



Blick aus dem Hotelfenster am ersten Morgen

21th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections – CROI 2014

**Boston, MA, USA
3.-6. März 2014**

(V2, 8.3.14, neu: Partnerstudie)

Zusammengefasst von Pietro Vernazza, St. Gallen

Disclaimer

Die hier wiedergegebene Zusammenfassung ist eine persönliche Notiz. Als solche hat sie weder den Anspruch auf Korrektheit, Vollständigkeit oder gar einer Behandlungsempfehlung. 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, 2014. Kopien unter Quellenangabe (www.infekt.ch) selbstverständlich erwünscht.

Die Auswahl der Themen ist auch durch die enge Zeitlimite gegeben und ich entschuldige mich bei allen, deren Arbeit ich hier nicht beschrieben habe. Der Autor hat diesen Text ohne Rücksprache mit irgendwelchen Firmen verfasst. Sein Arbeitgeber (Klinik Infektiologie/Spitalhygiene) erhielt eine finanzielle Unterstützung von der Firma Bristol Myers Squibb zur Finanzierung der Kongresskosten (Reise, Registration, Hotel). Der vorliegende Bericht ist NICHT Teil eines Vertrages mit der Firma BMS und wurde vom Autor in Eigeninitiative erstellt.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	3
Wieder einmal ein Bericht im Alleingang	3
CROI – mein Lieblingskongress	3
Pathogenese von HIV	3
Immunaktivierung und Komorbidität	3
<i>Immunaktivierung und Coronares Infarktrisiko</i>	3
<i>Keine Zeichen von Heilung – Signale bei Babies interessant</i>	4
<i>Immunaktiveringung auch bei Elite-Controllern gefährlich</i>	5
HIV-Epidemiologie und Prävention	6
Wird Hepatitis C Sexuell übertragen?	6
<i>SHCS-Daten lassen Zusammenhang mit traumatischem Sex vermuten</i>	6
<i>Daten aus New York eher widersprüchlich</i>	6
PrEP : Endlich neue Ansätze !	6
<i>Partners: Es muss nicht immer Truvada sein!</i>	7
<i>744: Im Tierversuch exzellenter Kandidat</i>	7
<i>PrEP-Spritze schützt auch vor rektaler Infektion</i>	8
„PARTNERS“-Study: Swiss Statement erneut bestätigt	9
Neue Erkenntnisse zu alten und neuen HIV Medikamenten	10
LATTE – die Milch ist aufgewärmt	10
Not all drugs are created equal	10
<i>Bilirubinerhöhung könnte man vermeiden!</i>	11
Hepatitis und HIV	11
Gute Therapiemöglichkeiten – schlecht genutzt	11
Interferonfreie Therapien	12
<i>Die Perle kann nicht warten</i>	12
<i>Sofosbuvir: Das Glück kommt nicht alleine</i>	13
<i>Daclatasvir: Da klatschen wir – aber ist es eine andere Liga?</i>	13
<i>Und noch eine HCV-Studie bei HIV-negativen am CROI: BMS-325 et al.</i>	14
Hat Interferon ausgedient?	14
<i>STARTVerso4 – Eher ein Fehlstart</i>	14
<i>Simeprevir – same same but different!</i>	15
Managementfragen	15
Hepatitis C: Braucht es eine Leberbiopsie	15
HPV Impfung – Spareffekt möglich ?	15
Und zu guter Letzt : Knochen nicht vergessen !	16
<i>Tenofovir bei Neugeborenen</i>	16
<i>Schlechte Aussicht: Knochenschwund bei Jugendlichen</i>	16
<i>Vitamin D: Eine sehr preiswerte Intervention!</i>	17

Einleitung

Wieder einmal ein Bericht im Alleingang

Vor 12 Jahren hatte ich zum ersten Mal einen Kongress in dieser Form zusammengefasst. Seither versuche ich dies immer wieder bei den grösseren Kongressen. Oft haben sich dann auch Kollegen an diesem Bericht beteiligt.

Dieses Jahr komme ich nun zur ersten Methode im Alleingang zurück. Ob es klappt, werden wir sehen. Ich schreibe diesen Einleitungstext auf der Reise zum Flughafen. Da ich nach meiner Rückkehr sofort wieder in mein Sabbatical nach Laos (s. www.vernazza.ch) zurückkehren werde ist jetzt schon klar, dass auf diesem Bericht nur soviel zusammengefasst werden wird, was ich bis am Freitag Abend, 7. März schaffen werde. Rien ne va plus.

Der erste Morgen in Boston verheisst bereits Gutes. Die Zeitumstellung verlief ausnehmend gut, nur einmal erwacht. Liegt es daran, dass wir 12 h hinter Laos liegen, oder an den 5mg Melatonin?

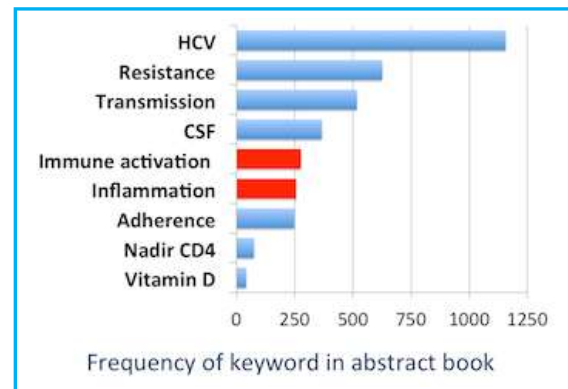
CROI – mein Lieblingskongress

Von allen Kongressen besuche ich eindeutig CROI am liebsten. Er zeichnet sich durch sein rein wissenschaftliches Format aus und dadurch, dass Pharmafirmen sich lediglich mit Forschungs-Beiträgen aber nicht mit Marketing-Interessen beteiligen dürfen. Diese strenge Regelung lohnt sich für die Besucher. Das Programm lebt vom hohen wissenschaftlichen Niveau, Industrieausstellungen sucht man vergeblich, frugale Verpflegungen aus der Lunchbox machen es einfacher, sich auf die Essenz zu konzentrieren. Wer KollegInnen zum wissenschaftlichen Austausch sucht: Hier ist der Platz.

Pathogenese von HIV

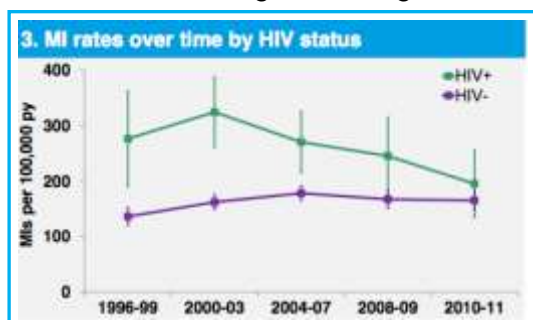
Immunaktivierung und Komorbidität

An diesem Kongress gab es selten viel Präsentationen in welchen Immunaktivierung oder Inflammatorische Prozesse mit untersucht wurde. Es scheint sich abzuzeichnen, dass die Forschungsgemeinde nun zunehmend der vor rund 10 Jahren aufgestellten These zustimmt, wonach die Immunaktivierung den zentralen pathophysiologischen Mechanismus bei der HIV Infektion darstellt. Die nebenstehende Abbildung zeigt die Häufigkeit einiger ausgewählter Stichworte im Abstractbook.



Immunaktivierung und Coronares Infarkttrisiko

Zu diesem Thema gab es einige Untersuchungen. Nennen möchte ich hier lediglich zwei



interessante Beobachtungen:

Eine grosse retrospektive Untersuchung der Daten der Kaiser Permanente zeigte, dass das Herzinfarkttrisiko – auch nach Kontrolle für die wichtigsten Risikofaktoren – bei 24'800 HIV-positiven Patienten höher war als bei den 258'000 HIV-negativen Kontrollen (Abstract 737). Das ist eigentlich schon öfters beobachtet worden und es stellte sich immer die Frage, ob sich diese Patienten nicht noch durch andere Faktoren unterschei-

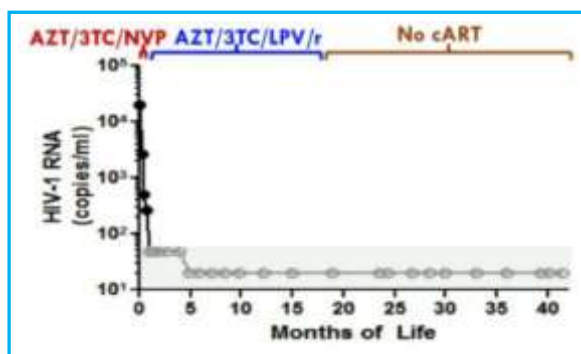
den. Interessant in dieser Analyse ist jedoch, dass sich das MI-Risiko von HIV-pos. Patienten über die Jahre demjenigen der HIV-negativen Kontrollen angleicht. Möglich, dass wir hier schon einen Effekt der Therapien sehen?

