

Highlights HIV 2022

Jürgen K. Rockstroh



Das Jahr 2022 war für die HIV-Versorgung insgesamt, aber auch für das Erreichen der UNAIDS 95-95-95 Ziele, von vielen Herausforderungen gekennzeichnet. Dazu gehören nicht nur die Corona Pandemie bedingten Einschränkungen, sondern auch die Schwierigkeiten in der Versorgung der immer noch steigenden Anzahl an Geflüchteten aus der Ukraine mit bereits bekannter HIV-Infektion, aber durchaus auch eine beträchtliche Anzahl an spät diagnostizierten Flüchtlingen, die erst hier in Deutschland oder anderen europäischen Aufnahmeländern neu mit HIV diagnostiziert worden sind. Und als ob nicht eine Pandemie schon genug sei, kam es dann ab Mai zu einem Ausbruch an Affenpockenfällen vornehmlich bei MSM mit und ohne HIV, die weitere diagnostische und therapeutische Herausforderungen mit sich brachten und durch die zusätzlich bestehende Knappheit bei den Pockenimpfstoffen und Therapeutika für weitere Unruhe sorgte. Doch trotz aller zusätzlichen Probleme gab es weiter Fortschritte bei der HIV-Therapie, mit neuen Daten zur praktischen Implementierung der „long-acting“ Erhaltungstherapie mit Cabotegravir und Rilpivirin sowie im August 2022 mit der EMA-Zulassung von Lenacapavir (Sunlenca, Gilead). Lenacapavir, ein selektiver Inhibitor der HIV-1-Kapsidfunktion, ist als langwirksame subkutane Injektion in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion indiziert, für die es ansonsten nicht möglich ist, ein supprimierendes antivirales Regime aufzubauen. Zunächst wird mit einer oralen Einleitungsphase (an Tagen 1, 2 und 8) begonnen. Ab Tag 15 startet die Erhaltungstherapie mit der lang wirkenden Lenacapavir-Injektion (alle 6 Monate).

Auswirkungen der COVID-19 Pandemie auf HIV-Testangebote und Versorgung sowie langfristig auf die UNAIDS 95-95-95 Ziele

In den letzten zwei Jahren ist verschiedentlich von einer erheblichen Reduktion der HIV-Test Angebote, aber auch der HIV-Versorgung insgesamt (Kontrolltermine, Medikamentennachschub etc.) im Rahmen der COVID-19 Pandemie berichtet worden. ^[1] Hauptursachen hierfür waren Lockdowns, Einsatz von Personal in der COVID-19 Versorgung, Finanzierungslücken sowie Schwierigkeiten bei der Nachlieferung von Testkits. Beim diesjährigen Welt AIDS-Kongress in Montreal wurden erstmal mögliche Folgen dieser Einschränkungen vorgestellt, im Sinne einer Zunahme der perinatalen HIV-Transmissionsrate in Kanada. ^[2] Innerhalb einer Untersuchung an 22 kanadischen pädiatrischen HIV-Einrichtungen wurde der Effekt der COVID-19 Pandemie auf Zugang zur antiviralen Therapie und der perinatalen HIV-Transmissionsrate untersucht. Hierzu wurde die vertikale HIV-Transmissionsrate 5 Jahre vor der SARS-CoV-2 Pandemie mit der Transmissionsrate zwischen Mai-Dezember 2020 sowie 2021 und mit den suboptimalen Therapieraten im selben Zeitraum verglichen. ^[2] Die Hauptergebnisse sind in der Abbildung 1 dargestellt.

In der Tat zeigt sich mit erschwertem Zugang zur HIV-Therapie und konsekutiv ansteigenden Anzahl an Schwangeren mit suboptimaler antiviraler Therapie ein vorübergehender Anstieg der vertikalen HIV-Transmissionsrate. So stand der Welt-AIDS Kongress in Montreal ganz im Zeichen des neuen UNAIDS Berichts (siehe Abbildung 2) der auf die drohende Gefährdung der ehrgeizigen 95-95-95 Ziele für 2030 als Folge der Covid Pandemie hinweist. ^[3]

	2015-2019	2020 Mai-Dez	2021
Unbehandelt/ sub-optimal behandelt	87/1301 (6.7%)	12/157 (7.6%)	10/210 (4.8%)
Infiziert	18/1301 (1.4%)	5/157 (3.2%)	2/210 (1.0%)

Abbildung 1: Perinatale HIV-Transmissionsraten und suboptimalen Therapieraten in Kanada.

