

---

# HIV•REPORT.DE

---

HERAUSGEGEBEN VON DER DEUTSCHEN AIDS-HILFE E. V.

---

Ausgabe Nr. 01/2007 vom 02.01.2007

## Beschneidung

Im Dezember 2006 wurden zwei Studien zur Beschneidung in Kisumu (Kenia) und in Rakai (Uganda) aus ethischen Gründen abgebrochen, weil die Zwischenauswertung der Daten eine deutliche Reduktion der Übertragungswahrscheinlichkeit von Frauen auf Männer bei heterosexuellem Geschlechtsverkehr zeigte.

Die Daten dieser Interventionsstudien stützen Daten aus ca. vierzig vorherigen epidemiologischen Beobachtungsstudien sowie einer im Sommer 2005 abgebrochenen Interventionsstudie in Südafrika.

Das **Robert-Koch-Institut (RKI)**, die **Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA)** und die **Deutsche AIDS-Hilfe (DAH)** haben angesichts der zu erwartenden Studienergebnisse ein gemeinsames Positionspapier zur Beschneidung in der Prävention verfasst.

Diesen Text haben wir in einem Sonder-HIV-Report dokumentiert, der auf der Webseite [www.hivreport.de](http://www.hivreport.de) (Ausgaben 2007, dann die Ausgabe vom 1.1. „Beschneidung und HIV“ anklicken) herunter geladen werden kann.

Über die Ergebnisse der abgebrochenen Studien in Kenia und Uganda berichten wir in dieser Ausgabe.

## INHALT

<i>Vorhaut ade – Beschneidung reduziert Risiko der HIV-Transmission .....</i>	<b>2</b>
<b>Abgebroche Studien in Kenia und Uganda.....</b>	<b>3</b>
<b>Kontroverse Bewertung der Studienergebnisse .....</b>	<b>3</b>
<b>Ausbildung und Ausrüstung.....</b>	<b>4</b>
<b>Risikoverhalten .....</b>	<b>4</b>
<b>Kosten und Komplikationen .....</b>	<b>4</b>
<b>Einfluss auf zukünftige Forschung ...</b>	<b>5</b>
<b>Ethische Fragen .....</b>	<b>5</b>
<b>Hinweis.....</b>	<b>6</b>
<b><i>Stellungnahme des Robert Koch-Instituts zum HIV.Report 12/2006 ...</i></b>	<b>6</b>
<b>Anmerkungen von HIVReport .....</b>	<b>7</b>
<b><i>Empfehlung zur Marktzulassung von Darunavir.....</i></b>	<b>7</b>
<b>Kommentar .....</b>	<b>8</b>
<b><i>Integrasehemmer MK-0518 .....</i></b>	<b>8</b>
<b>Expanded Access-Programm .....</b>	<b>10</b>
<b><i>HIV/AIDS und Krebs.....</i></b>	<b>10</b>
<b>Studiendetails.....</b>	<b>11</b>
<b>Ergebnisse.....</b>	<b>11</b>
<b>Literatur.....</b>	<b>12</b>



## Vorhaut ade – Beschneidung reduziert Risiko der HIV-Transmission

Am 12. Dezember 2006 hat das Prevention Data and Safety Monitoring Board (DSMB) des National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) der National Institutes of Health (NIH) empfohlen, zwei Studien zu Beschneidung abzubrechen.

Die Studien in Kisumu (Kenia) und in Rakai (Uganda) wurden aus ethischen Gründen abgebrochen, weil die Zwischenauswertung der Daten durch das DSMB eine drastische Reduktion der Übertragungswahrscheinlichkeit von Frauen auf Männer bei heterosexuellem Geschlechtsverkehr zeigte, wenn die Männer beschnitten waren. Die Reduktion betrug in der kenianischen Studie 53 %, in der ugandischen Studie 48 %.

Die NIH empfahlen, allen Studienteilnehmern die noch nicht beschnitten sind, die Beschneidung anzubieten.

Die Daten dieser randomisierten, kontrollierten Studien stützen Daten aus etwa vierzig vorherigen epidemiologischen Beobachtungsstudien und einer randomisierten klinischen Studie, die eine Beziehung zwischen der Beschneidung von Männern und eine deutlich reduzierte Übertragungswahrscheinlichkeit (für den Mann) gezeigt hatten.

Die von Bertran Auvert und Kollegen in Südafrika durchgeführte randomisierte, kontrollierte Studie zeigte, dass sich für Männer das Risiko sich mit HIV anzustecken um mehr als 60 % reduzierte, wenn sie randomisiert wurden, beschnitten zu werden. Die Zwischenauswertung der Daten durch das DSMB führte auch bei dieser Studie zu einem vorzeitigen Studienabbruch. Die Ergebnisse dieser Zwischenauswertung wurden 2005 auf der IAS-Konferenz in Rio de Janeiro präsentiert <sup>[1]</sup>

<sup>1</sup> Diese erste randomisierte kontrollierte Studie zu Beschneidung bei erwachsenen Männern (ANRS-1265) wurde durch die staatliche französische Agence Nationale

„Unsere Studie hat eine hochsignifikante Reduktion der HIV-Infektionen bei beschnittenen Männern im Vergleich zu nicht beschnittenen Männern gezeigt – eine Reduktion um etwa die Hälfte“, so der Studienleiter der kenianischen Studie, Robert Bailey, Professor für Epidemiologie und Biostatistik an der School of Public Health des Medical College der University of Illinois in Chicago. „Das ist ein wichtiger Meilenstein im Kampf gegen HIV/AIDS – insbesondere für das östliche und südliche Afrika, wo sehr viele Männer nicht beschnitten sind.“

Anthony Fauci, Direktor des NIAID, merkte in einer Telefonpressekonferenz am 13. Dezember an: „... eine von der Bill and Melinda Gates Foundation finanzierten Studie über das Risiko einer HIV-Infektion für Frauen, deren Partner beschnitten sind, läuft derzeit noch [Anm.d.R.: In dieser Studie wird untersucht, ob beschnittene HIV-positive Männer HIV weniger leicht auf Frauen übertragen, als unbeschnittene HIV-positive Männer. Die Ergebnisse werden erst in 2008 erwartet.]. Die Forscher werden nun die Daten, die in diesen beiden Studien gesammelt worden sind, intensiv auswerten und wir erwarten zusätzliche Informationen über das HIV-relevante Risikoverhalten und die Haltung der Studienteilnehmer. Die Studien werden die eingeschlossenen Teilnehmer weiter beobachten, um die Langzeitauswirkungen der männlichen Beschneidung auf die HIV-Transmission und auf das HIV-relevante Risikoverhalten zu bewerten.“ <sup>[2]</sup>

---

de Recherches sur la SIDA (ANRS) finanziert und durchgeführt. In der Studie kam es zu insgesamt 69 HIV Infektionen: 20 bei den 1.546 beschnittenen Männern und 49 bei den 1.582 unbeschnittenen Männern.