Zwei Präsentationen befassten sich mit der noch neuen Methodik einer nicht invasiven Messung der Arteriellen Inflammation durch FDG-PET¹. Bei der ersten Untersuchung mit Pilotcharakter (n=41, Abstr 130) wurde gezeigt, dass die in der Aorta durch PET gemessene Inflammation mit der Anzahl im coronaren CT-Angio dargestellten morphologischen hochrisiko Plaques assoziiert ist (Abstr. 130). Bei HIV-negativen Personen wurde der Zusammenhang zwischen coronaren Plaque im CT-Angio und dem Auftreten eines Myokardinfarktes gezeigt ([Motoyama JACC 2009](#)). Dies muss sicher noch in grösseren Serien bestätigt werden, doch es wäre eine einfache Methode, um Risikopatienten zu erkennen.

Noch kleiner, aber interessanter dann die nächste Untersuchung (Abstr. 131). Die Autoren gingen davon aus, dass die arterielle Inflammation durch chronisch aktivierte Monozyten verursacht wird. Da die Milz ein riesiges Reservoir für Monozyten darstellt und diese Zellen im Knochenmark entstehen, stellten sie diese beiden Organe ins Rampenlicht (Muskel- und andere Gewebe als Kontrolle). Gemessen wurde jetzt mittels FDG-PET die Monozytenaktivierung. Erwartungsgemäss waren arterielle Inflammation und Monocyten-Aktivierung höher bei HIV-positiven Patienten, besonders hoch bei der Gruppe ohne Therapie (ca. die Hälfte). Es zeigte sich wiederholt in verschiedenen Ansätzen eine hohe Assoziation zwischen der arteriellen Inflammation der Aorta und der Monozytenaktivierung in Milz und Knochenmark. Die Autoren folgern daraus, dass genau diese Organe mitverantwortlich sind für die raschere Progression der koronaren Herzerkrankung. Sogar die provirale-DNA Konzentration (ein Mass für die Grösse des Virusreservoirs im Körper) korrelierte mit der Monozytenaktivierung in der Milz. Die Autoren vermuten, dass die beiden Organe ein wichtiger Ort sind, wo latent infizierte Zellen sich zurückziehen. Dieses sogenannte „Reservoir“ gilt es anzugreifen, wenn man HIV „heilen“ will, ein Ziel, das von einigen Gruppen ernsthaft angestrebt wird.

Keine Zeichen von Heilung – Signale bei Babies interessant

Zum Thema Heilung gab es am CROI allerdings nicht sehr viel. Persaud et al. (Abstr 75LB), präsentierten ein update des „Mississippi-Baby“, das am letzten CROI vorgestellt wurde (s.



unseren etwas kritischen [Bericht](#)). Zusätzlich wurde ein zweites Kind vorgestellt, welches vier Stunden nach der Geburt mit einer HIV-Therapie behandelt wurde. Die HIV-Infektion wurde also erst nachträglich zweifelsfrei nachgewiesen.

Beim Mississippi Baby (Abb. links) wurde die Therapie von der Mutter unterbrochen, ohne dass dies empfohlen wurde. Bis heute last sich (nach 40 Monaten) noch kein Virus nachweisen.

Beim zweiten so früh behandelten Baby wird die Therapie noch fortgesetzt. Die Autoren rufen nun zu einer internationalen Zusammenarbeit auf, in der das Absetzen von so früh eingeleiteten Therapien bei Kleinkindern koordiniert untersuchen soll.

Die gleiche Autorin hat auch gezeigt (Abstr. 72), dass das Virusreservoir bei vertikal infizierten Kindern im Alter von 10-18 Jahren häufiger (46%) nicht nachweisbar war (<4 HIV-

¹ FDG-PET: Fluorodeoxyglucose-Positron-Emission tomography: Misst Glykolyse im Gewebe was vorwiegend in mononukleären inflammatorischen Zellen vorkommt.

infizierte Zellen auf 10^6 PBMC) bei 14 Kindern, die im Alter von einem Jahr bereits nicht nachweisbare Viruslast hatten, verglichen mit 11% von 130 Kindern, deren Viruslast erst später unter die Nachweisgrenze fiel.

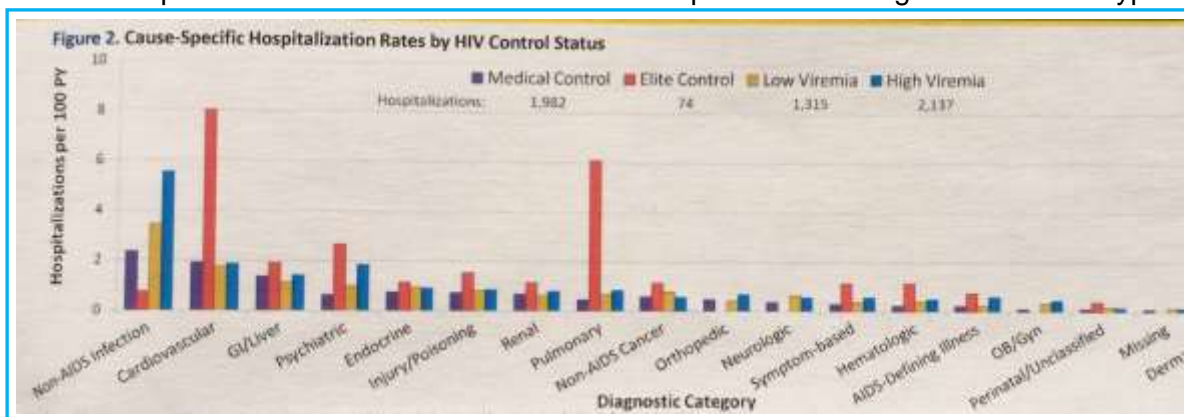
Die Daten zeigen uns dreierlei:

1. Eine frühe Behandlung reduziert das Virusreservoir
2. Wenn eine HIV-Infektion der Mutter erst bei der Geburt bekannt wird, soll unbedingt SOFORT beim Kind eine HIV-Therapie eingeleitet werden (nach vorgängiger Abnahme von Blut zur HIV-Diagnostik beim Kind)
3. Besser ist aber immer noch die Prävention der vertikalen Diagnostik durch rechtzeitige HIV-Diagnose in der Schwangerschaft und korrekte HIV-Therapie der Mutter.

Immunaktivierung auch bei Elite-Controllern gefährlich

Dass sog. „elite controllers“ (EC), Infizierte, bei denen sich ohne Therapie kein Virus im Blut nachweisen lässt, eine höhere Immunaktivierung aufweisen, wissen wir nun schon längst (s. auch unseren [CROI-Bericht](#) von 2009). Letztes Jahr haben wir sogar vom CROI berichtet, dass ein Zentrum schon damit begonnen hat, EC antiretroviral zu behandeln ([s. Bericht](#)).

Dieses Jahr hat nun eine Forschergruppe vom Johns Hopkins (Baltimore) und aus Philadelphia eine bei 149 EC (!) vorgestellt. Sie haben diese mit fast 8000 Patienten mit tiefer HIV-virämie und solchen mit hoher Virämie ($10^6/600$) und rund 4700 Patienten mit vollständig supprimierter Viruslast unter Therapie verglichen und aus den Krankendaten die Anzahl Hospitalisationen untersucht². Nun zeigte sich, dass die EC in allen untersuchten Jahren von 2005 bis 2011 eine deutlich höhere Hospitalisationsrate aufwiesen. Interessanterweise waren nur Hospitalisationen mit Cardiovasculären oder pulmonalen Diagnosen erhöht. Typi-



scherweise waren es genau diese Erkrankungen, von denen ein Zusammenhang mit der Immunaktivierung vermutet wird. Ist dies nun Grund genug, EC zu behandeln?

Auch an diesem CROI wurden Erfahrungen zur Behandlung von EC vorgestellt (Abstr 554). Insgesamt wurden in USA und Frankreich 34 EC antiretroviral behandelt. Die Autoren stellten dabei fest, dass der Anstieg der CD4 Zellen bei EC mit rund 80 Zellen /Jahr weniger ausfiel als bei den „normalen“ virämischen Patienten ($140/J$, $p < 0.05$).

² Als Kriterium für nicht nachweisbare Viruslast (unter Therapie oder bei EC) galt: Über 12 Monate bei jeder Messung (mind. 3) NIE nachweisbare Viruslast, anschliessend waren „blips“ erlaubt, aber nur wenn mehr als die Hälfte der Messungen nicht nachweisbar blieb.

HIV-Epidemiologie und Prävention

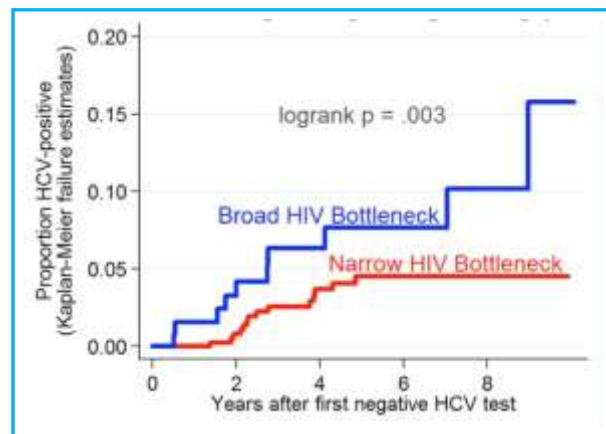
Wird Hepatitis C Sexuell übertragen?

Eigentlich weist alles darauf hin, dass HCV keine sexuell übertragbare Erkrankung ist (s. [frühere Berichte](#) dazu). Natürlich gibt es seltene Einzelfälle einer sexuellen Übertragung. Doch die seit einigen Jahren beobachtete Zunahme der HCV-Infektionen bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) lässt vermuten, dass doch eine Übertragung beim Analverkehr eher möglich scheint.

