

Wegweisende Forschung 2024: Was unseren klinischen Alltag aktuell und zukünftig verändert

Jürgen K. Röckstroh

2024 gab es eine Fülle von neuen Daten im HIV-Bereich, die das Potential haben langfristig HIV-Therapiestandards zu verändern und zwar sowohl für die HIV-Prävention als auch in der HIV-Therapie. Das angestrebte Ende der HIV/AIDS Pandemie bis 2030 dürfte allerdings weiter auf sich warten lassen. Mit weiter steigenden HIV-Neuinfektionszahlen von 163.000 in der WHO Region Europa 2023 (+ von 9 %) dürfte klar sein, dass das Ziel für 2025, Reduktion der HIV-Neuinfektionen gegenüber 2010 um 75 %, um Längen verfehlt werden wird. Auch in Deutschland gab es einen kleinen Anstieg der HIV-Neuinfektionen in 2023 auf 2200.¹ Interessanterweise, war vor allen Dingen ein Anstieg bei Drogengebraucher und Heterosexuellen zu verzeichnen, was nochmals deutlich unterstreicht, dass vielfältige und diverse Test- und Präventionsangebote entscheidend sind, um alle Menschen mit HIV-Transmissionsrisiko zu erreichen.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat den „Globalen Hepatitis-Bericht 2024“ veröffentlicht, welcher die wichtigen Fortschritte und anhaltenden Herausforderungen im Kampf gegen virale Hepatitis weltweit hervorhebt. 2 Dem Bericht nach leben weltweit schätzungsweise 254 Millionen Menschen mit Hepatitis B und 50 Millionen mit Hepatitis C. Die Verbreitung der Infektionen bleibt hoch, und viele Menschen sind noch immer nicht diagnostiziert und unbehandelt. Trotz der Verfügbarkeit wirksamer Impfstoffe gegen Hepatitis B und sehr wirksamer Behandlungen von Hepatitis B und C, gibt es erhebliche Lücken im Zugang zu medizinischer Versorgung. Alarmierend ist auch die Zunahme der Todesfälle durch Hepatitiden. Mit geschätzten 1,3 Millionen Todesfällen im Jahr 2022 bleibt Hepatitis eine der führenden Todesursachen weltweit.

Im diesjährigen INXFO-Newsletter soll auf die Weiterentwicklung von Test und Präventionsstrategien sowie auf neue Therapieoptionen eingegangen werden, die das Potential haben, nachhaltig die HIV- und Hepatitis Landschaft zu verändern.

Neue Hoffnungen bei der HIV-Prävention

Bereits mit der neuen „long-acting“ Präexpositionsprophylaxe (PrEP) mit dem Integrase-Inhibitor Cabotegravir (intramuskuläre Injektion alle 8 Wochen) konnte in verschiedenen Studien bei cisgender Frauen in Afrika aber auch bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), und transgener Frauen eine Überlegenheit von Cabotegravir gegenüber einer rein oralen PrEP mit TDF/FTC gezeigt werden.^{3,4} Dabei lag das schlechtere Ansprechen der täglichen oralen PrEP im Wesentlichen an der schlechteren Adhärenz. Bei der IAS-Konferenz in München dieses Jahres wurden dann erstmals die Daten der PURPOSE-1 Studie vorgestellt, die ebenfalls eine Überlegenheit der Wirksamkeit der long-acting PrEP mit dem neuen Kapsid-Inhibitor Lenacapavir gegenüber einer oralen PrEP mit entweder TAF/FTC oder TDF/FTC bei jungen afrikanischen Frauen unter Beweis stellte.⁵ Die HIV-Inzidenz-Daten der Studie sind in Abbildung 1 dargestellt. Erneut kommt es unter beiden oralen PrEP-Regimen so gut wie zu kaum ein Schutz vor einer HIV-Infektion während im Lenacapavir-Arm in beeindruckender Weise keine einzige HIV-Infektion zu beobachten war.