[Auvert B, et al.: Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. PLoS Med. 2005 Nov;2\(11\):e298. Epub 2005 Oct 25. Volltext](#)

2

[http://www3.niaid.nih.gov/NIAID/Templates/General/LeftNavOnly.aspx?NRMODE=Published&NRNODEGUID=%7b4D00AB2F-0F48-4BEC-929C-027C6384D457%7d&NRORIGINALURL=%2fnews%2fnewsreleases%2f2006%2fAMC12\\_06phoneTranscript%2ehtm&NRCACHEHINT=Guest#](http://www3.niaid.nih.gov/NIAID/Templates/General/LeftNavOnly.aspx?NRMODE=Published&NRNODEGUID=%7b4D00AB2F-0F48-4BEC-929C-027C6384D457%7d&NRORIGINALURL=%2fnews%2fnewsreleases%2f2006%2fAMC12_06phoneTranscript%2ehtm&NRCACHEHINT=Guest#)



## **Abgebroche Studien in Kenia und Uganda**

Beide Studien hatten ihr Rekrutierungsziel im September 2005 erreicht und sollten ursprünglich bis Mitte 2007 laufen.

### **Kisumu, Kenia**

Die Studie begann im Februar 2002 zu rekrutieren und wurde von Robert Bailey von der University of Illinois at Chicago und Stephen Moses von der University of Manitoba, Kanada geleitet. Die Studie wurde vom NIAID und von den Canadian Institutes of Health Research finanziert.

In Kisumu wurden insgesamt 2.784 HIV-negative, heterosexuelle, unbeschnittene Männer im Alter zwischen 18 und 24 Jahre in die Studie eingeschlossen. Sie wurden randomisiert, entweder beschnitten zu werden oder unbeschnitten zu bleiben. Alle Studienteilnehmer erhielten für die Studiendauer von 24 Monaten kostenlose HIV-Tests mit Testberatung, medizinische Versorgung, Diagnostik und Behandlung sexuell übertragbarer Erkrankungen, sowie Kondome und Safer-Sex-Beratung.

22 der 1.393 beschnittenen Männer im Vergleich zu 47 der 1.391 unbeschnittenen Männer infizierten sich mit HIV – was eine Reduktion um 53 % ergibt.

### **Rakai, Uganda**

Die Studie in Uganda begann im August 2003 zu rekrutieren und wurde von Ronald Gray von der Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland geleitet.

In Rakai wurden 4.996 HIV-negative, heterosexuelle, unbeschnittene Männer im Alter zwischen 15 und 49 Jahre in die Studie eingeschlossen. Sie wurden randomisiert entweder beschnitten zu werden oder unbeschnitten zu bleiben. Alle Studienteilnehmer erhielten für die Studiendauer von 24 Monaten kostenlose HIV-Tests mit Testberatung sowie Kondome und Safer-Sex-Beratung.

22 der beschnittenen Männer im Vergleich zu 43 der unbeschnittenen Männer infizier-

ten sich mit HIV – dies entspricht einer Reduktion um 48%. [Leider ist es HIVReport nicht gelungen herauszubekommen, wie groß die beiden Studienarme waren.]

## **Kontroverse Bewertung der Studienergebnisse**

Ronald Grey bemerkte in einem Interview<sup>[3]</sup>: „Wenn wir in den Ländern, in denen Beschneidung ungewöhnlich ist und in denen HIV über heterosexuellen Geschlechtsverkehr weitergegeben wird, Beschneidungsprogramme implementieren können, glauben wir, dass wir damit einen recht großen Einfluss auf die Epidemie haben können. Statistische Modelle legen nahe, dass wir über einen Zeitraum von 10 bis 20 Jahren die Epidemie beenden können. Und zwar mit Beschneidung von Erwachsenen auf kurze Sicht und mit der Beschneidung von Säuglingen auf lange Sicht.“

Obwohl dieses Ausmaß der Risikoreduktion beeindruckend sei, meint Myron S. Cohen (Professor für Medizin, Mikrobiologie, Immunologie and Public Health, Chef der Infektiologie und Direktor des Zentrums für Infektionskrankheiten an der University of North Carolina in Chapel Hill), ein unabhängiger Experte, der mit den Studien nichts zu tun hat, sei die Aussagefähigkeit der Studien begrenzt. Sie habe eine sehr kurze Beobachtungszeit und Langzeituntersuchungen seien notwendig. „Sehen Sie sich an, wie begeistert wir waren, als die antiretrovirale Therapie die vertikale Transmission reduzierte – nur um dass zu lernen, dass die HIV-Übertragung über das Stillen, diesen Nutzen wieder relativierte“, so Cohen. „Es fällt mir schwer zu glauben, dass wir uns den Weg aus der Pandemie heraus(be)schneiden können – zumindest solange nicht, bis Beschneidung über 200 Jahre zu einem normalen Verhalten der Spezies Mensch (inklusive Indien, China und Russland) wird. Ich erwarte, von vielen Komplikationen zu hören und ich hoffe, dass diese ‚Entdeckung‘