SHCS-Daten lassen Zusammenhang mit traumatischem Sex vermuten

Roger Kouyos aus Zürich hat eine interessante Hypothese präsentiert (Abstr 675). Er hat in der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie ([SHCS](#)) 671 MSM ausgewählt, von denen wir den HIV-Infektionszeitpunkt wussten und eine Resistenzprüfung innerhalb des ersten Jahres der Infektion hatten. Bei der Analyse dieser frühen HIV Virussequenzen lässt sich sagen, ob ein Patient mit nur einem Virus angesteckt wurde (Regelfall, bezeichnet als „narrow bottleneck“) oder allenfalls 2 oder mehr Viren gleichzeitig übertragen wurden („broad bottleneck“). Kouyos hat nun postuliert, dass die Übertragung von mehr als einem Virus eher auftritt bei traumatischerem Sexualkontakt (wie dies auch schon bei intravenös Drogensüchtigen beobachtet wurde, bei denen die Übertragung direkt durch Blut erfolgt).

Nun konnte Kouyos bei diesen 671 Patienten nachschauen, wie gross das Risiko einer HCV-Serokonversion während der HIV-Infektion ausfiel. Tatsächlich fand sich ein deutlich höheres Risiko einer HCV-Infektion bei Patienten mit „broad bottleneck“ (s. Kaplan-Meier Analyse in nebenstehender Abbildung). Die Autoren interpretieren die Resultate so, dass Patienten mit traumatischeren Sexualpraktiken eher mit zwei und mehr HIV-Viren infiziert werden und gleichzeitig auch ein höheres Risiko für eine sexuelle Übertragung von HCV haben.



Daten aus New York eher widersprüchlich

Im Gegensatz dazu hat Daniel Fierer aus NYC bei acht frisch mit HCV infizierten, HIV-positiven MSM genau das Gegenteil untersucht (Abstr 674): Er hat multiple Sequenzen im HCV-Genom gesucht und in 2 von 8 Fällen mehr als 10 verschiedene Viren gefunden. Er postulierte nun, dass diese Fälle eben durch Nadeltausch und nicht durch Sex übertragen wurden. In einem der zwei Fälle passte die Erklärung auch mit der Angaben des Patienten, im anderen Fall nicht. Die Autoren der US-Studie gehen davon aus, dass HCV bei den 6 Patienten mit nur einem übertragenen HCV-Virus eben doch sexuell übertragen wurde. Sicher ist das Geheimnis um die sexuelle Übertragung von HCV noch nicht restlos geklärt. Insbesondere bleibt unklar, weshalb die sexuelle Übertragung unter MSM praktisch ausschliesslich bei HIV-positiven MSM beobachtet wird.

PrEP : Endlich neue Ansätze !

Im Bereich PrEP gibt es keine neuen Studien beim Menschen. Die Frage, ob die heute in den USA eingesetzte PrEP überhaupt eingesetzt werden sollte, wird sehr kontrovers beurteilt. An vielen Präsentationen melden sich immer wieder Teilnehmer, die sagen, dass doch

hier eine gute Indikation für PrEP bestehen würde. Im Gespräch mit meinen Kollegen aus Chapel Hill um Mike Cohen tönt es sehr viel realistischer. Hier ist man sich eigentlich einig, dass die PrEP eine Massnahme sei, die nicht anwendbar sei, viele praktische Punkte verunmöglichen einen systematischen Einsatz. Kosten, schlechte Akzeptanz und Resistenzpotential seien ein paar genannte Gründe.

Interessant auch in diesem Zusammenhang eine sensitivere Resistenz-Analyse der Partners PrEP study (Abstr 590LB). Die Resistenzrate (>1% resistente Viren) im Truvada-Arm war 20% verglichen mit 3.5% im Placeboarm. Auch wenn die Zahlen noch klein sind, das Problem dürfte bei PrEP Anwendung explodieren. Denn in der Studie wurden Patienten jeden Monat auf HIV getestet. Würde PrEP routinemässig (ohne monatliche HIV-Tests) eingesetzt, dürfte die Resistenzentwicklung bei den Infizierten nach Anwachsen.

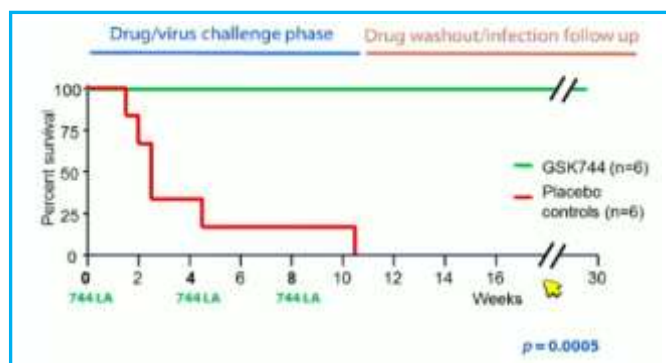
Partners: Es muss nicht immer Truvada sein!

Die finale Analyse der Partners PrEP Studie war ebenfalls interessant (Abstr 43). Ursprünglich hatte die Studie ja einen Placebo-Arm, der dann wegen Überlegenheit der beiden Therapiearme gestoppt wurde (und zur PrEP-Empfehlung mit der Zweierkombination TDF/FTC führte). Doch erst jetzt wurde die finale Analyse der beiden Arme TDF vs. TDF+FTC abgeschlossen. Das Resultat zeigte KEINEN signifikanten Unterschied der beiden Arme. Numerisch war TDF um 33% weniger wirksam, aber statistisch gesehen könnte TDF sogar überlegen sein. Vielleicht ein Grund mehr, dass wir uns die PrEP Sache doch noch einmal überlegen und nicht so überstürzt zu Empfehlungen gelangen, wie dies in den USA der Fall war.

744: Im Tierversuch exzellenter Kandidat

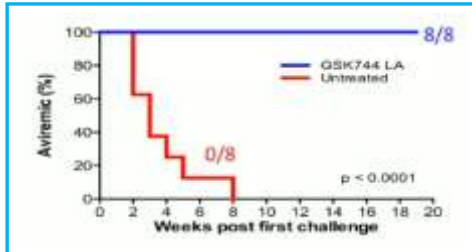
Vielleicht die beste Neuerung im Bereich PrEP waren die tierexperimentellen Daten mit dem long-acting GSK-744. Über diese Substanz, eine Strukturverwandte von Dolutegravir, mit dem vollen Namen GSK-1265744 hatten wir erstmals vom ICAAC 2009 mit Begeisterung auf infekt.ch berichtet. Damals wurden die Monotherapie-Daten mit diesem Integrasehemmer vorgestellt. In unserer Zusammenfassung der AIDS-Konferenz 2012 haben wir bereits die Frage der Prävention mit dieser Substanz angesprochen (s. [Depotspritze – Therapie oder Prävention](#)). Die injizierbare Form von 744 hat den enormen Vorteil, dass sie als Depotspritze einmal pro Monat, vielleicht sogar einmal pro Quartal abgegeben werden kann. Wir hatten berichtet, dass die Firma GSK die Substanz vor allem für den therapeutischen Einsatz forcieren will. Doch unterdessen hat sich Einiges getan und am CROI wurden nun hoch interessante tierexperimentelle Daten vorgestellt.

Gerardo Garcia-Lerma vom CDC hat erste tierexperimentelle Daten zum prophylaktischen Einsatz der Substanz vorgestellt (Abstr 40LB). Die Substanz wurde im Makakken-SHIV-Modell untersucht. Pharmakokinetische Daten zeigen, dass die Substanz bei Affen monatlich gespritzt werden muss, um minimale Konzentrationen zu gewährleisten, die beim Menschen möglicherweise sogar in 3-monatlichen Spritzen zu erreichen sind. In diesem Zusammenhang wichtig wird die Protein-korrigierte IC₉₀ (PCIC₉₀), die Konzentration im Blut, die 90% der Infektionen in der Kultur verhindern kann. Um genügend wirksam zu sein, genügt – so die Resultate der Tierversuche – eine Konzentration über > 3x PCIC₉₀. Diese Konzentration wird bei monatlicher Anwendung problemlos erreicht (ca. 4-5x PCIC₉₀) und hält noch 8 Wochen nach der letzten Dosis an. In diesem Experiment wurden weibliche Makakken vaginal 2x pro Woche mit



SHIV exponiert. Alle Kontrolltiere wurden nach wenigen Expositionen (rot in der Abbildung) infiziert. Keines der mit GSK-744 behandelten Tiere wurde infiziert (grüne Linie). Die Behandlung wurde mit 4-wöchentlichen Injektionen mit GSK-744 durchgeführt in einer Dosierung, die Plasmakonzentrationen erreicht, die auch beim Menschen erreichbar werden.

