%)	47 (96%)		
W48	VL <400	40/48 (83.3%)	45/49 (91.8%)	40/44 (90.9%)	45/48 (93.8%)
	Difference	-8.5%		-2.8%	
	95% CI	-21.5% to 4.5%		-13.8% to 8.1%	

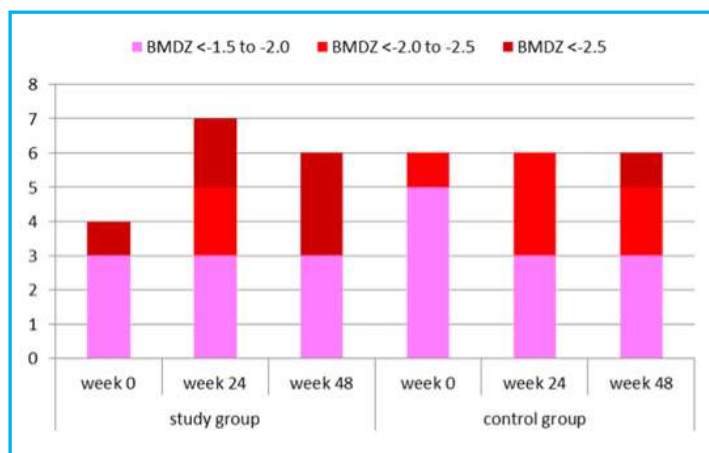
Wirksamkeit gegenüber Placebo und bisherigen NRTIs

Peter Havens aus Milwaukee Wisconsin analysierte die beiden Studien der FDA Zulassung. Eine Untersuchung aus Brasilien umfasste Jugendliche im Alter zwischen 12-18 Jahren. Bei diesen knapp 90 Adoleszenten mit Virämie unter der aktuellen cART zeigte sich nach 24 Wochen keine Wirksamkeit bei Zugabe von TDF (N=45) gegenüber Placebo (N= 42; siehe [De La Negra, 2012, PIDJ](#)). Allerdings zeigte sich in beiden Gruppen ein hoher Anteil an Resistenzen gegenüber TDF und dem OBR (optimized background regimen). Zusätzliche Informationen sind in den Unterlagen der FDA verfügbar (siehe [Clinical Review](#), FDA). In der zweiten Studie wurden Kinder zwischen 2 - 12 Jahren untersucht. Die Daten sind bisher leider nicht publiziert, d.h. die präsentierten Resultate wurden von der Herstellerfirma [Gilead](#) zur Verfügung gestellt (siehe auch [Resultate clinicaltrials.gov](#)). Verglichen wurden knapp 100 Kinder im durchschnittlichen Alter von 7 Jahren, die randomisiert von ZDV oder d4T auf TDF gewechselt haben. 98% der cART enthielt RTV. Eine vergleichbare Wirksamkeit von TDF zu den bisherigen Standardbehandlung konnte nicht gezeigt werden (siehe nebenstehende Graphik). Im Kindesalter wird aufgrund der erhöhten GFR das TDF vermehrt ausgeschieden. Ob der Nachteil in der Wirksamkeit mit einer AUC (area under the curve) zusammenhängt wurde. Bei unklaren Knochenschmerzen sollte sicherlich daran gedacht werden.

Nebenwirkungen bei Kindern

Nephrotoxizität und Knochendichte

In beiden Studien zeigte sich keine klare Nephrotoxizität. Doch sind proximale Tubulopathie (Fanconie Syndrom) und akute Nierenschädigung im Zusammenhang mit TDF beschrieben. Daher soll auch im Kindesalter unter Therapie mit TDF eine regelmässige Diagnostik hinsichtlich Proteinurie und Glucosurie sowie Serumkreatinin und -phosphat und ggf. 25-OH-



Vitamin D erfolgen. Der Knochendichte bei Start im Kindesalter sollte besondere Sorge getragen werden. Eine Arbeit aus Thailand bei Kindern im Alter zwischen 3 und 18 Jahren zeigte eindrücklich ([Aurpibul #972](#)) wie die Knochendichte (BMD z-score) in der Gruppe mit TDF während der ersten 24 Wochen abnahm (siehe nebenstehende Graphik). Welche Auswirkungen dieser Einfluss während des Wachstums auf lange Sicht hat, bleibt offen. Unklar ist zudem, wie häufig Knochen-

dichtebestimmungen im Kindesalter erfolgen sollen und welchen Einfluss die Substitution von Vitamin D hat.