<sup>3</sup>

[http://www.jhsph.edu/publichealthnews/articles/2006/gray\\_circumcisionQandA.html](http://www.jhsph.edu/publichealthnews/articles/2006/gray_circumcisionQandA.html)



nicht die anderen Forschungsansätze zu Prävention beeinträchtigt.“

### **Ausbildung und Ausrüstung**

Obwohl in den beiden Studien nur fünf schwere und keine persistierenden Komplikationen aufgrund der in kommunalen Krankenhäusern von erfahrenen Operateuren durchgeführten Beschneidungen aufgetreten sind, resultierten 1,7 % der Beschneidungen in leichten „Nebenwirkungen“ (einschließlich Blutungen oder Infektionen). Die fünf schwerer „Nebenwirkungen“ wurden auf unangemessenen Umgang (etwa zu frühe schwere körperliche Arbeit oder intensive körperliche Aktivitäten) nach der Beschneidung zurückgeführt. Bailey stellte fest, dass für die Bewerbung oder Förderung von Beschneidungen in Afrika ein angemessenes technisches Training, suffiziente medizinische Instrumente, sterilisierte Ausrüstung und entsprechendes Verbrauchsmaterial zwingend notwendig sind, um Beschneidungen im großen Stil durchführen zu können. Viele junge Männer würden sich sonst in Gegenden Afrikas beschneiden lassen, in denen Beschneidungen traditionell nicht praktiziert werden. Das würde die Komplikationsrate deutlich steigern – vor allem, wenn unqualifiziertes Personal Beschneidungen durchführt.

### **Risikoverhalten**

Weit verbreitete Bedenken gibt es auch hinsichtlich der möglichen Auswirkungen der Beschneidung auf das Risikoverhalten beschnittener Männer. Es wird befürchtet, dass sie sich in einer falschen Sicherheit wiegen und in ihrem sonstigen Schutzverhalten nachlassen.

„Wir wollen die Beschneidung nicht als Allheilmittel propagieren“, stimmt Bailey zu. „Sie ist nur teilweise protektiv. Wir müssen sie also in andere HIV-Präventionsstrategien integrieren. Es wird von herausragender Bedeutung sein junge Männer zu beraten, die annehmen könnten, sie seien vor HIV geschützt nur weil sie beschnitten sind.“

Die Zwischenauswertung der Daten der kenianischen Studie legen nahe, dass die Beschneidung das Risikoverhalten weder bei den beschnittenen noch bei den unbeschnittenen Männern erhöht hat. Beide Gruppen scheinen die Safer-Sex-Botschaften beachtet zu haben und weniger hochriskante Sexualpraktiken zu betreiben.

### **Kosten und Komplikationen**

Hohe Kosten und mögliche Komplikationen sind – neben dem möglichen Risiko der Zunahme von hochriskanten Sexpraktiken – praktische Probleme, wenn es um die Implementierung von flächendeckenden Beschneidungsprogrammen im südlichen Afrika geht.

Auf der Internationalen AIDS-Konferenz in Toronto wurden zwei Arbeiten präsentiert, die die Kostenrentabilität der Beschneidung im Rahmen der HIV-Prävention untersuchten. Die berechneten Kosten zur Verhinderung einer Neuinfektion lagen zwischen 181 und 2.000 USD. Die erste Studie nahm eine 60%ige Schutzwirkung an und eine Population mit einer sehr hohen HIV-Prävalenz.

„Die Kostenrentabilität der Beschneidung hängt von der untersuchten Population ab. Sie scheint aber erheblich kostenwirksamer zu sein, als beispielsweise die Prävention der Mutter-zu-Kind-Übertragung“, so Bailey.

Die New York Times schrieb am 14. Dezember: „Die beiden größten Organisationen, die sich dem Kampf gegen AIDS verschrieben haben, sind nun wohl bereit, für Beschneidungen zu bezahlen, was sie in der Vergangenheit – mit Verweis darauf, dass es zu wenig Beweise für die Wirksamkeit gebe – nicht getan haben. Dr. Richard G. A. Feachem, Direktor des *Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria*, sagte in einem TV-Interview, wenn ein Land Pläne zur Durchführung steriler Beschneidungen einreichen würde, ‚Ich denke, es ist sehr wahrscheinlich, dass unsere Gremien die genehmigen würden.‘ Dr. Mark Dybul, Direktor des *President’s Emergency Plan for AIDS Relief* meinte in einer Erklärung, dass seine



Organisation 'die Implementierung von sicheren Beschneidungen bei Männern zur HIV/AIDS-Prävention unterstützen würden', wenn die WHO diese empfehlen würde."

### **Einfluss auf zukünftige Forschung**

Die Ergebnisse der Studien haben Einfluss auf die zukünftige Forschung. Cohen berichtet, dass in Uganda eine Studie laufe, die den Einfluss der Beschneidung [von HIV-positiven Männern] auf die Übertragungswahrscheinlichkeit auf HIV-negative Frauen untersucht ebenso eine Studie, die den Einfluss der Beschneidung auf die Übertragungswahrscheinlichkeit von Männern, die Sex mit Männern haben.

„Wenn man die HIV-Prävalenz in der männlichen Bevölkerung um 50 % absenken könnte, würde das sicherlich einen sekundären Einfluss auf Frauen haben“, so Bailey.

Er zitiert eine frühere Studie, die eine Reduktion der HIV-Infektionen um etwa 30 % bei weiblichen Sexualpartnerinnen und eine weitere Studie, die eine ähnliche Reduktion bei männlichen Sexualpartnern von beschnittenen im Vergleich zu unbeschnittenen HIV-positiven Männern gezeigt hat. Allerdings kommen die meisten HIV-Infektionen bei MSM im Zuge des rezeptiven Analverkehrs über die Darmschleimhaut zustande. Die Beschneidung ist in dieser Gruppe daher wahrscheinlich weniger geeignet, HIV-Infektionen zu verhindern.

Im Gegensatz dazu stehen mehr als 90 % der geschätzten 30 Millionen HIV-Infektionen bei den in Afrika lebenden Erwachsenen im Zusammenhang mit heterosexuellem Geschlechtsverkehr. Bailey vermutet, dass eine weitere Verbreitung der Beschneidung kaum einen größeren Effekt auf die Inzidenz in den USA haben dürfte, da bereits ca. 70 % der Männer in den USA beschnitten sind.