Ziel der UNAIDS 95-95-95 Strategie ist das bis 2030 mindestens 95 Prozent der Menschen mit HIV von ihrer Infektion wissen, mindestens 95 Prozent davon entsprechende Medikamente erhalten und mindestens 95 Prozent der Behandelten erfolgreich therapiert werden. Dies würde zu einer Abnahme der neuen HIV-Infektionen auf unter 200.000 pro Jahr führen und mit einer deutlichen Absenkung HIV-assoziiertes Mortalität verbunden sein. Bei den vorgestellten Zahlen von UNAIDS mit 1,5 Millionen HIV-Neuinfektionen 2021 zeigt sich aber das aktuell kaum Fortschritte gemacht werden. So ist die Anzahl der Menschen, die mit HIV leben und antivirale Therapie erhalten, seit COVID-19 in ihrem Anstieg gebremst worden. Darüber hinaus zeigen sich selbst in Regionen mit zuletzt abnehmenden Neuinfektionsraten erneut Anstiege (Asien und Pazifik). Dies alles gibt Anlass zur Sorge und unterstreicht noch einmal die Wichtigkeit, dass die Weltgemeinschaft HIV weiter auf der Agenda hat und nicht nachlässt in ihren Bemühungen diese Epidemie zu beenden.



Abbildung 2: Deckblatt UNAIDS Bericht 2022 [3]

Medizinische Versorgung von HIV-positiven Menschen, die aus der Ukraine flüchten mussten

Die Prävalenz von HIV in der Ukraine ist hoch und weist mit 41/100.000 im Jahr 2020 eine 13-fach höhere HIV-Inzidenz als Deutschland auf. Dementsprechend stellen sich derzeit viele Menschen mit HIV in den Schwerpunkt-Praxen und Klinikambulanzen in Deutschland vor. Im Allgemeinen ist die Gruppe Geflüchteter sehr heterogen, derzeit sind es jedoch vor allem Frauen, Kinder und Jugendliche, und Menschen ab 60 Jahre. Diese haben besondere gesundheitliche Risiken und dementsprechend unterschiedliche Bedürfnisse in der Versorgung. Für die Geflüchteten mit bekannter HIV-Infektion geht es meist um die Sicherstellung der weiteren antiviralen Therapieversorgung. Da die meisten ukrainischen Flüchtlinge auf ein Generikum von TDF/3TC/Dolutegravir eingestellt sind, muss hier in Deutschland auf alternative Regime eingestellt werden, da diese Fixdosiskombination so hier nicht erhältlich ist. Darüber hinaus gibt es aber auch vermehrt HIV-Neudiagnosen, die