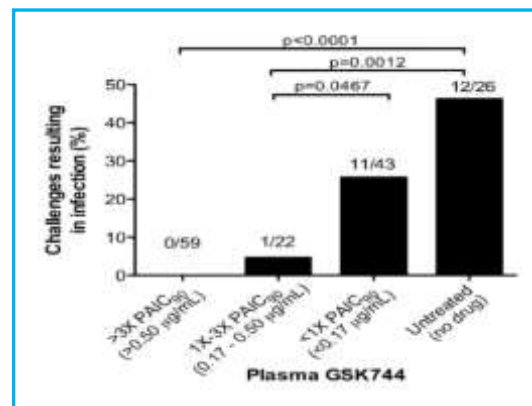
PrEP-Spritze schützt auch vor rektaler Infektion



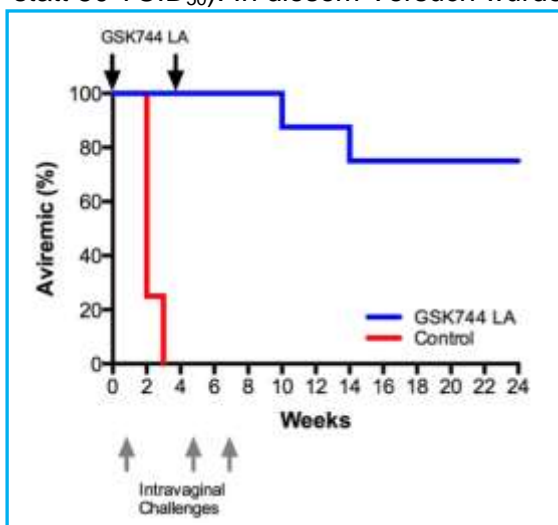
Bereits vor einem Jahr hatten wir vom CROI bereits über die gute Wirksamkeit von GSK744 vor rektaler Infektion bei Makakken berichtet ([Dreimonatsspritze...](#)). Die Abbildung links zeigt die eindrücklichen Resultate der Präsentation vom CROI 2013. In der jetzt vorgestellten Arbeit ging es um die Bestimmung der Plasmakonzentration welche not-

wendig ist für einen Schutz vor Infektion bei rektaler Exposition im Tierversuch. Zu diesem Zweck wurden die Tiere nur einmal mit 744 behandelt und danach einmal pro Woche rektal exponiert.

Die erste Infektion bei einem Tier erfolgte 8 Wochen nach der intramuskulären 744 Gabe. Nun konnte die Konzentration ermittelt werden, unter welcher es dann zur Infektion der exponierten Tiere kam. Wie in der nebenstehenden Abbildung gezeigt, scheint eine Plasmakonzentration, die >3x höher ist als die PAIC₉₀ Konzentration ist.



Die Autoren gingen noch etwas weiter und haben im Tierversuch den Schutz vor hochdosierter vaginaler Exposition mit GSK-744 untersucht (Abstr. 941LB). In dieser (nicht „physiologischen“) Exposition wurden alle Kontrolltiere nach einer einzigen Exposition angesteckt. Diese Dosis enthält 6x so viel infektiöses Virus als in der optimierten low-dose Exposition. 300 statt 50 TCID₅₀). In diesem Versuch wurden 6 von 8 Affen vollständig geschützt. Allerdings



erfolgte die letzte Virusexposition (die 100% der Kontrolltiere innert 2 Wochen infizierte) nach der dritten Exposition, die bereits 3 Wochen nach der schützenden 744 Injektion verabreicht wurde (s. Abbildung links).

Diese Resultate sind in mancher Hinsicht sehr vielversprechend. HIV kann sich nur verbreiten, weil Menschen Schwierigkeiten mit Verhaltensänderungen haben. Sowohl die Benutzung von Kondomen wie auch die tägliche Einnahme einer PrEP werden nur von rund 45% der Anwender konsequent durchgeführt. Die einmal monatliche (oder ev. 3-monatliche) Injektion könnte – wenn sie gut toleriert wird – viele Adherenceprobleme lösen. Doch es bleibt immer

noch die Frage des Preises. Um einen durchschlagenden Erfolg zu haben, muss eine PrEP auch bezahlbar sein. Noch wissen wir gar nichts über Preisvorstellungen der Herstellerfirma. Und wenn es dabei bleibt, dass die Substanz auch für die Therapie entwickelt wird, so kom-

men wir auch in die unangenehme Konkurrenzsituation, dass eine Substanz für Therapie und Prävention nicht zu unterschiedlichen Preisen abgegeben werden kann. Und wir werden auch sehr gut auf die Resistenzentwicklung achten müssen, bei der Therapie aber auch beim präventiven Einsatz der Substanz.

„PARTNERS“-Study: Swiss Statement erneut bestätigt

Es sind jetzt genau 6 Jahre, seit die damalige Eidgenössische Kommission für AIDS-Fragen mit dem sog. „Swiss Statement“ für Unruhe sorgte. Wir hatten damals – basierend auf der fehlenden Beobachtung von HIV Übertragungen bei HIV-serodifferenten Paaren gesagt, dass man über dieses offensichtliche Fehlen eines Transmissionsrisikos endlich auch mit Patienten sprechen muss.

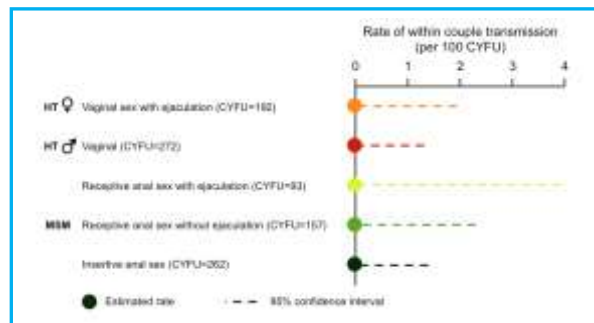
Unterdessen wurde die HPTN 052 Studie (Cohen et al, NEJM 2011) publiziert, und dennoch pflegen die Ärzte in fast allen Ländern, Personen in dieser Situation vom Sex ohne Kondom abzuraten.

Natürlich wird diese Empfehlung von vielen nicht beachtet. So wurde es auch möglich, im Rahmen einer Europäischen, von Andrew Philips initiierten Studie die Frage der Transmission unter Paaren zu untersuchen, bei welchen einer der Partner HIV-positiv war, aber unter einer gut wirksamen Therapie stand (HIV-RNA < 200 kop/ml). Aus der Schweiz waren über 100 Paare aus 5 Zentren beteiligt. Insgesamt war ein guter Drittel der Paare MSM.

Am CROI konnten wir eine nach 1000 Patientenjahren geplante Interimanalyse vorstellen. Dabei ging es in erster Linie darum zu verhindern, dass die Studie weiterläuft während bereits laufend sexuelle Übertragungen auf die Partner beobachtet werden. Denn das ganze ist etwas tricky: Tatsächlich kam es bei den 6-monatlichen HIV-Testungen der seronegativen Partner hin und wieder zu einer HIV-Infektion. Doch in der Studie wurden auch – verblindet – die Virusstämme der beiden Partner verglichen.

Das Resultat ist relativ einfach: Es fand sich in keiner der untersuchten Serokonversionen eine sogenannte „linked transmission“, eine Infektion vom behandelten Partner. Damit ist nun aber erneut gezeigt, dass die Transmissionsrate von einem HIV-positiven, gut behandelten Partner rechnerisch „Null“ ist. Doch das Problem mit einem Ereignis, das nie auftritt ist, dass wir nicht wissen, ob es nicht doch noch morgen mal auftreten könnte. Mit anderen Worten: Je mehr wir die gleiche Beobachtung machen (keine Übertragung) desto sicherer sind wir, dass tatsächlich kein Risiko vorhanden ist. Aber ein Null-Risiko lässt sich nie beweisen. Statistisch versucht man diesem Problem mit der Sicherheits-Marge, dem 95% Konfidenzintervall zu begegnen. Man kann aussagen, wie gross das Risiko hätte sein müssen, damit wir es mit dieser Studie und der Anzahl geprüfter Partner wirklich hätten als Risiko erkennen müssen.

Wenn man nun den oberen Wert des 95%-Vertrauensintervalls berechnet, so gibt sich selbst in dieser Studie mit Null Übertragungen immer noch ein kleines mögliches Risiko. Die Studie war sehr konservativ und hat das Vertrauensrisiko für jede einzelne Art des Sexualkontaktes berechnet. Damit waren – weil weniger Einzelbeobachtungen – die Intervalle etwas höher. In der nebenstehenden Abbildung sind die Null-Risiken für die einzelnen Sexualkontakte mit Vertrauensintervallen angegeben. Da nur etwa ein Drittel der eingeschlossenen Partner MSM waren, ist gerade für den Analverkehr unter MSM das Vertrauensintervall noch relativ gross. Dies ist der Grund, weshalb die Studie noch bei MSM fortgesetzt wird. Die erste Phase der Auswertung (mit Heterosexuellen Paaren) wird Ende März abgeschlossen.