Darüber hinaus ist die HIV-Prävalenz in Europa und den USA – verglichen mit den Entwicklungsländern – niedrig und die heterosexuelle Übertragung spielt nur bei

einem kleineren Teil der Fälle eine Rolle. Nichtsdestotrotz gibt es andere medizinische Vorteile der Beschneidung: bessere Hygiene, niedrigeres Risiko für andere STD und für Peniskarzinom, weniger Harnwegsinfekte und geringeres Risiko für Gebärmutterhalskrebs bei den Partnerinnen von beschnittenen Männern.

Laut Bailey sollte die weitere Forschung auf den Keratinisierungsprozess bei der Heilung nach einer Beschneidung fokussieren bzw. auf die Frage, wie lange es dauert, bis die Haut mit einer schützenden Hornhaut überzogen ist. Er empfahl darüber hinaus die laufende Überwachung der Komplikationen und eine Feststellung des Bedarfs an Ausrüstung, Training und Zubehör, um eine flächendeckende Implementierung sicherzustellen.

### **Ethische Fragen**

Die Ergebnisse dieser Studien werfen für weitere Studien interessante ethische Fragen auf. Aus ethischen Gründen ist es bei Präventionsstudien erforderlich, den Teilnehmer(inne)n die beste verfügbare Prävention (bislang: Safer-Sex-Beratung und Kondome) zur Verfügung zu stellen.

„Ist es nun in der Präventionsforschung erforderlich, dass allen riskierten Männern die Beschneidung angeboten wird?“ fragt Cohen. „Müssen beispielsweise Impfstoffstudien sich aus ethischen Gründen auf beschnittene Männer konzentrieren? Ich bezweifle, dass das praktisch möglich ist oder gefordert wird, es wird aber zu diskutieren sein.“

„Wenn wir eine Vakzine hätten, die zu 50% protektiv wäre, wären wir sehr aufgeregt und wir würden alles mögliche unternehmen, um diesen Impfstoff so schnell wie möglich zugänglich zu machen,“ argumentiert Cohen. „Ein Impfstoff wird aber aufgrund der Natur des Virus wahrscheinlich nicht eine Einmalgabe sein – während wir jetzt eine potentielle Intervention haben, die die Infektionen um 59 % reduzieren kann. Es ist eine einmalige Prozedur, die ein ganzes Leben hält.“



## Hinweis

Die Deutsche AIDS-Hilfe e.V. hat zusammen mit dem Robert Koch-Institut und der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) eine gemeinsame Erklärung zu Beschneidungen herausgegeben, die auf der Webseite des HIV.Report ([www.hivreport.de](http://www.hivreport.de)) herunter geladen werden kann.

## Stellungnahme des Robert Koch-Instituts zum HIV.Report 12/2006

### Grundsätzliche Probleme mit dem grundsätzlichen Problem

#### *Anmerkungen zur KABA-STI-Studie*

Im HIV-Report Nr. 12/2006 wurde ausgiebig auf die KABA-STI-Studie des Robert Koch-Instituts eingegangen. Die Form, wie die Ergebnisse der Studie dargestellt und auch abschließend problematisiert werden, vermittelt leider ein falsches Bild.

Im epidemiologischen Bulletin Nr. 47 haben wir aus Anlass des Welt-AIDS-Tages Ansätze für neue Präventionsstrategien vorgeschlagen und diskutiert. In diesen Text sind auch erste Ergebnisse der KABA-STI-Studie eingeflossen. Eine abschließende Bewertung der Studienergebnisse und eine dementsprechend vollständige Darstellung liegen jedoch noch nicht vor. Daher war in dem kurzen Text des Bulletins keine umfassende Darstellung sämtlicher in der Studie abgefragter Parameter möglich. In Teilbereichen handelt es sich bei der KABA-STI-Studie um eine noch laufende Studie, für die wir auch weiterhin dringend Teilnehmer suchen. Aus diesem Grund sind uns einige Klarstellungen wichtig.

Bereits auf der Titelseite wird ein „Grundsätzliches Problem der Studie“ behauptet. In der Begründung heißt es, dass in der KABA-STI-Studie „wesentlich häufiger Einstellungen und Haltungen abgefragt worden [sind], als die gelebte Realität.“ Diese Darstellung ist unzutreffend. Tatsächlich

sind es nämlich gerade einmal drei von 66 Fragen, die nach einer hypothetischen Einschätzung fragen. Die überwiegende Mehrheit der Fragen versucht sehr wohl, die „gelebte Realität“ abzufragen, mit all den grundsätzlichen Problemen und Einschränkungen, die jede quantitative Querschnittstudie mit sich bringt. Da die Studie weder abgeschlossen noch abschließend ausgewertet wurde, ist es zudem noch zu früh, grundsätzliche Probleme der Studie eindeutig zu erkennen.

Die Angaben in der angegebenen Grafik beziehen sich tatsächlich auf eine dieser drei Fragen, bei denen wir Einschätzungen oder Intentionen abfragen. Die Formulierung lautete: „*Unter welchen Bedingungen würden Sie auf die Verwendung eines Kondoms beim Analverkehr verzichten?*“

Was wir mit der Frage nicht erfassen können, ist die Häufigkeit, mit der die geäußerten Intentionen auch umgesetzt werden. In *diesem Sinne* haben die abgefragten Intentionen mit der gelebten Realität tatsächlich wenig zu tun. Andererseits gehen wir davon aus, dass wir dennoch einen wichtigen Ausschnitt der Realität abbilden, indem wir aufzeigen, dass Männer im Umfeld von Bareback-Portalen nicht etwa aus einer häufig unterstellten Sorglosigkeit heraus das Kondom weglassen, sondern dies durchaus mit der Intention tun, sich bzw. andere *nicht* anzustecken. Dass MSM in Deutschland – und insbesondere in Bareback-Portalen – Serosorting als Risikomanagement-Strategie zumindest intendieren, konnte unseres Erachtens bisher noch nicht gezeigt werden.

### Promiskuität und Oralverkehr

Es ist seit langem durch eine Vielzahl wissenschaftlicher Studien belegt, dass das Risiko, sich mit einem sexuell übertragbaren Erreger zu infizieren, mit der Anzahl der Sexpartner korreliert. Dies bestätigen auch die Ergebnisse der KABA-STI-Studie. Weitere Untersuchungen zur Bedeutung der Anzahl der Sexpartner sind jedoch im Rahmen von KABA-STI nicht sinnvoll, da es sich um eine Querschnittsstudie handelt, in der Änderungstendenzen nicht erfasst werden.