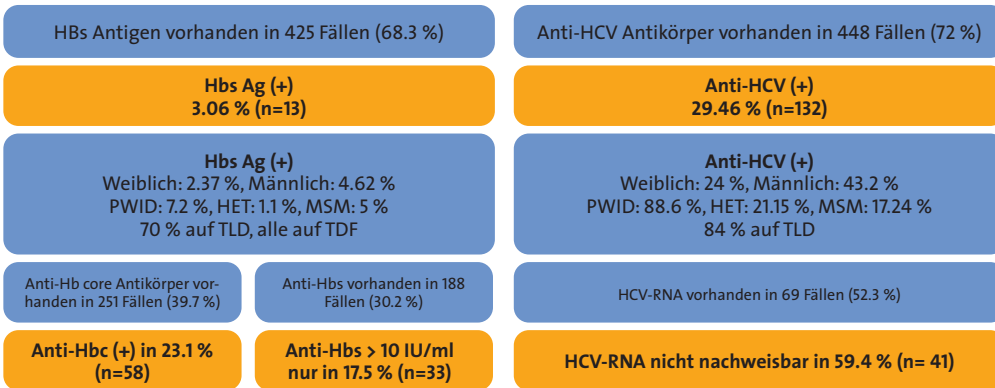


Abbildung 3: Hepatitis Marker bei ukrainischen Flüchtlingen mit HIV in Polen

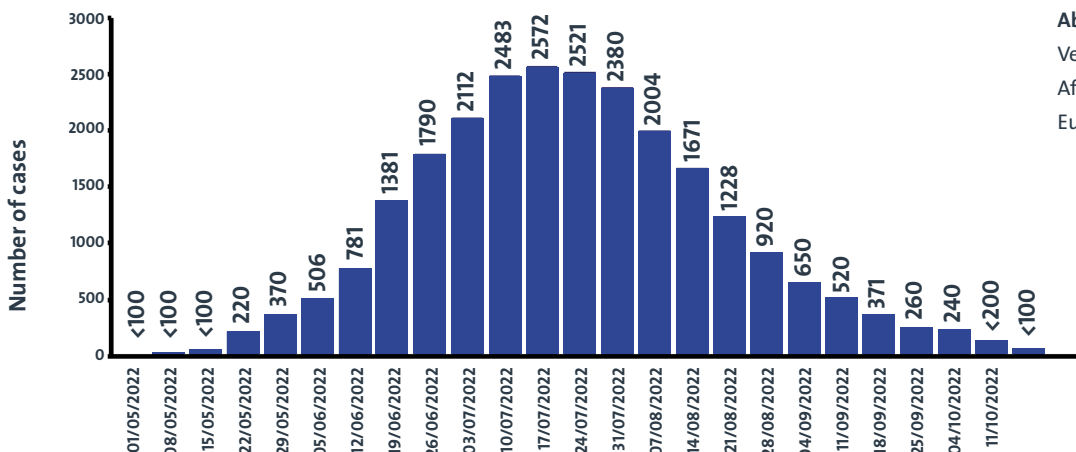


Abbildung 4: Verteilung der Affenpockenfälle in Europa seit Mai 2022 [6]

meist erst bei fortgeschrittener Immundefizienz und klinischen Symptomen gestellt werden und wo oft erhebliche klinische Probleme zu meistern sind. Wichtig ist es, auf die hohe Rate an Hepatitis Koinfektionen in diesem besonderen Patientenkollektiv hinzuweisen, was über den hohen Anteil an Menschen, die mit HIV leben und als HIV-Transmissionsrisiko intravenösen Drogengebrauch angeben, erklärt werden kann. Die meisten Flüchtlinge aus der Ukraine sind zunächst in Polen in Betreuung, danach kommt schon Deutschland. Beim diesjährigen HIV Drug Therapy Kongress in Glasgow wurden erstmals erste Auswertungen bei den in Polen betreuten ukrainischen Flüchtlingen vorgestellt. [4] Dabei beeindruckte die hohe Rate an insbesondere HCV-Infektionen, die oftmals bislang nicht behandelt worden sind. Insofern weisen diese Daten nochmals auf die Wichtigkeit des Hepatitis Screenings bei Erstvorstellung hin. Die Ergebnisse der Hepatitis Koinfektionen für 631 Flüchtlingen in Polen sind in der Abbildung 3 dargestellt.

Affenpocken

Im Mai 2022 wurde erstmal über eine importierte Affenpocken-erkrankung bei einem Nigeria Rückkehrer in England berichtet. Nachfolgend dann zunehmende Fälle in Großbritannien aber auch anderen Ländern aus Zentraleuropa sowie Fälle in Nord- und Südamerika überwiegend bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM). Im Juli erklärte die WHO schließlich den Affenpocken-Ausbruch in mehr als 50 Ländern zu einer „Notlage von internationaler Tragweite“. Der Erreger der Affenpocken, das Monkeypox virus (auch mit MPXV abgekürzt), ist ein Virus aus der Gattung Orthopoxvirus in der Unterfamilie Chordopoxvirinae der Pockenviren. Im „New England Journal of Medicine“ wurde die erste größere globale Kohorte an Affenpockenfällen unter Beteiligung Deutscher Zentren im Sommer 2022 publiziert. [5] Hier wurden 528 Infektionen aus 43 Zentren und 16 Ländern, die zwischen 27. April und 24. Juni 2022 diagnostiziert wurden, ausgewertet. Insgesamt waren 98 % der untersuchten Personen bi- oder homosexuelle Männer, 75 % waren Kaukasier, und 41 % wiesen eine zusätzliche HIV-Infektion auf; das mediane Alter betrug 38 Jahre. Bei 95 % der Fälle wurde eine sexuelle Übertragung des Affenpockenvirus als ursächlich für die Infektion angesehen. Innerhalb dieser großen Fallserie wiesen 95 % der eingeschlossenen Personen eine Hautbeteiligung (davon 64 % mit weniger als 10 Hautläsionen) auf, 73 % hatten anogenitale Läsionen (davon 54 mit einer einzelnen genitalen Läsion) und 41 % mukosale Läsionen. Häufige systemische Symptome vor Auftreten der typischen Hautläsionen waren Fieber (62 %), Lethargie (41%), Muskelschmerzen (31 %), und Kopfschmerzen (27 %); eine Lymphknotenschwellung wurde auch häufig verzeichnet (56 %). Bei den Affenpocken Fällen, wo ein STD-Screening durchgeführt wurde, zeigte sich bei 29 % (109/377) eine zusätzliche andere sexuell übertragene Erkrankung wie Syphilis, Gonorrhoe oder Chlamydien Nachweis. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Suche nach anderen STDs bei entsprechenden Affenpockenerkrankungen in dieser speziellen Risikogruppe. Die mediane Inkubationszeit wurde mit 7 Tagen bestimmt (range 3 bis 20). Monkeypox virus DNA wurde bei 29/32 Personen detektiert bei denen Samenflüssigkeit unter-