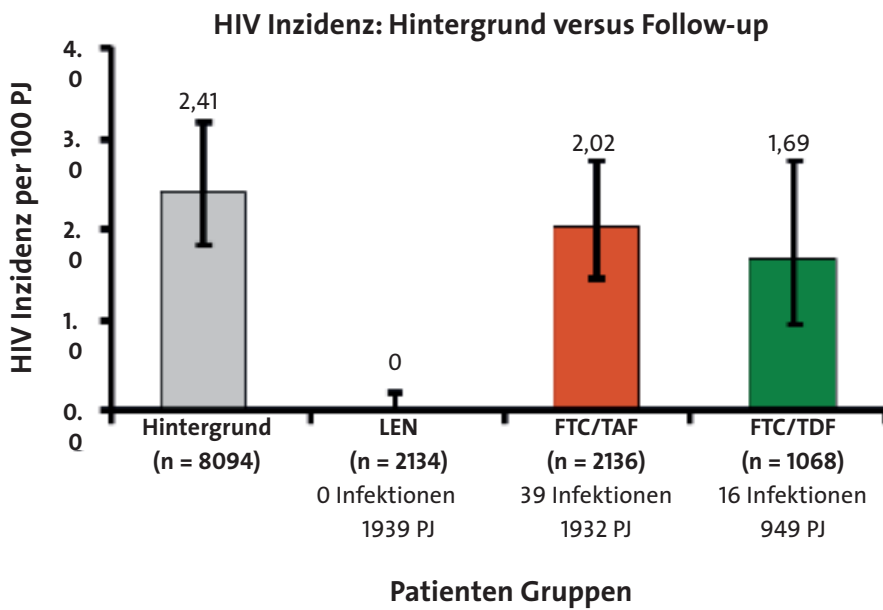


Abbildung 1:
HIV-Inzidenz: Vergleich Hintergrund HIV-Prävalenz versus Anzahl der HIV-Neuinfektionen für die drei Behandlungsarme in PURPOSE-1.⁵

Es sollte aber darauf hingewiesen werden, dass es wie in fast jeder PrEP-Studie zwischen Screening und Baseline zu einigen akuten HIV-Serokonversionen (n=7) gekommen ist, die aus der „modified intent-to-treat“ Analyse herausgenommen wurden. Inzwischen liegen auch die Daten aus der vergleichbaren PURPOSE-2 Studie vor, die Lenacapavir versus TDF/FTC bei cisgender Männern, transgender Frauen und Männern sowie non-binären, die Sex mit Männern haben, als PrEP verglichen hat.⁶ Auch hier ergab sich eine deutliche Überlegenheit der PrEP mit Lenacapavir mit 2 gegenüber 9 Infektionen im TDF/FTC-Studienarm.⁶ Damit zeichnet sich ab, dass mit den long-acting PrEP-Optionen sich eine deutlich bessere Wirksamkeit erreichen lässt, insbesondere bei vulnerablen Populationen, denen bisher nur selten eine PrEP angeboten wurde. Dazu zählen auch afrikanische Frauen aus HIV-Hochprävalenzländern, die bislang unter oraler PrEP nur ungenügend angesprochen haben und die auf Grund des erhöhten HIV-Transmissionsrisikos dringend auf verbessert wirksame PrEP-Möglichkeiten angewiesen sind. Die Frage ist nur, wie soll die Implementation dieser Fortschritte gelingen und vor allen Dingen auch bezahlbar sein. Cabotegravir ist ja bereits 2023 als „Apretude“ von der EMEA zugelassen worden, steht aber weiterhin nur sehr eingeschränkt in Europa zur Verfügung. Auch hier ist weiterhin unklar, ob es überhaupt je in Deutschland verschrieben werden kann mit gesicherter Kostenübernahme durch die Krankenkassen.

Neue HIV- und Hepatitis- Teststrategien

Um die globalen UNAIDS 95-95-95 Ziele (Bis zum Jahr 2030 sollen 95 % aller HIV-Infizierten von ihrer Infektion wissen; von diesen HIV-Infizierten sollen 95 % eine HIV-spezifische Therapie erhalten und hiervon sollen wiederum 95 % eine erfolgreiche Therapie erhalten.) zu erreichen, haben Länder wie England sich bemüht, neue Wege bei ihren Testangeboten zu gehen. In England sind 46 % aller HIV-Neudiagnosen späte Diagnosen (CD4-Zahl < 350 Zellen pro µl innerhalb von 91 Tagen nach der Diagnose), und Menschen, die spät diagnos-