Wie der Autor des HIV-Reports zu der Einschätzung gelangt, wir würden das Kondom beim Oralverkehr zur Prävention von HIV oder STI empfehlen, bleibt für uns rätselhaft. Auch wir halten eine solche Empfehlung für abwegig.

Axel J. Schmidt, MPH

Projektkoordinator KABaSTI-Studie  
Robert Koch-Institut  
Abteilung für Infektionsepidemiologie  
Fachbereich für HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen  
Seestr. 10  
13353 Berlin

### Anmerkungen von HIVReport

Vielen Dank and das RKI für die Klarstellung, dass die Auswertung der KABaSTI-Studie noch nicht (vollständig) erfolgt ist. Wir entschuldigen uns für diese Fehlwahrnehmung.

Warum die Frage nach dem Kondom beim Oralverkehr gestellt wurde, liegt in der offenen Formulierung des Artikels begründet. Aus unserer Sicht drängte sich für den Leser diese Frage auf, es war jedoch nicht unsere Absicht, dem RKI ernsthaft zu unterstellen, Kondome beim Oralverkehr zu empfehlen. Daher sind wir auch hier für die deutliche Klarstellung dankbar und entschuldigen uns für die unglückliche Formulierung.

HIVReport unterstützt ausdrücklich die noch laufende Fragestellung nach der sexuellen Übertragung der Hepatitis C, die im Rahmen der KABaSTI-Studie gestellt wird. Aus unsrer Sicht ist das eine ausgesprochen wichtige und hochgradig praxisrelevante Fragestellung.

Bernd Vielhaber und Armin Schafberger

HIVReport

## Empfehlung zur Marktzulassung von Darunavir

Laut Presseerklärung des *Committee For Human Medicinal Products* (CHMP), hat das Komitee auf seiner Sitzung am 14. Dezember 2006 der Europäischen Zulassungsbehörde EMEA empfohlen, den experimentellen Protease-Inhibitor von Tibotec Pharmaceuticals Ltd. – Division of Janssen-Cilag – mit dem Substanznamen Darunavir, früher auch bekannt unter der Labornummer TMC114 (zukünftiger Handelsname Prezista) für den europäischen Markt bedingt zuzulassen<sup>[4]</sup>.

Die bedingte Zulassung ist eine Option der Regulationsbehörden, einem neuen Medikamentes, das mit hoher Wahrscheinlichkeit einen signifikanten Nutzen für Patienten hat, den Marktzugang zu gewähren bevor alle formalen Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Substanz nachweisen sollen, abgeschlossen sind.

So erfolgte die Empfehlung der bedingten Zulassung von Darunavir auf der Basis von gepoolten 24-Wochen Daten der beiden randomisierten, kontrollierten noch laufenden Dosisfindungsstudien (Phase IIb) POWER1 und POWER 2.

Darunavir soll – in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen – zugelassen werden für die Behandlung von erwachsenen, intensiv vorbehandelten Menschen mit HIV, bei denen bereits mehr als ein PI-enthaltendes Therapieregime versagt hat.

Darunavir ist als Filmtablette in der Stärke von 300 mg/Tablette verfügbar. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 600 mg/zweimal täglich plus 100 mg Norvir/zweimal täglich. Die Medikamente

4

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/47664106en.pdf>



müssen / sollten mit Nahrungsmittel zusammen eingenommen werden. Wie immer wird man bei der Frage nach der Menge der einzunehmenden Nahrung im Dunkeln gelassen. Die amerikanische Packungsbeilage/Fachinformation<sup>[5]</sup> sowie die entsprechende Produktseite der Firma im Internet stellt lediglich fest, dass die Art der Nahrung die Medikamentenexposition nicht beeinträchtigt. Aber wie viel? Reicht ein Glas Milch? Wir wissen es nicht.

Mit 100 mg Ritonavir geboostetes Darunavir wird derzeit in zwei Phase III-Studien untersucht.

Die Studie TMC114-C214 (auch TITAN-Studie genannt) ist eine randomisierte, kontrollierte Open-Label Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von TMC114 600 mg/r 100 mg mit der von Lopinavir/r bei 604 mit NNRTI und/oder PI vorbehandelten erwachsenen HIV-Patienten über einen Zeitraum von 48 Wochen vergleicht. Die Studiendaten werden frühestens März 2008 erwartet<sup>[6]</sup>. Diese Studie rekrutiert nicht mehr.

Die Studie TMC114-C211 (auch Artemis-Studie genannt) ist ebenfalls eine randomisierte, kontrollierte Open-Label Studie. Hier wird die Sicherheit und Wirksamkeit von TMC114 in einer Dosierung von 800mg geboostet mit 100 mg Ritonavir einmal täglich mit der von Lopinavir 800mg geboostet mit 200mg Ritonavir einmal täglich bei 660 antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen HIV-Patienten über einen Zeitraum, von 48 Wochen untersucht. Als Hintergrundtherapie wird in beiden Studienarmen die Kombination von Tenofovir und Emtricitabine (Kombinationstablette, Handelsname Truvada) eingesetzt. In den Ländern, in de-

<sup>5</sup> [http://www.prezista.com/docs/us\\_package\\_insert.pdf](http://www.prezista.com/docs/us_package_insert.pdf)

<sup>6</sup> Nähere Informationen zu dieser Studie: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00110877?order=2>

nen die Einmalgabe von Kaletra nicht zugelassen ist, wird Kaletra (400mg LPV geboostet mit 100mg RTV) zweimal täglich eingesetzt<sup>[7]</sup>.

Die Studie hat bis zum 15. Dezember (laut Presserklärung von Tibotec) 691 Patienten rekrutiert, womit sie ihr Rekrutierungsziel eigentlich erreicht hat. Die Webseite [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) listet diese Studie aber noch als offen und einige der aufgelisteten Studien-Zentren in Deutschland scheinen ebenfalls noch zu rekrutieren.