sucht worden konnte. Eine antivirale Behandlung erhielten nur 5 % der Betroffenen. Eine Hospitalisierung erfolgte bei 13 % der Fälle. Häufigste Aufnahmegründe ins Krankenhaus waren anorektale Schmerzen (21 Personen), Weichteilsuperinfektion (18 Personen), schwere Pharyngitis mit Schluckstörung (5 Fälle), Augenbeteiligung, Myokarditis oder Nierenversagen (jeweils 2 Fälle). In dieser Fallserie wurden keine Todesfälle berichtet. Mittlerweile sind bis zum 18. November 2022 80.221 bestätigte Affenpockenfälle in der WHO-Statistik aufgeführt, mit weltweit bislang 52 Todesfällen. Dabei zeichnet sich aktuell ein deutlicher Rückgang der Neuinfektion auf, wie hier in Abbildung 4 für Europa dargestellt.

Da der Rückgang der Fälle schon vor Beginn der Affenpockenimpfung mit dem Pockenimpfstoff Imvanex stattgefunden hat, werden Änderungen im Risikoverhalten als auch die lange Quarantänezeit nach Diagnosestellung als mit ursächlich für die beobachtete Abnahme an Neuinfektionen diskutiert. Mittlerweile trägt auch die Impfung zur Eindämmung dieses Ausbruches bei.

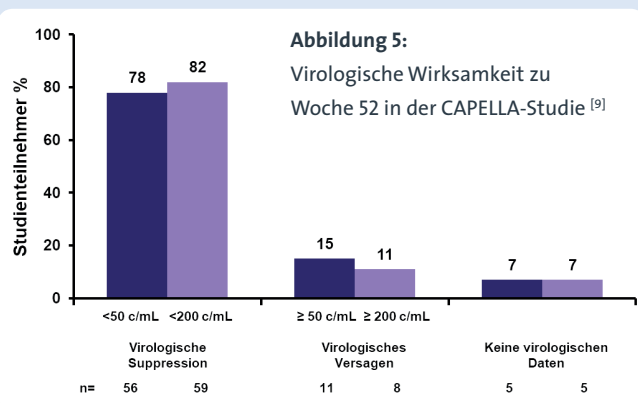
„Long-acting“ antivirale HIV-Medikamente