tiziert werden, haben eine 13-mal höhere Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres nach ihrer Diagnose zu sterben, so dass die Notwendigkeit, diese Menschen früher zu identifizieren, unerlässlich ist.⁷ So wurden sogenannte Opt-out Tests auf HIV und Hepatitis in den Notaufnahmen großer Städte mit vergleichsweise hoher HIV- und Hepatitis- Prävalenz in einer Pilotstudie untersucht. Opt-out-Tests bedeuten, dass alle Bluttests in der Notaufnahme einen Test auf HIV, Hepatitis B und Hepatitis C beinhalten, es sei denn, Sie entscheiden sich dagegen. Opt-out-Tests in Großbritannien sind besonders wirksam, um diejenigen zu identifizieren, die überproportional von einer späten Diagnose betroffen sind, darunter Frauen, ältere Menschen und Menschen aus schwarzafrikanischen Gemeinschaften, alles Gruppen, die mit geringerer Wahrscheinlichkeit Zugang zu sexuellen Gesundheitsdiensten haben. Auch die langfristigen Kosteneinsparungen für den NHS (National Health Service) durch eine Opt-out-Strategie sind nicht unerheblich. Die ersten 100 Tage des Opt-out-Tests kosteten den NHS 2 Millionen Pfund, aber mit einer geschätzten Mindesteinsparung von 6 bis 8 Millionen Pfund bei den Pflegekosten.⁷ Inzwischen wurde wegen der hohen Anzahl von neu diagnostizierten HIV- und insbesondere auch Hepatitis B- und C- Infektionen generell vom NHS die Etablierung der Opt-out Teststrategien für die meisten Notaufnahmen in England beschlossen. In Deutschland gibt es auch erste vielversprechende Pilotstudien in Notaufnahmen z. B. in Berlin. Eine Hürde bleibt aber die in Deutschland notwendig dokumentierte Einverständniserklärung für die Durchführung eines HIV-Tests, die einer Normalisierung des HIV-Testes sicher entgegenwirkt. Hier ist sicher Diskussionsbedarf zumal zwei Drittel der Europäischen Länder dies nicht mehr für erforderlich halten und positive Erfahrungen mit der Etablierung von Opt-out Teststrategien gesammelt haben.⁸

HIV-Therapie in der Zukunft

Wenngleich man denken könnte, dass die heute gängige hoch potente antivirale Kombinationstherapie als einmal tägliche

Fixdosiskombination an Einfachheit bei der Tabletteneinnahme kaum zu überbieten ist, zeigen doch Befragungen von Menschen, die mit HIV leben, dass wegen des starken Wunsches nicht täglich an HIV erinnert zu werden einerseits, aber auch wegen des unverändert bestehenden HIV-Stigmas ein großer Wunsch nach weiterer Therapievereinfachung besteht. So zeigen auch die Studien zu der intramuskulären Gabe von Cabotegravir und Rilpivirin als erste zugelassene long-acting HIV-Erhaltungstherapie, dass insbesondere die Patientenzufriedenheit unter diesem Regime sehr gut ist.⁹ Trotzdem bleibt der Einsatz dieser Therapie in Deutschland hinter den Erwartungen zurück, was am Ehesten an den logistischen Herausforderungen bei der Implementation dieser neuen Strategie liegen dürfte. Daher gibt es großes Interesse an der Entwicklung langwirksamer oraler Therapien mit einer Tablette pro Woche (für die HIV-Erhaltungstherapie) oder gar einmal im Monat (für die HIV-PrEP). Hierzu wurden 2024 eine Fülle von präklinischen aber auch ersten Phase I-II Studien vorgestellt, die Hoffnungen wecken, dass in der Tat in der näheren Zukunft solche Regime verfügbar werden könnten. Am weitesten in der Entwicklung ist die orale Kombination von Islatravir, einem NRTTI (nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Translokations-Inhibitor), eine Substanz mit neuartigem Wirkmechanismus und weitgehend fehlender Kreuzresistenz zu anderen NRTI, mit oralem Lenacapavir die beide nur einmal in der Woche oral verabreicht werden müssen. So wurden mehrfach 2024 Daten aus der laufenden Phase II Studie vorgestellt, die 2 mg Islatravir in Kombination mit Lenacapavir 300 mg einmal pro Woche mit einer täglichen B/F/TAF-Tablette hinsichtlich virologisches Ansprechen und Verträglichkeit bei bereits supprimierten Patienten unter B/F/TAF verglichen hat.¹⁰ Die entsprechenden virologischen Ansprechraten für die beiden Studienarme zu Woche 48 sind in der Abbildung 2 dargestellt. Die Ansprechraten für beide Studienarme waren ausgezeichnet und es konnte kein virologisches Versagen mit Resistenzbildung dokumentiert werden, bei gleichzeitig