## Kommentar

24-Wochen-Daten! Leider kommt mal wieder eine neue Substanz auf den Markt, über die man nicht sehr viel weiß. Die bisher kommunizierten Nebenwirkungen bewegen sich in einem Spektrum, das von einem geboosteten PI zu erwarten ist.

Über Langzeitnebenwirkungen ist derzeit nichts bekannt.

## Integrasehemmer MK-0518

Der sich noch in der klinischen Forschung befindende orale Integrasehemmer MK-0518 war bei intensiv vorbehandelten HIV-Patienten auch nach 24 Wochen Behandlung in Kombination mit einer optimierten Hintergrundtherapie (optimized background therapy, OBT) im Vergleich zu Placebo virologisch besser wirksam<sup>[8]</sup>. Die Zwischenauswertung einer noch laufenden Phase-II-Studie, in der 179 Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion zweimal täglich 200 mg, 400 mg oder 600 mg MK-

<sup>7</sup> Näher Informationen zu dieser Studie und den deutschen Studienzentren: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00258557?order=1>

<sup>8</sup> Grinsztejn B, Nguyen B., Katlama C., et al.: Potent Efficacy Of Mk-0518, A Novel HIV-1 Integrase Inhibitor, In Patients With Triple-class Resistant Virus: 24-week Data. Program an Abstracts of the 46<sup>th</sup> Annual International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) in San Francisco, Kalifornien/USA, 2006, Abstract H-1670b





0518 oder Placebo jeweils kombiniert mit einer OBT erhielten, ergab zudem eine gute Verträglichkeit für alle drei untersuchten Dosierungen des Integrasehemmers.

Die HI-Viren der vorbehandelten Studienteilnehmer waren bereits gegen alle drei verfügbaren oralen Substanzklassen resistent.

Vorgelegt wurden die Zwischenergebnisse als Late Breaker auf der 46<sup>th</sup> Annual International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) in San Francisco, Kalifornien/USA.

„Diese Resultate sind sehr ermutigend, vor allem weil die Ergebnisse nach 16 Wochen Therapie, die dieses Jahr bereits auf der Konferenz für Retroviren und opportunistische Infektionen (CROI) vorgestellt wurden<sup>[9]</sup>, auch 24 Wochen lang anhalten“, betonte die Erstautorin Dr. Beatriz Grinsztejn, Rio de Janeiro/Brasilien.

„Sowohl nach 16 Wochen als auch nach 24 Wochen verringerte sich unter allen Dosierungen von MK-0518 in Kombination mit einer OBT im Vergleich zu Placebo und einer OBT die Viruslast signifikant und MK-0518 wurde sehr gut vertragen.“

MK-0518 gehört zur neuen Substanzklasse der Integrasehemmer. Diese Substanzen blockieren das virale Enzym Integrase, das für den Einbau der viralen DNA in die menschliche DNA verantwortlich ist. Die Folge: Das Virus kann sich nicht mehr vermehren und weitere Zellen infizieren.

Bisher verfügbar sind HIV-Medikamente, die die anderen beiden HIV-Enzyme Reverse Transkriptase und Protease hemmen, ein Integrasehemmer ist jedoch noch nicht zugelassen.

<sup>9</sup> Grinsztejn B., Nguyen B., Katlama C., et al: Potent Antiretroviral Effect of MK-0518, a Novel HIV-1 Integrase Inhibitor, in Patients with Triple-class Resistant Virus. Program and Abstract of the 13<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) in Denver, Colorado/USA, 2006, Abstract 159LB

## Studien-Design:

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Dosisfindungsstudie untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von 200mg, 400mg und 600mg MK-0518 plus OBT im Vergleich zu Placebo plus OBT. Die optimierte Hintergrundtherapie wurde auf Basis der vorangegangenen HIV-Therapien und Resistenztestungen individuell ausgewählt. Die HI-Viren der Patienten waren bei Studienbeginn resistent gegen mindestens ein Medikament aus jeder der drei oralen antiretroviralen Substanzklassen nukleosidale Reverse Transkriptasehemmer (NRTI), nicht nukleosidale Reverse Transkriptasehemmer (NNRTI) und Proteasehemmer (PI).

Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten die Patienten seit mindestens drei Monaten antiretroviral vorbehandelt sein und sie mussten eine Viruskonzentration im Blut  $>5.000$  HIV-RNA Kopien/ml und eine CD4-Zellzahl  $<50$  Zellen/mm<sup>3</sup> aufweisen. Im Median dauerte die Vorbehandlung neun Jahre, die mittlere Viruslast lag zu Beginn der Studie bei  $4,6 - 4,8 \log_{10}$  Kopien/ml und die mittlere CD4-Zellzahl bei  $220 - 274$  Zellen/mm<sup>3</sup>.

## Studienergebnisse:

Die Zwischenanalyse beruht auf Daten von 178 Patienten, die bereits seit 24 Wochen behandelt wurden. Demnach erreichten 57% bis 67% der Patienten in den drei Integrasehemmer-Armen eine Viruslast unter 50 Kopien/ml im Vergleich zu 14% der Patienten aus dem Placebo-Arm. Eine Viruslast unter als 400 Kopien/ml erreichten 70-73% bzw. 16% der Patienten. Alle untersuchten Dosierungen von MK-0518 wurden gut vertragen. Die Verträglichkeit der Integrasehemmer-Gruppen in Kombination mit OBT war vergleichbar der Verträglichkeit von Placebo plus OBT.

Die Patienten berichteten am häufigsten über Durchfall, Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Juckreiz (jeweils  $>5\%$  in jedem der Therapie-Arme). Vier Patienten



beendeten vorzeitig die Studie wegen unerwünschter Ereignisse.