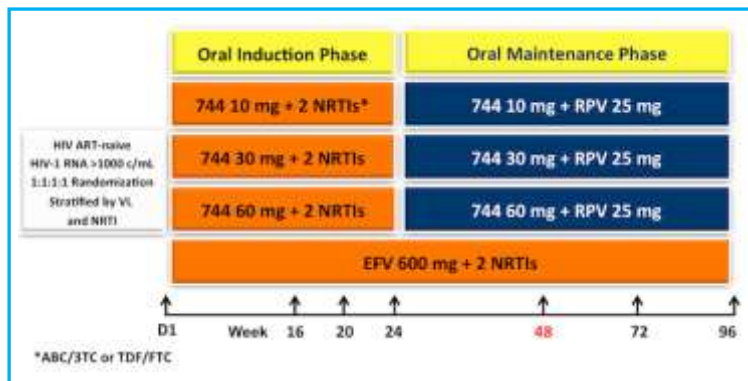


Neue Erkenntnisse zu alten und neuen HIV Medikamenten

Über die am CROI vorgestellten HIV-Therapeutika wurde schon sehr viel im Internet berichtet. Ich möchte an dieser Stelle nur zwei Studien ausführlicher zusammenfassen:

LATTE – die Milch ist aufgewärmt

Wir haben im PrEP Teil bereits über den neuen long-acting Integrasehemmer GSK-744 gesprochen. Die Substanz kann aber auch in einer oralen Form verfügbar gemacht werden. Wir hatten bereits die Prüfung einer neuen Erhaltungsstrategie 2012 im [Bericht](#) vom AIDS-Kongress angekündigt. Die Idee ist, dass die HIV-Infektion mit einer Zweierkombination von zwei langwirksamen Substanzen, konkret 744 und Rilpivirin, behandelt werden könnte.



Die LATTE Studie war eine Vorbereitung dieser Strategie mit oral verfügbaren Medikamenten (Abstr 91LB). Die Grundlage für diese Strategie ist die Erkenntnis, dass es zur Suppression bei einer (hohen) Viruslast eine viel potentere Medikamentenkombination braucht. Das haben wir ja auch von den Monotherapien gelernt. Deshalb wurde bei der 2b-Dosisfindungsstudie nun eine

Induktion mit einer Dreierkombination (744+2Nuke) durchgeführt und dann nach 24 Wochen in eine Simplifizierung (744+Rilpivirin, RPV) überführt. GSK-744 wurde in drei Dosisarmen (10, 30, 60mg, je n=60) mit einer Standardtherapie (Efavirenz) verglichen.

Die drei untersuchten Dosisarme habe genau gleich abgeschnitten und waren in der „snapshot-Analyse“ insgesamt etwas besser als Efavirenz (Suppressionsrate <50kp/ml von 87% vs. 74% nach 24 und 82% vs. 71% nach 96 Wochen).

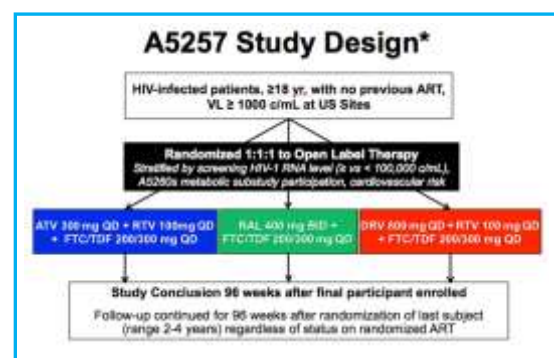
Die Behandlung wurde allgemein sehr gut ertragen und es kam nur zu je 2 Behandlungsbrüchen wegen Nebenwirkungen. Zwei Patienten im Efavirenz-Arm (neurologisch), 2 im 60mg Arm (Transaminasen). Ein Patient im 10mg 744 Arm entwickelte bei tiefen Plasmaspiegeln eine Resistenz. Deswegen wurde die 30mg Dosis für die weitere Entwicklung gewählt.

Das Prinzip mit den zwei Substanzen scheint zu funktionieren. Die Kombinationstherapie mit den zwei langwirksamen Substanzen (744-LA und RPV-LA) ist in Vorbereitung („LATTE-3“). Wir dürfen gespannt sein.

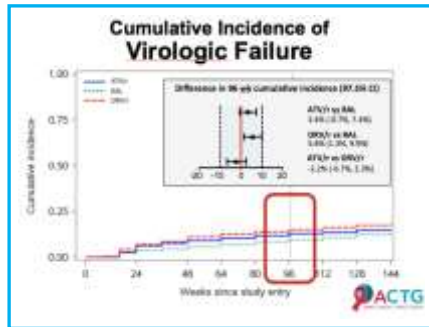
Not all drugs are created equal

Die ACTG hat mit der A5257 Studie ein ambitioniertes Projekt durchgeführt, das allerdings auch wieder einige Fragen offen lässt. In dieser offenen, randomisierten Studie wurden drei etablierte Erstbehandlungen miteinander verglichen.

Das offene Design liess zu, dass Patienten von einem Medikament auch auf ein anderes wechseln konnten. Dies ist bereits ein heikler Punkt, denn viele Patienten haben bereits aus Gesprächen mit anderen Betroffenen oder mit ihrem Arzt eine persönliche Präferenz. Damit ist es



nicht auszuschließen, dass jemand – um auf ein Medikament seiner Wahl zu wechseln, einfach Nebenwirkungen angeben konnte, z.B. Blähungen, Durchfall...



Verglichen wurden zwei boosted Proteasehemmer und Raltegravir, alle drei je kombiniert mit FTC/TDF (siehe Abbildung).

Zunächst das Wichtigste, das virologische Versagen: In diesem Punkt waren alle Substanzen absolut vergleichbar, wie die nebenstehende Abbildung zeigt. Die Unterschiede liegen woanders:

Im ATV-Arm gab es relativ viele Therapieabbrüche wegen erhöhtem Bilirubin, sodass das sog. „tolerability-failure“ bei Atazanavir signifikant schlechter abschnitt als bei den beiden anderen Substanzen. Da auch ungewöhnlich viele

Patienten im ATV-Arm die Therapie wegen Abdominalbeschwerden abbrachen, liegt der Verdacht nahe, dass die „tolerability failures“ eher etwas mit Präferenz als mit Qualität zu tun haben. Dies zeigt einmal mehr, dass subjektive Endpunkte gefährlich sind, wenn keine saubere Verblindung der Behandlungsarme gewährleistet ist.

Der zweite Unterschied betrifft die Resistenzbildung: Im Raltegravir-Arm gab es etwas mehr Resistenzen (3% vs. 1.5 oder <1%), was einmal mehr zeigt, dass die boosted Protease-Hemmer einfach in Bezug auf genetische Barriere immer noch für die Induktionstherapie überlegen sind.

Bilirubinerhöhung könnte man vermeiden!

Eigentlich schade, dass in dieser Studie nicht gleich noch der in der Routine längst fällige genetische Test eingeführt wurde. Denn wir wissen schon seit Jahren, dass wir die Bilirubin-Reaktion auf ATV mit einem genetischen Test voraussagen können. Am CROI hat das Team von Amalio Telenti eine interessante Arbeit aus der SHCS vorgestellt (Abstr 505). Mit einem neu entwickelten genetischen Array können in einer einzigen Untersuchung eine grosse Zahl genetische Polymorphismen bestimmt werden. Damit können bekannte Zusammenhänge mit Nebenwirkungen, Lipidprobleme und prognostische Marker erfasst werden.

Bei allen neuen Therapien im Rahmen der SHCS wurde nun bei Therapiebeginn eine solche Untersuchung durchgeführt. Das Resultat stand aber erst später zur Verfügung. Nach 4 Wochen Therapie wurden Medispiegel abgenommen und weitere Toxizitätsdaten gesammelt. Es zeigte sich dann, dass die Efavirenz Überdosierung aber auch die Bili-Erhöhung mit dem genetischen Test hätte vorausgesagt werden können. Schade, dass wir diesen Test nicht schon längst in der Routine verwenden.

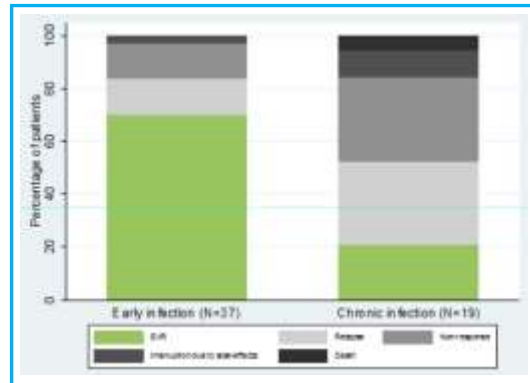
Hepatitis und HIV

Es ist eine spannende Phase der Umwälzung im Bereich der Behandlungsmöglichkeiten der Hepatitis C. Der Schwerpunkt HCV war deutlich, an diesem CROI. Auch ohne die direkte Präsenz der Industrie spiegeln sich im Programm schon auch die Interessen der Pharmamultis, aber auch der Patienten. Zentral waren hier die Präsentationen zur Interferon-freien HCV Therapie bei HIV-Koinfektion. Aber auch die Frage, ob wir HCV früher entdecken sollten und wann der richtige Zeitpunkt für die Therapie sei, sind nicht nur für Patienten relevant, sie werden auch von der Industrie mit gutem Grund vorangetrieben.