ausgezeichneter Verträglichkeit und ohne unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen, die zum Studienabbruch geführt hätten.¹⁰ Da unter höheren Islatravir-Dosierungen in der HIV-Therapie wie auch im PrEP-Entwicklungsprogramm es zu einer Lymphopenie bzw. Abnahme der absoluten Helferzellzahl gekommen war, war das Islatravir-Studienprogramm zwischenzeitlich pausiert worden. Dies ist nun die erste Studie mit der niedrigeren Islatravir-Dosis, wo entsprechende Lymphopenien oder Abnahmen der Helferzellen nicht beobachtet wurden. Damit können die kommenden Ergebnisse des Phase III-Studien-Programms mit großer Spannung erwartet werden, da die mögliche Einführung einer oralen einmal wöchentlichen HIV-Therapie durchaus die gegenwärtige Therapielandschaft verändern könnte. Einer der Studienteilnehmer im Islatravir + Lenacapavir Studienarm entwickelte eine akute Hepatitis B Infektion mit erheblicher Transaminasenerhöhung. Dies unterstreicht noch einmal dringlich, dass Menschen mit HIV, die auf eine Zweifach-Therapie ohne aktive anti-HBV Substanz umgestellt werden, unbedingt gegen Hepatitis B geimpft sein sollten, wenn eine komplett negative Hepatitis B Serologie vorliegt.

Ausblick

Auch über 2024 bleibt der HIV- und Hepatitis- Bereich ausgesprochen spannend und zwar sowohl ob es gelingt bis 2030 die HIV- und Hepatitis-Eliminations-Ziele zu erreichen, als auch die weiter voranschreitende Medikamentenentwicklung, insbesondere hinsichtlich langwirksamer HIV und Hepatitis Therapieregime, die nicht nur Stigma-Aspekte der Betroffenen adressieren können, sondern vielleicht auch einen Beitrag zu besseren Therapieansprechen bei vulnerablen Gruppen mit Adhärenz-Problemen versprechen.