Quelle: Presseerklärung der Firma MSD, München

## Expanded Access-Programm

In den USA und Europa hat die Herstellerfirma ein Programm zum erweiterten Zugang für diejenigen Patienten aufgelegt, die ohne diese neue Substanz keine Therapieoptionen mehr haben. Unter der folgenden Internet-Adresse können sich Ärzte über dieses Programm, das in Deutschland aufgrund der gesetzlichen Vorschriften als klinische Studie laufen muss, informieren:

<http://www.benchmark.com/secure/earmrk/earmrk.html>

## HIV/AIDS und Krebs

### In einer großen amerikanischen Studie wird bei Menschen mit HIV/AIDS die Entwicklung von Krebs untersucht.

Als 1981 in Nordamerika über erste Fälle damals noch unklarer Immunschwäche berichtet wurde, fielen folgende Merkmale auf:

- Die Erkrankung traf vor allem junge bisexuelle und schwule Männer.
- Es war nicht klar, was AIDS auslöste und wie der vermutete Erreger sich ausbreitete. Dies gab Anlass zu heftigen Spekulationen.
- AIDS war mit einem massiven Auftreten von zwei Krebsarten vergesellschaftet, die bis dato bei jungen Männern höchst selten auftraten: Kaposi-Sarkom (KS) und Non-Hodgkin-Lymphom (NHL).

Zahlreiche immunologische Forschungsarbeiten zeigten später, dass die Immunsysteme dieser jungen Männer auf sonderbare Weise dysfunktional waren. Auf der einen Seite waren T-Zellen und anderen Lymphozyten, die diese Krebsarten hätten bekämpfen sollen, geschwächt und

ihrer Aktivität war herabgesetzt. Auf der anderen Seite waren B-Zellen, die Antikörper produzieren, überstimuliert. Diese Überstimulation führte aber keineswegs zu einem besseren Schutz vor Infektionen oder Krebs.

Als sich später im Zuge der weiteren Ausbreitung der Epidemie immer sich mehr Frauen mit HIV infizierten und vermehrt Zervixkarzinome diagnostiziert wurden, wurde der invasive Gebärmutterhalskrebs der Liste der AIDS-assoziierten Krebserkrankungen zugefügt.

Was diese drei Krebsarten gemeinsam haben ist, dass sie alle mit hoher Wahrscheinlichkeit von Viren verursacht werden, manche dieser Viren werden sexuell übertragen:

- Invasiver Gebärmutterhalskrebs: wird von bestimmten Stämmen (v.a. 16 und 18) des humanen Papilloma-Virus (HPV) verursacht
- Kaposi-Sarkom: wird vom Stamm 8 des Humanen Herpes-Virus (HHV-8) verursacht
- Non-Hodgkin-Lymphom: wird offensichtlich von überstimulierten B-Zellen verursacht, die möglicherweise mit Epstein-Barr-Virus (EBV) infiziert sind

In der Regel kann ein gesundes Immunsystem die Vermehrung dieser Viren unter Kontrolle halten. Der Langzeitschaden, der durch HIV verursacht wird, führt dazu, dass diese Viren der Kontrolle des Immunsystems entkommen, Zellen infizieren und deren Transformation zu Krebszellen auslösen.

Nach 1996 hat die Verfügbarkeit der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) in den Industrienationen zu einem dramatischen Rückgang bei den AIDS-assoziierten Infektionen geführt. Der Einfluss der HAART auf Krebserkrankungen ist jedoch nicht einheitlich. Einige Studien legen einen Rückgang bestimmter Krebsformen nahe – andere Studien legen



jedoch einen Anstieg bestimmter Krebsformen nahe. Um die Veränderungen bei den Krebserkrankungen zu bewerten, die Menschen mit HIV/AIDS betreffen, hat ein amerikanisches Forscherteam tausende von Patientenakten von US-amerikanischen HIV/AIDS-Patienten aus den Jahren 1980 – 2002 ausgewertet.

Sie fanden heraus, dass sich das Risiko, an bestimmten Krebsformen zu erkranken, bereits vor Einführung der HAART erniedrigt hat. Das Risiko an nicht mit HIV/AIDS in Zusammenhang stehenden Krebsformen zu erkranken, scheint aber nach Einführung der HAART gestiegen zu sein.

### **Studiendetails**

Das Team des National Cancer Institutes analysierte Informationen aus den Krebsregistern großer amerikanischer Städte. Die Arbeitsgruppe stratifizierte die Krebsfälle bei Menschen mit HIV/AIDS in die drei folgenden Zeitperioden:

- 1980 – 1989 – keine antiretroviralen Substanzen verfügbar oder nur begrenzte Verfügbarkeit
- 1990 – 1995 – Behandlung mit einem oder zwei antiretroviralen Medikamenten
- 1996 – 2002 – die HAART-Ära

Insgesamt wurden Daten von 375.933 HIV/AIDS-Patienten ausgewertet.

### **Ergebnisse**

#### **Trends in der Population**

Ein zunehmender Teil der Menschen mit HIV/AIDS ist mittlerweile weiblich und farbig. Der Anteil der Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), ist über die Zeit zurückgegangen.

#### **Trends bei den Krebserkrankungen**

Die Arbeitsgruppe fand heraus, dass KS und NHL die am häufigsten Krebsformen

sind, die bei Menschen mit HIV/AIDS auftraten. Das Risiko, an diesen beiden Krebsarten zu erkranken lag deutlich über dem Risiko der HIV-negativen Bevölkerung.

#### *Veränderungen beim Kaposi-Sarkom (KS)*

Das Risiko an KS zu erkranken sank – so die Forscher – bereits lange vor Einführung der HAART in den 1980er Jahren ab. Das Absinken setzte sich bis in die frühen 1990er Jahre fort und beschleunigte sich mit der Einführung der HAART. Nach der flächendeckenden Einführung der HAART, sank das Risiko allerdings bei MSM, Frauen und heterosexuellen Männern nicht weiter ab.

#### *Veränderungen beim Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)*

Das Muster der Veränderungen beim NHL-Risiko ist dem des KS sehr ähnlich. Das Absinken des Risikos begann in den 1980er Jahren und setzte sich bis in die 1990er Jahre fort. Nach Einführung der HAART sank das Risiko eines NHL im Gehirn/der Wirbelsäule dramatisch ab.

#### *Invasiver Gebärmutterhalskrebs*

Über die Beobachtungszeit der Studie sank das Risiko für die Entwicklung eines Zervix-Karzinoms bei den 71.564 HIV-positiven Frauen, deren Daten untersucht worden waren, nicht ab. Insgesamt entwickelten etwa 1% der Frauen ein Zervix-Karzinom.