In 2022 wurden Ergebnisse verschiedener Implementierungsstudien zum Gebrauch der intramuskulär injizierbaren, antiviralen Erhaltungstherapie mit Cabotegravir und Rilpivirin vorgestellt. Eine dieser Studien war die CARISEL Studie (Cabotegravir And Rilpivirine Implementation Study in European Locations), die das Ziel hatte die beste praktische Umsetzung der neuen 2-monatigen Injektionstherapie in den klinischen Alltag Europäischer HIV-Zentren zu untersuchen. [7] Hierbei wurde ein intensiveres edukatives Begleitprogramm, einschließlich „face-2-face“ Injektionstraining, verglichen mit Standard Aufklärung und Training. Nach 12 Monaten, war die Viruslast bei 87 % (95 % CI 83.2–89.8) der Studienteilnehmer weiterhin erfolgreich supprimiert. Nur 0,7 % (95 % CI 0.1–2.0) der Teilnehmer wiesen eine virologische non-response auf. Zwei Individuen (jeweils einer pro Studienarm) entwickelten dabei Resistenz assoziierte Mutationen (2 RPV und 1 INSTI Resistenz assoziierte Mutationen). Ein Abbruch auf Grund von Injektions-assoziierten Nebenwirkungen erfolgte bei 25 Studienteilnehmern (6 %). Diese real-life Daten belegen auch außerhalb der Zulassungsstudien die gute klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser neuen Applikationsform als HIV-Erhaltungstherapie. Allerdings kommt es bei einem sehr kleinen Anteil der Patienten zum virologischen Versagen, was dann in eine Resistenz gegenüber NNRTI und Integrase einmünden kann. Daten aus diesem Jahr belegen, dass insbesondere Rilpivirin assoziierte Mutationen bei Baseline das Risiko für virologisches Versagen erhöhen. [8] Weitere Faktoren sind HIV-Subtyp A6/A1 und BMI > 30 kg/m. Dosierungsintervall (4-wöchig versus 8-wöchig) und die Integrase L74I zu Baseline waren hingegen nicht mit einem erhöhten Risiko für ein virologisches Versagen vergesellschaftet. Damit bleibt bei dieser Applikationsform ein gering höheres Risiko für Resistenzentwicklung im seltenen Fall eines virologischen Therapieversagens, was hingegen bei 2-Generations Integrasehemmer basierten Regimen bislang nicht der Fall ist.

Dieses Jahr erfolgte dann auch die Zulassung von Lenacapavir (Sunlenca, Gilead) als erster selektiver Kapsidinhibitor, der nach einer initialen oralen Gabe anschließend subkutan alle 6 Monate verabreicht werden kann. Auf der Basis der Daten aus der CAPELLA Studie, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lenacapavir bei weit vorbehandelten Patienten mit erheblichen Medikamentenresistenzen untersuchte, erfolgte die Zulassung für die Behandlung von Erwachsenen mit multi-resistenter HIV-1-Infektion, für die es ansonsten nicht möglich ist, ein supprimierendes antivirales Regime aufzubauen. Die virologischen Ansprechraten zu Woche 52 für das gesamte Studienkollektiv sind in der Abbildung 5 dargestellt. Die sehr hohen Ansprechraten in diesem Patientenkollektiv mit multi-resistenten HI-Viren geben Anlass zur Hoffnung, dass sich hier nochmal eine neue Therapieoption für weit vorbehandelte Patienten mit ausgeprägten Resistenzen ergibt, am besten natürlich in Kombination mit mindestens einer weiteren aktiven Substanz.^[9]

Zusammenfassung

2022 hat die HIV-Versorgung vor neue Herausforderungen gestellt. HIV-Testangebote haben noch nicht die Kapazität von vor der Corona Pandemie erreicht. Hinzu kommen Medikamenten-Engpässe und Lieferschwierigkeit und die zunehmende Versorgung von ukrainischen Flüchtlingen mit HIV, die insbesondere wegen der Sprachbarriere neue Aufgaben mit sich bringen. Die ersten „long-acting“ Medikamente sind da und



können erfolgreich im Behandlungsalltag verwendet werden. Die Optionen für Menschen mit Medikamentenresistenzen haben sich erfreulich erweitert. Damit ergeben sich auch 2022 neue Therapiefortschritte. Alle zusammen im HIV-Bereich müssen jedoch dafür kämpfen, das HIV auf der politischen Agenda bleibt, damit die HIV-Pandemie erfolgreich beendet werden kann. Und dazu gehört weiterhin auch der Abbau von Diskriminierung und Stigmatisierung von Menschen mit HIV.



Autor dieser Ausgabe:

Prof. Dr. med. Jürgen K. Rockstroh
Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Bonn
Campus-Venusberg 1, 53127 Bonn