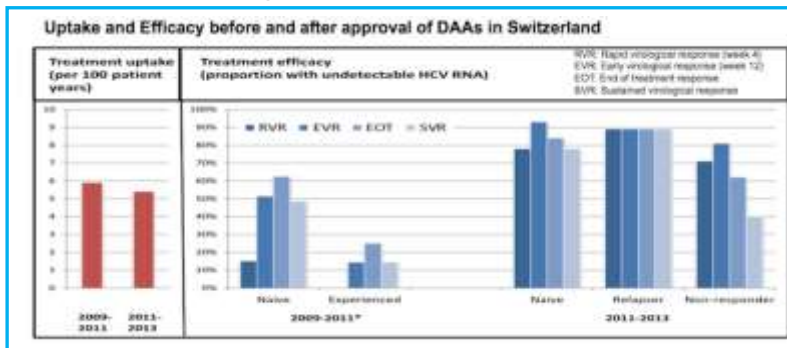
Gute Therapiemöglichkeiten – schlecht genutzt

Gilles Wandeler und Andri Rauch aus Bern haben im Rahmen der SHCS untersucht, wie der Einsatz der neuen HCV Therapien mit Proteasehemmern aufgenommen wurde (Abstr. 688). Dabei zeigte sich, dass die neuen HCV-Therapien für Genotyp 1 tatsächlich gute Resultate zeigen, doch dass wir nur gerade 11% der Patienten, die für eine Therapie in Frage kom-

men, behandelt haben (rote Balken, links). Deutlich auch die massive Verbesserung der Therapieresultate (blau) in der jüngeren Zeit (rechts) seit die neuen HCV-Proteasehemmer verfügbar sind. Etwa die Hälfte (510) aller HCV-virämischen Patienten in der SHCS haben eine Infektion mit GT1. Vermutlich haben es viele von uns – und auch Patienten selbst – vorgezogen, angesichts der Aussicht auf Interferonfreie Therapien noch zuzuwarten.



Vom gleichen Team wurden auch die Fälle von frischen HCV-Infektion in der SHCS aufgearbeitet (Abstr. 643). In den letzten 10 Jahren gab es einen dramatischen Anstieg von HCV-Infektionen bei HIV-positiven Männern, die Sex mit Männern haben (MSM). In dieser Arbeit



wurde auch wieder gezeigt, dass die Therapieresultate deutlich besser sind (s. Abb.), wenn eine HCV-Therapie in einem frühen Krankheitsstadium durchgeführt werden. Aber auch in dieser Untersuchung war die Behandlungsrate tief. MSM neigten eher dazu, sich behandeln zu lassen.

Interferonfreie Therapien

Die Perle kann nicht warten

Noch vor der eigentlichen Präsentation, hat jemand offensichtlich das Embargo gebrochen und die Daten der PEARL-III-Studie öffentlich gemacht. PEARL III der Firma AbbVie hätte als Latebreaker erst am Dienstag gezeigt werden sollen (Abstr. 29LB). Es geht um die Behandlung von HCV-infizierten Patienten mit GT-1b ohne Leberzirrhose mit einer koformulierten HCV-Protease-

Kombination. Allerdings wurden nur HIV-negative Patienten eingeschlossen. Gerade erst wurde die Phase 2b Studie (AVIATOR) mit 570 Patienten im NEJM publiziert ([Kowdley, NEJM Jan 2014](#)).

Bei PEARL-III wurden ebenfalls zuvor unbehandelte Patienten ohne Zirrhose mit GT-1b eingeschlossen. Die Behandlungsdauer war 12 Wochen. Verglichen wurde die Ritonavir-geboostete AbbVie-Dreierkombination³ von ABT-450/r/ABT-267 plus ABT-333 mit oder ohne zusätzlichem Ribavirin.

Die Resultate dieser Interferon-freien Behandlung (Tabelle) sind zweifelsfrei phänomenal. Wenn von über 200 Patienten in einer Behandlung nur einer das Behandlungsziel (Virusfrei

	Arm A (3D+RBV) N=210	Arm B (3D) N=209
Male, n (%)	106 (50.5)	86 (41.1)
White race, n (%)	198 (94.3)	196 (94.2)
Age, mean (SD)	48.4 (11.9)	49.2 (12.0)
IL28B CC, n (%)	44 (21.0)	44 (21.1)
Baseline HCV RNA, log ₁₀ IU/mL, mean (SD)	6.29 (0.77)	6.33 (0.67)
SVR ₁₂ , n (%)	209 (99.5)	207 (99.0)
On-treatment virologic failure	1 (0.5)	0
Relapse by post-treatment Week 12	0	0
Missing SVR ₁₂ data	0	2 (1.0)

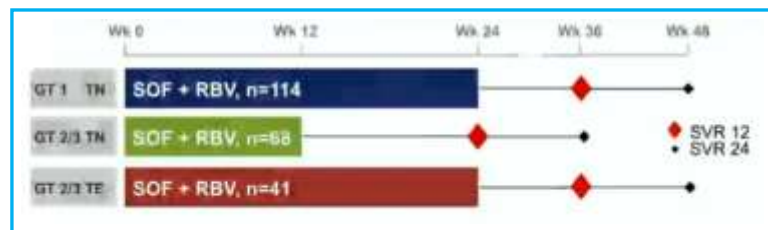
³ ABT-450: 150mg, qd, Protease-Hemmer, Genotyp-1, r: Ritonavir-geboosted (100mg)
ABT-267: 25mg, qd, NS5A-Hemmer, ko-formuliert mit ABT-450/r (Enanta®)
ABT-333: 250mg non-nukleosid Polymerase-Hemmer

12 Wochen nach Behandlungsende, SVR-12) nicht erreicht, dann ist diese 99.5% Erfolgsrate einfach nur glänzend. Das Ganze dann auch mit einer hervorragenden Verträglichkeit. Im Vordergrund war noch Anämie bei den Mit Ribavirin behandelten Patienten, doch wie es scheint, können wir auf den Einsatz von Ribavirin auch gleich verzichten. Jetzt können wir nur noch hoffen, dass wir diese Medikamente dann auch bezahlen können.

Sofosbuvir: Das Glück kommt nicht alleine

Angesichts des zu befürchteten Kostenschubs sind wir froh, dass es etwas Wettbewerb unter den Firmen gibt. So hat auch die Firma Gilead mit der PHOTON-1 Studie ähnlich erfolgreiche Resultate zu vermelden (Abstr 26). Im Gegensatz zur PEARL-III Studie wurden hier

aber nur HIV-positive Patienten mit Sofosbuvir und Ribavirin behandelt. Die Behandlungsdauer war abhängig vom Genotyp und Vorbehandlung (s. Abb.; TN=treatment naive). Die FDA hat Sofosbuvir⁴ bereits zur Behandlung zugelassen. In dieser Studie konnten auch Zirrhosepatienten mitmachen und es gab keine Vergleichsgruppen.



Die Resultate müssen nach Genotyp beurteilt werden: Für GT-1 (n=114) zeigte sich eine SVR-12 Rate von 76%. 96% hatten nach 4 Wochen und 100% nach 12 Wochen kein Virus nachweisbar. Bei einem Patienten fand sich 24 Wochen nach Therapie wieder HCV-RNA, doch es handelte sich um eine HCV-Reinfektion. Ein neues Problem, wenn es uns nicht gelingt, auch eine Verhaltensänderung bei unseren Patienten zu erwirken.

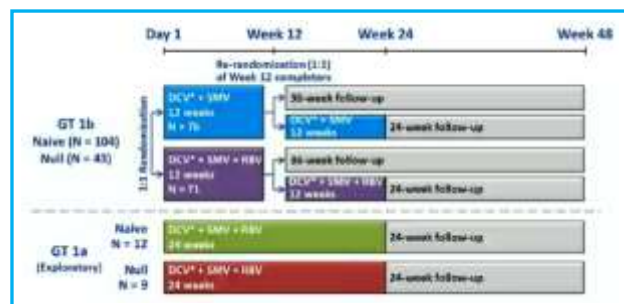
Bei den GT-2 Patienten (n=26) fand sich ein Therapieerfolg (SVR-12) in 88% der Patienten, das Resultat war ebenso gut bei vorbehandelten (92%, n=24). Etwas schlechter (wie schon bei HIV-neg. bekannt) war das Resultat bei bisher nie Behandelten mit GT-3 (n=42) mit 67% Heilungsrate.

Die echten virologischen Versagen (Relaps) gab es eigentlich nur beim GT-3. Schwere Nebenwirkungen gab es in rund 3-5% der Behandelten.

Daclatasvir: Da klatschen wir – aber ist es eine andere Liga?

Wieder ein randomisierter Ansatz wählte das LEAGE-1 Studienteam mit der Kombinationsbehandlung von Daclatasvir⁵ und Simeprevir⁶. Die Patienten wurden randomisiert zusätzlich mit oder ohne +/- Ribavirin behandelt (Abstr 28LB).

Daclatasvir zeigte bei HIV-negativen Patienten mit GT 1-3 in Kombination mit Sofosbuvir bereits hervorragende Heilungsraten um 95% (Sulkovsky et al, NEJM 2014). In dieser Phase 2b Studie wurden nur Patienten mit GT 1a oder 1b behandelt. Das Design ist in der Abbildung dargestellt. Speziell an dieser Studie wurde Daclatasvir mit einer halben Dosis (30mg, bisher jeweils 60mg) eingesetzt, aufgrund einer Interaktion mit Simeprevir. Allerdings zeigte sich dann, dass die Interaktion überschätzt wurde.