#### *Nicht mit HIV/AIDS-assoziierte Tumoren*

Unter den vielen nicht mit HIV/AIDS assoziierten Krebserkrankungen entdeckten die Forscher einen besorgniserregenden Trend. Das Risiko, an einem der folgenden Krebsformen zu erkranken, stieg über die Zeit:

- Hodgkin Lymphom (HL)
- Nierenkrebs
- Lungenkrebs



## Diskussion

Die Arbeitsgruppe ist sich nicht sicher, warum das Risiko für ein KS oder ein NHL bereits vor Einführung der HAART in den Vereinigten Staaten absank. Sie sind sich aber in einem sicher: Das Risiko, an einem „AIDS-definierenden Tumor [zu erkranken], ist in der HAART-Ära nicht weiter abgesunken.“ Sie spekulierten über mögliche Gründe dieses im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhten Risikos: der Verlust der Wirksamkeit der HAART über die Zeit – möglicherweise aufgrund der Resistenzentwicklung. Andere Faktoren für dieses erhöhte Risiko könnten mit den Problemen manchen Menschen mit HIV/AIDS zusammenhängen, eine adäquate gesundheitliche Versorgung zu erhalten (kein oder verzögerter Zugang zum Medizinsystem); dies kann zu einem schweren Immunschaden führen.

Das erhöhte **Lungenkrebsrisiko** wird wahrscheinlich in einem hohen Ausmaß durch den hohen Anteil der Menschen mit HIV/AIDS verursacht, die Tabak rauchen. Allerdings merkte das Team an, dass sie nicht ausschließen könnten, dass noch andere Faktoren dazu beitragen.

Menschen mit HIV/AIDS haben nach wie vor ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung höheres Risiko für ein **Hodgkin-Lymphom** (HL). Die Wissenschaftler beschrieben dieses Risiko als „substanziell erhöht über die Zeit ... ein stetiger Anstieg zwischen 1990 und 2002.“ Warum das so ist, bleibt unklar und bedarf weiterer Studien.

Die Wissenschaftler sind sich ebenfalls nicht sicher, warum es einen geringen, aber besorgniserregenden Anstieg beim **Nierenkrebs** gegeben hat. Sie spekulierten, dass dies möglicherweise auf Nierenschädigungen zurückzuführen sei, die „von HIV oder den HIV-Medikamenten verursacht“ werden. Auch hier ist dringend weitere Forschung notwendig.

Insgesamt hat die Untersuchung zeigen können, dass die HAART das Risiko, an bestimmten Krebsformen zu erkranken vermindert. Nichtsdestoweniger bleibt das Risiko, an anderen Krebsformen zu erkranken für Menschen mit HIV/AIDS höher als in der Allgemeinbevölkerung. Sollten die Krebserkrankungen aus Funktionsstörungen des Immunsystems durch die HIV-Infektion zurückzuführen sein, wird dieses Risiko solange erhöht bleiben, bis die Immunfunktionen normalisiert werden können. Ist jedoch dieses Risiko aufgrund der Medikamente (bzw. ihrer Abbauprozesse bzw. Abbauprodukte) erhöht, wird dieses Risiko mit zunehmender Therapiedauer weiter ansteigen.

## Literatur

1. Engels PA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. [AIDS. 2006 Aug 1;20\(12\):1645-54.](#)
2. Carbone A and Gloghini A. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. [Br J Haematol. 2005 Sep;130\(5\):662-70.](#)
3. Little RF. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: etiology, epidemiology and impact of highly active antiretroviral therapy. [Leuk Lymphoma. 2003;44 Suppl 3:S63-8.](#)

Quelle: Sean Hosein, CATIE News: 7. November 2006



## **Impressum**

### **Autor**

Bernd Vielhaber

Fon: 05176 – 976 76 76/ Fax: 05176 – 976 76 77

E-Mail: [redaktion@hivcommunity.net](mailto:redaktion@hivcommunity.net)

### **Lektorat**

Helmut Hartl, München und Arnold Dörr, DAH

### **Herausgeber**

Deutsche AIDS-Hilfe e.V., Armin Schafberger

Dieffenbachstraße 33, 10967 Berlin

Fon: 030 – 69 00 87 30 / Fax: 030 – 69 00 87 42

[www.aidshilfe.de](http://www.aidshilfe.de)

E-mail: [hivreport@dah.aidshilfe.de](mailto:hivreport@dah.aidshilfe.de)

### **Bestellung und Rückfragen**

Bei technischen Problemen, Bestellung oder Änderung wenden Sie sich bitte an

Uli Sporleder, 030 / 69 00 87 62

E-Mail: [uli.sporleder@dah.aidshilfe.de](mailto:uli.sporleder@dah.aidshilfe.de)

**Diskussionsforum** für die Leserinnen und Leser des HIV.Reports:

<http://www.hivcommunity.net/orion/viewforum.php?f=14>

Das Forum ist durch ein Passwort geschützt. Es lautet: HIVREPORTDE (bitte in Großbuchstaben eintippen).

### **Spendenkonto der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.**

Kto.-Nr. 220 220 220, Berliner Sparkasse,

BLZ 100 500 00

### **Wichtige Hinweise!**

Die hier genannten Verfahren, Medikamente, Inhaltsstoffe und Generika werden ohne Rücksicht auf die bestehende Patentlage mitgeteilt. Geschützte Waren-namen (Warenzeichen) sind nicht als solche gekennzeichnet; es darf daher nicht angenommen werden, dass es sich bei den verwendeten Bezeichnungen um freie Warennamen handelt. Redaktion und Herausgeber übernehmen keinerlei Gewähr für die Richtigkeit der Angaben und haften nicht für Schäden durch etwaige Irrtümer. Wir raten unseren Leserinnen und Lesern, auf die Originaltexte und die Beipackzettel der Herstellerfirmen zurückzugreifen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Substanz verschrieben werden soll, mit der weder der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin noch der Patient/die Patientin vertraut sind.

### **Wir danken für die Unterstützung von:**

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung,  
Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb,  
Gilead Science, GlaxoSmithKline, Hoffmann La Roche