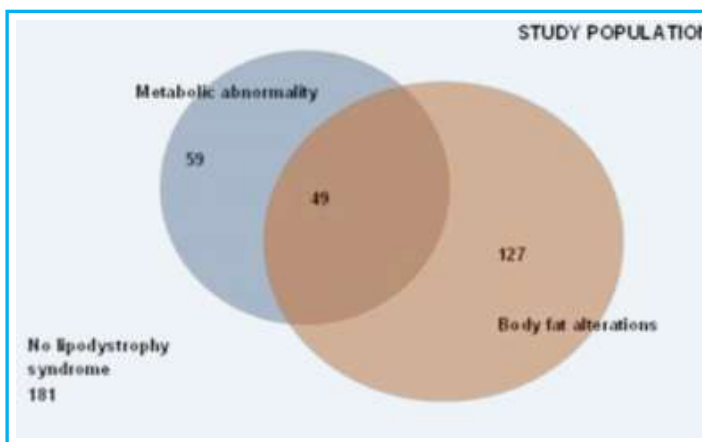


Weiterhin keine First Line Option im Kindesalter

Die bisherigen Daten favorisieren Tenofovir im Kindesalter gegenüber der bisherigen Therapie nicht. Sicherlich soll die Substanz weiter untersucht werden. Vorteile sind die Dosierung 1x pro Tag, die verschiedenen Formulierungen inkl. der Pulverform und die Möglichkeit, die Therapie von Mutter und Kind zu „harmonisieren“. Zusätzlich erscheint am Horizont bereits eine Prodrug Substanz, die offenbar ein verbessertes Toxizitätsprofil aufweist (siehe Tenofovir Alafenamide ([Link](#))). Gespannt erwarten wir zudem Daten zu HIV-negativen, während der Schwangerschaft TDF exponierten Kindern.

Lipodystrophie Syndrom unter cART bereits im Kindesalter wichtig!

Daten aus der [EuroCoord](#) Studie zeigen eindrücklich, dass auch im Kindesalter unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf den Fettstoffwechsel zwingend beachtet werden müssen ([ALAM #960](#)). Bei 55% einer europäischen Kohorte von über 400 Kindern mit medianem Alter von



12 Jahren waren Lipodystrophie, Lipoatrophie bzw. Lipid- oder Glucosestoffwechselstörungen manifest. Nur 48% waren vollständig supprimiert bei einer durchschnittlichen Zeit unter cART von 5 Jahren. Risikofaktoren für ein Lipodystrophie Syndrom waren eine fortgeschrittene HIV-Infektion und dunkle Hautfarbe. Risikofaktoren für Stoffwechselstörungen waren PI-Therapie und Übergewicht. Die meisten Kinder wurden während 4 Jahren weiter beobachtet. Dabei verschwand das

Lipodystrophie Syndrom in 25% vollständig. Es bleibt unklar, welche Faktoren dieses Verschwinden begünstigen. Die Gesamtprävalenz nahm in dieser Kohorte jedoch zu.