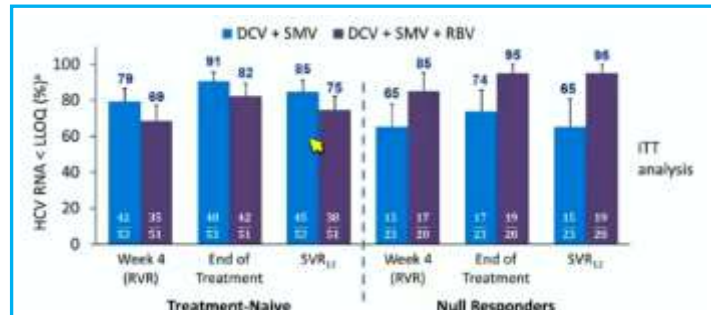


⁴ Sofosbuvir: 400mg qd, HCV-spezifischer (Nukleotid-) Polymerase-Hemmer, GT 1-6

⁵ Daclatasvir: 30mg (!) qd, NS5A-Hemmer, kaum Arzneimittel-Wechselwirkungen, gut toleriert in > 5000 Pat.

⁶ Simeprevir: 150mg qd, NS3/A4-Protease-Hemmer, in vitro GT 1,2, 4-6, Studien: GT1. Wenig NW in >3500 Pat

In dieser vergleichsweise noch kleinen Studie zeigte sich bei den bisher nicht vorbehandelten Patienten eine gute Heilungsrate (SVR-12) um 90%, wobei die Wirkung mit Ribavirin kaum besser war. Ganz anders jedoch das Bild (rechts) bei den mit Interferon vorbehandelten Patienten mit „Null-Response“. Hier schien die zusätzliche Gabe von Ribavirin (violett) die Wirkung noch zu verstärken. Auch hier wieder: verglichen mit der Interferon-Behandlung eine recht gut tolerierte, zeitlich limitierte Behandlung. Auch wenn die Behandlungszahlen noch klein sind, so dürfen wir doch vermuten, dass mit dieser Kombination eine weitere effiziente Therapieoption zur Verfügung stehen wird.



Und noch eine HCV-Studie bei HIV-negativen am CROI: BMS-325 et al.

Und auch die von BMS finanzierte Studie mit ihrem neuen Non-Nukleosid 5NSB Hemmer BMS-791325⁷ kombiniert mit Asunaprevir⁸ und Daclatasvir hat erst HIV-negative Patienten eingeschlossen. Die Kombinationen müssen wegen Interaktionen sorgfältig gegeneinander abgestimmt werden. In dieser offenen Phase 2b Studie wurden alle Patienten 12 Wochen mit den drei Substanzen behandelt, BMS-325 randomisiert dosiert mit 75 oder 150mg bid. 10% der Patienten hatten eine Zirrhose (stratifiziert, wie auch für GT 1a oder 1b). Auch in dieser Studie zeigte sich eine SVR-12 von über 90% und die beiden Dosierungsgruppen schienen sich nicht zu unterscheiden. Eine schlechtere Heilungsrate fand sich bei Zirrhotikern, möglicherweise wegen hepatischen Nebenwirkungen. Sicher auch hier ein interessante neue Kombinationsbehandlung, doch längerfristig – insbesondere bei HIV-Koinfizierten Patienten dürften dann die komplexen Interaktionen sein und die Tatsache, dass Asunaprevir und BMS-325 zweimal täglich eingenommen werden müssen.

Hat Interferon ausgedient?

Angesichts dieser Erfolge mit den interferon-freien HCV-Therapien muss man sich fragen, ob es noch einen Platz für Interferon-basierte Kombinationen gibt. Und doch, es gibt sie noch, die Hardliner: Douglas Dieterich aus New York hat gleich zwei Interferon-basierte Studien vorgestellt:

STARTVerso4 – Eher ein Fehlstart

Die Firma Boehringer Ingelheim hatte sich bessere Resultate dieser Studie mit Faldeprevir⁹ plus PegRiba gewünscht. In dieser Phase III Studie wurden noch zwei Dosierungen von Faldaprevir (120mg vs. 240mg, je nach HIV-Therapie) in Kombination mit Peg-Interferon und Ribavirin verglichen. Die Behandlungsdauer wurde abhängig vom Therapieansprechen auf 12, 24 oder 48 Wochen limitiert, wobei die Therapieverlängerungen immer wieder randomisiert untersucht wurden.

Doch verglichen mit all den anderen Therapien, die heute vorgestellt wurden, hat diese Kombination mit Interferon lediglich eine Heilungsrate (SVR-12) von rund 72% gezeigt bei Genotyp 1. Da einige Patienten sogar noch 48 Wochen mit Interferon behandelt werden

⁷ BMS-791325: 75 od. 150mg bid, NS3/A4-Protease-Hemmer, GT 1, 3-6; gut toleriert in > 500 Pat.

⁸ Asunaprevir: 100mg bid, NS3-Protease Hemmer, GT 1, 4-6. Bisher studiert in 2000 Pat.

⁹ Faldaprevir: NS3/4A Protease-Hemmer, Dosierte mit 240mg oder 120mg je nach Interaktionen

mussten, scheint mir diese Behandlungsoption keine Chance zu haben.

Für Boehringer ein harter Start. Denn vor wenigen Wochen musste Boehringer Ingelheim [mitteilen](#), dass die Firma die Weiterentwicklung des anderen HCV-Medikamentes Deleobuvir stoppen muss (hätte man es Delete-ovir nennen sollen?). So muss sich die Firma wohl einen anderen Partner für Faldaprevir suchen. Keine einfache Aufgabe bei dieser Konkurrenz.

Simeprevir – same same but different!

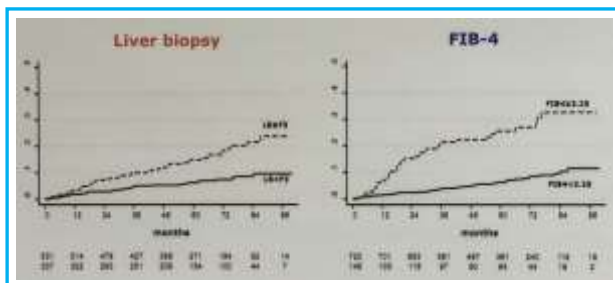
Nicht viel besser erging es der zweiten am CROI präsentierten Kombination mit Ribavirin und Interferon (Abstr 24). Wenn am gleichen Kongress gut verträgliche Interferon-Therapien von 12 Wochen Dauer vorgestellt werden, so ist das Interesse für eine Interferon-basierte Therapie gering. Ich kann mir auch nicht vorstellen, dass wir die Kosten der HCV-Behandlung auf ein vernünftiges Ziel senken können, solange das in der Herstellung aufwändige Interferon im Spiel ist. Und dennoch: Vielleicht werden wir für wenige Situationen noch auf Interferon angewiesen bleiben. Die hier präsentierten Daten mit Simeprevir der Firma Janssen zeigten jedenfalls mit einer durchschnittlichen Heilungsrate (SVR-12) von 74% bei GT-1 verglichen mit früheren Studien gute, doch angesichts der heutigen Erwartungen, mässige Resultate. Interessant, dass die Vorbehandlung oder der Fibrosegrad keinen grossen Einfluss auf das Therapieresultat hatten.

Anders als bei der o.g. Faladprevir-Studie erhielten hier alle Patienten nur 12 Wochen Simeprevir. Peg/Riba wurde für 24 oder 48 Wochen (früheres Versagen oder Zirrhose) eingesetzt

Managementfragen

Hepatitis C: Braucht es eine Leberbiopsie

Ein Team aus Madrid (Esteban et al, Abstr 640) hat eine sehr schöne Analyse zum Aussagewert des Fib4 Leberfibrose-Score gemacht. In der GESIDA Kohorte wurde bei gut 900



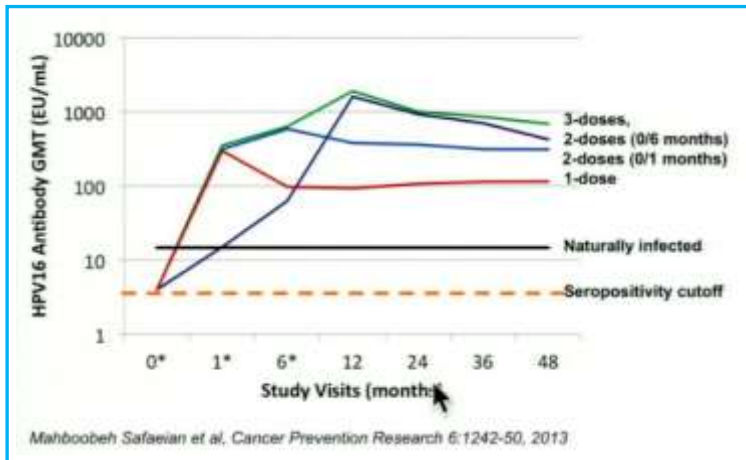
Patienten beim Einschluss eine Leberbiopsie und ein Fib4-Score erfasst. Zwei Endpunkte wurden definiert: Hepatische Dekompensation oder hepatozelluläres Karzinom und Tod (aus irgend einer Ursache). Der Fib4 Score war insgesamt und in allen untersuchten Subpopulationen der Leberbiopsie (Metavir-Score) überlegen. In der nebenstehenden Kaplan Meier Analyse zeigt sich die bessere Diskriminierung

(für Tod oder Leberprogression) mit Fib4-Score. Die Autoren haben auch eine korrekte ROC-Analyse gemacht und die deutliche Überlegenheit von Fib4 überzeugend gezeigt und auch die Likelihood ratios ausgerechnet.