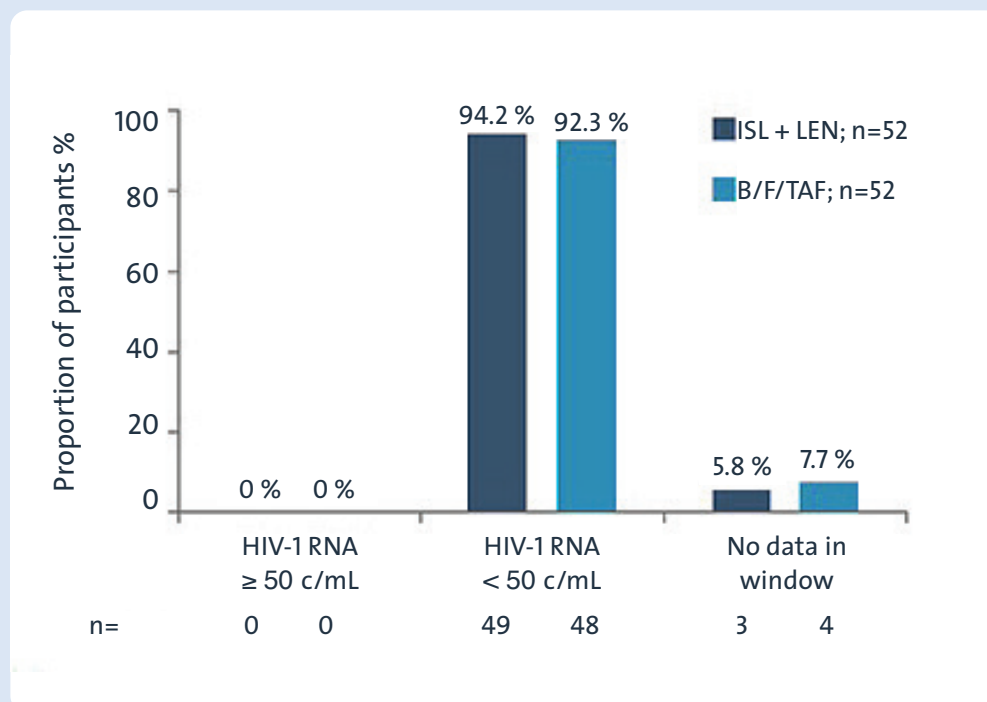


Abbildung 2: Virologische Ansprechraten unter Islatravir/Lenacapavir (ISL/LEN) versus B/F/TAF zu Woche 48¹⁰



Autor dieser Ausgabe:

Prof. Dr. Jürgen Rockstroh

Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Bonn

Literatur

1. RKI. Epidemiologisches Bulletin 28/2024
2. WHO. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries
3. Delany-Moretlwe S, et al. HPTN 084 study group. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. *Lancet*. 2022 May 7;399(10337):1779-1789.
4. Landovitz RJ et al. HPTN 083 Study Team. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. *N Engl J Med*. 2021 Aug 12;385(7):595-608.
5. Bekker LG et al. PURPOSE 1 Study Team. Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women. *N Engl J Med*. 2024 Jul 24. doi:10.1056/NEJMoa2407001. Epub ahead of print.
6. Kelley C et al. Twice-Yearly Lenacapavir for HIV Prevention in Cisgender Gay Men, Transgender, and Gender-Diverse People: Interim Analysis Result from the PURPOSE 2 study. HIVR4P 2024 Lima 6.-10. Oktober 2024
7. Editorial. Opt-out HIV testing in the UK. *Lancet HIV* 2023; 10:e351
8. Rockstroh JK et al. An overview of European consent requirements for HIV and viral hepatitis B and C testing. IAS Conference Munich 2024; LB60 Poster
9. Murray M, et al. Patient-reported tolerability and acceptability of cabotegravir + rilpivirine long-acting injections for the treatment of HIV-1 infection: 96-week results from the randomized LATTE-2 study. *HIV Res Clin Pract*. 2019 Aug-Oct;20(4-5):111-122.
10. Colson ARE et al. Once weekly islatravir plus lenacapavir in virologically suppressed PWH: week 48 safety, efficacy and metabolic changes. HIV Drug Therapy Glasgow 2024, November 10-13, Glasgow United Kingdom; oral O21



Unsere Experten

Allgemeinmedizin/STI: Dr. med. Sven Schellberg **Chemsex-Beratung:** Dr. med. Martin Viehweger **Dermatologie:** Prof. Dr. med. Stefan Esser, Dr. med. Robert Jablonka **Diabetologie/Endokrinologie:** PD Dr. med. Sebastian Noe **Genetik:** Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Eckart Schnakenberg
Hepatologie: Prof. Dr. med. Markus Cornberg, PD Dr. med. Christian Wasmuth **Infektiologie:** Dr. med. Daniel Beer, Dr. med. Silke Heldwein, Dr. med. Anja Meurer, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, Prof. Dr. med. Christoph D. Spinner **Kardiologie:** Prof. Dr. med. Marcel Halbach, Dr. med. Jost Stalke **Klinische Forschung:** Dr. Eva Wolf, MPH **Nephrologie:** Dr. med. Ansgar Rieke **Neurologie:** Prof. Dr. med. Gabriele Arendt
Onkologie: Prof. 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 Perro **Suchtmedizin:** Dr. med. Uwe Naumann, Dr. med. Nazifa Qurishi **Virologie:** Patrick Braun – Dipl. biol., Prof. Dr. Carsten Tiemann
Arzt- und Medizinrecht: Christoph Klein – Rechtsanwalt

Mit freundlicher Unterstützung von

abbvie

GILEAD

ViiV
Healthcare

MSD

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. Das gesamte Literaturverzeichnis finden sie auf www.inxfo.de

Herausgeber: InXfo GmbH, Lutterothstraße 73, 20255 Hamburg
Logistik-Team: Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf
Technischer Support: Clinovate
Foto: Ursula Karner