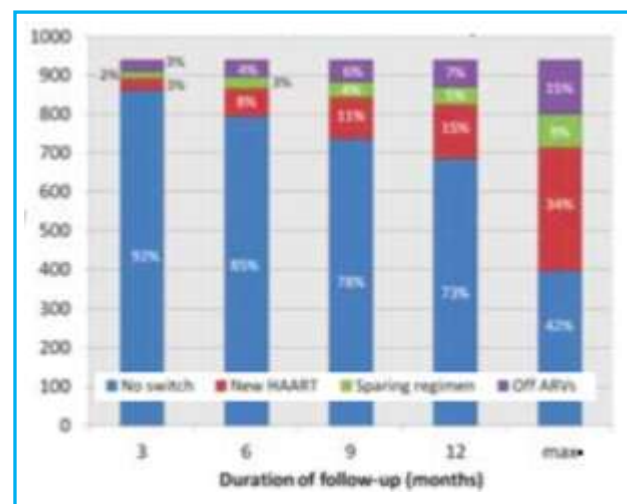
Weitere Pädiatrische Fragen

Neurokognitive Störungen bei allen Kinder mit HIV Infektion

Eine spanische Gruppe präsentierte Resultate zu neurokognitiven Funktion bei HIV unter cART im Kindesalter ([Martos #958](#)). 100% der 71 Kinder- und Jugendlichen (medianes Alter 13 Jahre, 69 mit Behandlung, 53 vollständig supprimiert, 22% mit AIDS) zeigten eine Art von kognitiver Störung. Klinische und soziökonomische Faktoren, Opiat-Exposition während der Schwangerschaft und die Geburt vor der HAART-Ära waren Prediktoren. Ein Screening ist sicherlich sinnvoll, um rechtzeitig eine notwendige Frühförderung einleiten zu können.

Zu lange Reaktionszeit bei Therapieversagen im Kindesalter

Ein zweimaliger Viruslastnachweis >1000 RNA Kopien/ml unter cART sollte nachdenklich stimmen. Eine Auswertung von Daten von gut 2300 Kindern und Jugendlichen der amerikanischen [PHACS](#) und [IMPACT](#) über die Jahre 1993 - 2012 zeigte eindrücklich, dass 12 Monaten nach Therapieversagen immer noch 73% keine Anpassung der Therapie hatten ([Fairlie #948](#)). Gesamthaft hatten 40% ein Therapieversagen. Prediktoren waren v.a.





eine kürzere Therapiedauer, eine höhere Viruslast vor Therapiestart. Die meisten Therapieversagen traten unter einer PI-basierten Therapie (67%) auf. Allerdings war eine PI-basierte Therapie auch die häufigste Behandlungsstrategie (56%). Daten zu den Resistenzen wurden nicht vorgestellt.

Von Jugendlichen mit gutem Krankheitsverlauf lernen

Pädiater und Erwachsenenmediziner kennen die Schwierigkeiten in der Betreuung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit kongenitaler HIV-Infektion. In den USA hat sich die pädiatrische HIV-Infektion zu einer „Jugendlichen-Epidemie“ (Adolescent Epidemic) gewandelt. Fast 80% der Patienten sind im Alter zwischen 13 und 24 Jahren. Claude Mellins aus

New York zeigte in der [Session 35](#) *When Worlds Collide—Adolescents and HIV* Ergebnisse aus 4 amerikanischen Kinder-Kohorten ([Casah](#), [Legacy](#), [PHACS](#) und [IMPAACT](#)).

Drei der Kohorten haben eine Kontrollgruppe (HIV exponiert, HIV negativ). Das erstaunliche war, dass viele junge Erwachsene sehr erfolgreich sind im Umgang mit ihrer HIV-Infektion. Betrachtet wurden psychiatrische Erkrankungen, sexuelle Risiken, Drogenmissbrauch und Adherence. Auch hinsichtlich erfolgreichem Abschluss der „High School“ zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede. V.a. von diesen sehr erfolgreichen (*resilient*) jungen Erwachsenen sollten wir lernen. Faktoren, die sich günstig (+) oder negativ (-) auf die Gesundheit auswirken, sind in der obengenannten Folie dargestellt. Erste Ansätze, die Erkenntnisse in Interventionen einzubringen sind z.B.

■ Better Mental Health
▶ +Parent-child relationships: parent involvement, child autonomy
▶ +Caregiver mental health
▶ - City stress, fewer major life events
■ Delayed onset of Sex/protected sex
▶ HIV+ Youth and caregiver (protective)
▶ +Parent-child relationship factors: supervision, involvement
▶ +Peer norms (e.g. peers are not engaged in risk behaviors)
▶ -Youth substance use
■ Substance Use
▶ +Peer norms
■ Adherence to ART
▶ -Age
▶ +Parental relationship factors: communication and supervision
■ 0 risk vs > 1 risk
▶ More family cohesion, less family conflict, less city stress

[CHAMP+](#) (comprehensive HIV AIDS management programme) und [SUUBI+](#).