Interessant auch, dass der Unterschied bestehen bleibt für Patienten, die keine Heilung unter Therapie (SVR) hatten.

HPV Impfung – Spareffekt möglich ?

Kein eigentliches HIV Thema, aber doch sehr wichtig. In der Plenary (P19) am ersten Morgen hat Douglas Lowy seiner Übersicht zur HPV Impfung drei interessante Themen angesprochen. Zum ersten hat er in seiner epidemiologischen Übersicht erwähnt, dass HPV auch Männer betrifft und Männer auch durchaus bei der Übertragung on HPV eine wesentliche Rolle spielen.



Interessanter aber die Aussichten zur weiteren Entwicklung von HPV Impfstoffen. So hat Merck jetzt sehr viel Energie darin investiert, seinen Impfstoff noch mit 5 weiteren onkogenen HPV Typen zu ergänzen. Jetzt wurde der Nonavalente Impfstoff gegen den bisherigen quadrivalenten Standard (Gardasil®) verglichen. In der soeben abgeschlossenen Analyse zeigte sich eine 96% Wirksamkeit gegenüber den neuen HPV-Typen (1 Fall mit CIN2+ vs. 27 Fälle unter Gardasil®).

Bei je ca. 7000 Geimpften). Die FDA habe vor wenigen Tagen das Dossier akzeptiert und man darf gespannt sein, ob nun bald ein neuer Impfstoff eingeführt wird (mehr dazu auf der Seite von www.vaccineorb.com).

Aufgehört habe ich aber bei der Ankündigung, dass wir möglicherweise sehr viel Geld mit weniger Impfungen sparen könnten. Lowy, der selbst zu den Erfindern des HPV-Impfstoffes gehört, hat gezeigt, wie hoch immunogen der Impfstoff sei. Neuere Analysen würden zeigen, dass selbst eine einzige Impfung (statt wie empfohlen drei) einen lange anhaltenden Impfschutz vermittelt. Aus der nebenstehenden Abbildung ist ersichtlich, dass der Antikörpertiter nach einer Impfung nicht wesentlich tiefer ist als nach drei Impfungen, und dann die Wirkung lange hält (Saeedian et al, 2013). Allerdings ist diese hohe Wirksamkeit bisher erst für Cervarix® gezeigt, doch das Sparpotential wäre immens!

Und zu guter Letzt: Knochen nicht vergessen !

Tenofovir bei Neugeborenen

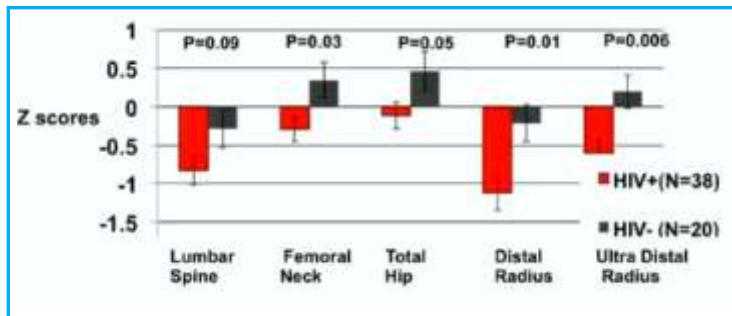
Heute kommen bei uns dank konsequenter Therapie von schwangeren HIV-positiven Frauen praktisch keine Kinder mit HIV zur Welt. Doch tragen sie von den Medikamenten einen Schaden davon? Da viele Frauen mit Tenofovir behandelt werden, ist die Sorge um die Knochenentwicklung relevant. Es sind noch keine zwei Jahre her, da hatten wir aufgrund einer Publikation im AIDS eher entwarnt (s. [Bericht](#)). Und auch vom letzten CROI konnten wir aus der französischen Neonatologie-studie wenig Probleme für die Kinder erkennen ([Bericht](#)). Doch was bisher noch niemand gemacht hat, hat nun eine amerikanische Multizenterstudie bei insgesamt 143 HIV-negativen Termingeburten von HIV-positiven Frauen gemacht. Alle Neugeborenen wurden mit DEXA untersucht, etwas was bisher noch nie durchgeführt wurde. Es zeigte sich, dass bei den 74 Kindern von Müttern, die mit Tenofovir behandelt wurden, die Knochendichte um einen Achtel geringer war als bei den 69 Kindern ohne TDF-Exposition (64g vs. 56g). Auch nach Korrektur für Zentrum, Kindsfaktoren und mütterlicher Faktoren¹⁰ fand sich ein hochsignifikanter Unterschied in der Knochendichte von 6.4 gramm.

Schlechte Aussicht: Knochenschwund bei Jugendlichen

Diese Daten müssen wir wohl noch erst verdauen. Was dieser Unterschied bedeutet, ist wohl erst im späteren Leben zu sehen. Und es gibt auch kaum Studien, welche diese Kinder über 10 bis 30 Jahre beobachten. Eine weitere Hiobsbotschaft in Bezug auf den Knochen

¹⁰ Proteasehemmertherapie, Alter, Nikotinkonsum, Schwangerschaftswoche, Alter zum Zeitpunkt des DEXA, Rasse, Körperlänge, Studienort

gab es auch noch von der Columbia University aus New York (Abstr 132). Die Autoren haben 45 junge HIV-positive Männer untersucht. Dabei wurden drei Gruppen à 15 Männer



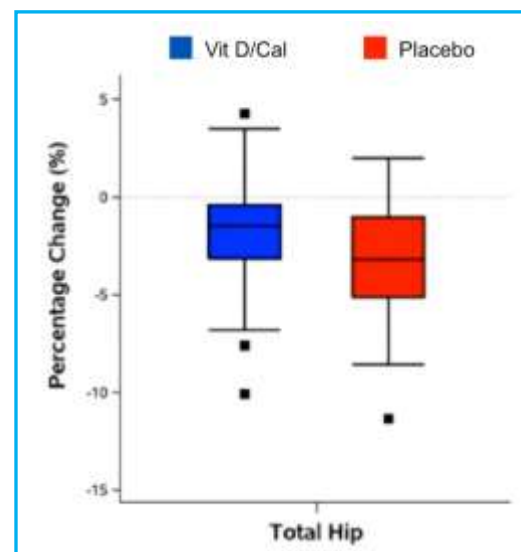
ausgewählt: HIV-negative, HIV-positive, vertikal infizierte und HIV-positive, die in der Adoleszenz infiziert wurden. Die Autoren gehen davon aus, dass bei der HIV-Infektion nicht nur der Knochenabbau durch Osteoklastenaktivierung beschleunigt ist. Aufgrund von in-vitro Experimenten¹¹ vermuten sie, dass auch der Kno-

chenneubau bei jungen Menschen durch die HIV-Infektion gehemmt wird. Die Daten sind eher erschreckend: Diese jungen HIV-pos. Männer hatten mit allen gemessenen Parametern ein deutlich schlechteres Bild (s. Abb.). Besonders beachtenswert ist jedoch, dass die Osteoblasten-Vorstufen bei HIV-positiven massiv reduziert waren, besonders ausgeprägt bei den vertikal infizierten.

Diese für uns meist unsichtbaren Folgen für den Knochen dürften uns noch länger beschäftigen!

Vitamin D: Eine sehr preiswerte Intervention!

Doch ich möchte den Bericht nicht so negativ schliessen. Denn es gibt auch positive Rückmeldungen. Denn eine hochspannende ACTG-Studie (A5280) hat eine einfache Intervention, die Vitamin-D Substitution untersucht (Abstr. 133). In dieser randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurden 169 Patienten, die eine Therapie mit Atripla begannen, mit Vitamin D (4000 IU/d) und Calcium (1000mg/d) behandelt. Die Botschaft ist schnell erzählt: Die Vitamin-D-Spiegel stiegen signifikant an und blieben auch bei beiden Messungen (W24 und W48) stabil hoch im Behandlungsarm. Doch entscheidend der Unterschied im DEXA-Resultat. Bei beiden Gruppen fand sich ein Abfall der Knochendichte innerhalb des ersten Therapiejahres, doch der Abfall war in der mit Vitamin-D/Calzium-Gruppe nur halb so hoch.



Das ist doch schon ein Abschluss mit guten Vorzeichen. In der Diskussion wurde auch die Frage gestellt, ob diese Vitamin-D Substitution nun bei allen Therapien oder nur bei Atripla erfolgen sollte. Doch der Vortragende meinte klar, dass das Problem der Knochendichte eigentlich bei allen Behandlungen vorkommt. Und da die Hälfte der HIV-Patienten einen Vit-D Mangel aufweist, sollte man die auch noch sehr billige Vitamin D Substitution grundsätzlich anwenden. Unsicher sei die Situation für das Kalzium. In dieser Untersuchung zeigte sich, dass die Patienten im Durchschnitt recht gut ernährt waren (800mg Kalzium/d). Sinnvoll wäre somit eine adäquate Kontrolle der Kalziumaufnahme mit der Nahrung sowie eine Substitution von Vitamin D bei allen Patienten.

¹¹ Hemmung von Osteoblasten in vitro durch inaktivierte HIV-Proteine, Differenzierung von Osteoblasten in Fibroblasten nach Kontakt mit Serum von HIV-positiven Patienten