Literatur: 1. Simões D, Stengaard AR, Combs L, Raben D; EuroTEST COVID-19 impact assessment consortium of partners. Impact of the COVID-19 pandemic on testing services for HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections in the WHO European Region, March to August 2020. Euro Surveill. 2020 Nov;25(47):2001943. 2. Sauve L, et al. The Effect of the COVID-19 Pandemic on Access to HIV Treatment and Vertical Transmission. AIDS 2022; Montreal, Canada; July 29-Aug 2, 2022; Abst. OAC0204. 3. IN DANGER: UNAIDS Global AIDS Update 2022. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 GO. (<https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/in-danger-global-aids-update>) 4. Parceski M et al. Hepatitis Markers in Ukrainian HIV Migrant Populations. HIV Glasgow 2022; Glasgow, Scotland; Oct. 23-26, 2022; Abst. O11. 5. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, Palich R, Nori A, Reeves I, Habibi MS, Apea V, Boesecke C, Vandekerckhove L, Yakubovskiy M, Sendagorta E, Blanco JL, Florence E, Moschese D, Maltez FM, Goorhuis A, Pourcher V, Migaud P, Noe S, Pintado C, Maggi F, Hansen AE, Hoffmann C, Lezama JJ, Mussini C, Cattelan A, Makofane K, Tan D, Nozza S, Nemeth J, Klein MB, Orkin CM; SHARE-net Clinical Group. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries - April-June 2022. N Engl J Med. 2022 Aug 25;387(8):679-691. 6. ECDC/WHO Europe, Monkeypox, Joint Epidemiological Overview, 20, October, 2022. 7. Czarnogorski M, et al. CARISEL Study: A Hybrid III Implementation Effectiveness Study of Implementation of Cabotegravir Plus Rilpivirine Long Acting (CAB+RPV LA) in EU Health Care Settings IDWeek 2022; Washington, DC; Oct. 19-23, 2022; Abst. 1584. 8. Orkin C et al. Expanded Multivariable Models to Assist Patient Selection for Long-Acting Cabotegravir + Rilpivirine Treatment. HIV Glasgow 2022; Glasgow, Scotland; Oct. 23-26, 2022; Abst. O44. 9. Ogbuagu O, Segal-Maurer S, Ratanasuwon W, et al. Efficacy and safety of long-acting subcutaneous lenacapavir in heavily treatment-experienced people with multi-drug resistant HIV: Week 52 results. IDWeek 2022, October 19-23, 2022, Washington, DC. Abstract 1585.

Unsere Experten

Allgemeinmedizin/STI: Dr. med. Sven Schellberg **Chemsex-Beratung:** Dr. med. Martin Viehweger **Datenmanagement:** Dr. med. Stefan Preis
Dermatologie: Prof. Dr. med. Stefan Esser, Dr. med. Robert Jablonka **Diabetologie/Endokrinologie:** Dr. med. Sebastian Noe
Genetik: Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Eckart Schnakenberg **Hepatology:** Prof. Dr. med. Markus Cornberg, Dr. med. Patrick Ingiliz,
PD Dr. med. Johannes Vermehren, PD Dr. med. Christian Wasmuth **Immunologie:** Dr. med. Hans Heiken **Infektiologie:** Dr. med. Silke Heldwein,
Dr. med. Tim Kümmerle, Dr. med. Anja Meurer, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, PD Dr. med. Christoph Wyen, PD Dr. med. Christoph D. Spinner
Kardiologie: Prof. Dr. med. Marcel Halbach, Dr. med. Jost Stalke **Klinische Forschung:** Dr. Eva Wolf, MPH
Lipidologie: Prof. Dr. med. Werner Richter **Nephrologie:** Dr. med. Ansgar Rieke **Neurologie:** Prof. Dr. med. Gabriele Arendt
Onkologie: PD Dr. med. Christian Hoffmann, Dr. med. Jan Siehl **Pädiatrie:** Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling **Pharmazie:** Nikola Hanhoff – Pharm.,
Leonie Meemken – Pharm. **Pneumologie:** Dr. med. Meike Probst **Psychiatrie:** Dr. med. Christian Pero **Suchtmedizin:** Dr. med. Uwe Naumann,
Dr. med. Nazifa Qurishi **Virologie:** Patrick Braun - Dipl. biol., PD Dr. med. Jens Verheyen **Arzt- und Medizinrecht:** Christoph Klein – Rechtsanwalt

Mit freundlicher Unterstützung von

abbvie



Zum besseren Lesefluss wurde nur die männliche Form verwendet. Selbstverständlich bezieht sich das immer auch auf weibliche und diverse Personen. Die Inhalte dieses Newsletters wurden unabhängig erstellt und unterliegen keiner Beeinflussung von Seiten der Sponsoren. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte von Seiten InXfo übernommen werden.

Herausgeber: InXfo GmbH, Lutterothstraße 73, 20255 Hamburg
Logistik-Team: Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf
Technischer Support: Stefan Preis, Clinovate
Foto: Adobe Stock