Schwangerschaft

Toxizität von HIV-Medikamenten während der Schwangerschaft

Eines der schwierigsten Themen überhaupt. Zwar wissen wir, dass mit HIV-Therapie behandelte Frauen in der Regel gesunde Kinder zur Welt bringen, aber wie sicher sind wir da wirklich. Ein Gebiet, auf dem wir laufend auf weitere Daten angewiesen sind.

Französische Erfahrungen zur Fetotoxizität der ART im ersten Trimenon

Bisher gingen wir eigentlich davon aus, dass Efavirenz – trotz Warnung SS-Klasse D – kein großes Risiko darstellt. Dies vor allem aufgrund Daten aus Registern, die in einer Metaanalyse ([Ford, AIDS 2011](#)) eine normale Geburtsgeborechlichkeitsrate auch bei EFV behandelten Frauen zeigten. Die Arbeit aus Frankreich ist daher besonders wichtig ([Abstr 81](#))

Daten von über 13.000 Schwangerschaften (1994 bis 2010) wurden zusammengefasst. Als Besonderheit wurden bei jedem Geburtsdefekt Expositionsbeginn und –Dauer für jede einzelne Substanz analysiert. Einschränkungen sind, dass nur Lebendgeburten einbezogen wurden und Informationen über zusätzliche Medikamente fehlten.

372 Frauen waren im ersten Trimenon mit EFV-exponiert. Zwar zeigte sich keine Erhöhung allgemeiner Geburtsschäden, aber bei vier Kindern (3.2%) wurden neurologische Defekte festgestellt. Alle diese Mütter standen bereits vor Eintreten der Schwangerschaft unter EFV, mit Fortsetzung. Alle 4 neurologischen Defekte waren nicht mit dem Neuralrohr assoziiert,



der Mechanismus ist unklar. Die Schlussfolgerung der Studienautoren: in Ländern mit Ausweichmöglichkeiten sollte nach ihrer Einschätzung EFV nicht in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Allerdings muss hier einschränkend gesagt werden, dass drei der vier beobachteten neurologischen Befunde durchaus Zufallsbefunde sein könnten, die keine Relevanz für die Kinder haben (Pachygyrie, Agenesie des Corpus Callosum, Cerebrale Zyste).

Die gleiche Studie zeigte eine Assoziation von AZT-Exposition mit kongenitalen Herzschäden wie bereits bekannt (Brogly 2010, Watts 2011). Bei Untersuchung der über 3.200 Expositionen im ersten Trimenon zeigte sich eine OR von 2,5 für Ventrikelseptumdefekte. Follow-up-Untersuchungen über Auswirkungen (spontanes Verschwinden?) stehen aus. Die Autoren halten weitere Untersuchungen über AZT in der Schwangerschaft für erforderlich

Gerade die Französische Perinatalkohorte hat gezeigt, dass die tiefste Rate von Mutter-Kind-Übertragung bei etablierter ART schon vor der Schwangerschaft gefunden wird (Warszawski et al). ART der Mutter und die weiteren Massnahmen zur Verhütung der Mutter-Kind-Übertragung haben zu einer Reduktion der vertikalen Transmission auf unter 1% geführt. Dies sollte in Relation zu den genannten Daten gestellt werden..

Um das (Rest-)Risiko im ersten Trimenon zu vermeiden wird bei Frauen, die bei Eintritt der Schwangerschaft noch nicht unter ART stehen, in den meisten europäischen Ländern ein ART-Start nach dem ersten Trimenon empfohlen.

Angesichts der gezeigten Daten zu AZT (und der laufenden Diskussion über TNF in der Schwangerschaft) wurden von der Vortragenden Studien zu NRTI-sparenden Kombinationen in der Schwangerschaft empfohlen. Tatsächlich wurde in der Französischen Perinatalkohorte bereits eine PI-only-Studie in der Schwangerschaft durchgeführt (Mandelbrot et al).