
HIV•REPORT.DE

HERAUSGEGEBEN VON DER DEUTSCHEN AIDS-HILFE E.V.

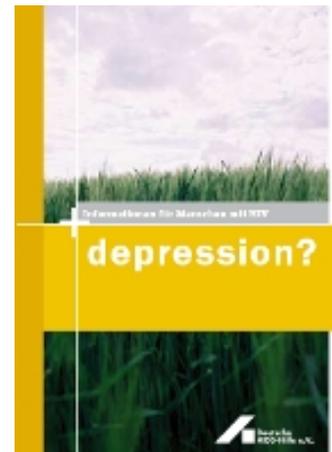
Ausgabe Nr. 11/2008 vom 03.12.2008

INHALT

FDA: Darunavir für nicht vortherapierte Patienten.....	2
EMEA zieht nach.....	2
Beschneidung, HIV und STI bei MSM..	2
Konferenzbericht ICAAC/IDSA 2008....	7
Neue Optionen für die Ersttherapie	8
Etwas Neues: Raltegravir versus Efavirenz	8
Etwas Altes: Drei aktualisierte Kopf-an-Kopf-Vergleichsstudien	13
Etwas Wiederholtes: Maraviroc versus Efavirenz	24
Etwas dazwischen: Therapiebeginn bei einer CD4-Zellzahl zwischen 350 und 500 Zellen/µl.....	30
Schlussfolgerungen	34

Depression?

Zahlreiche Studien zeigen ein erhöhtes Risiko für Menschen mit HIV, an einer Depression zu erkranken. Leider erhalten zu wenige die erforderliche fachgerechte Behandlung. Zu groß ist die Scham der Betroffenen, sich Unterstützung zu holen, zu mächtig ist das gesellschaftliche Tabu, welches das Thema "seelische Erkrankungen" immer noch umgibt. Hierdurch wird Leiden unnötig verlängert und der Zugang zu vorhandenen, wirkungsvollen Behandlungsmöglichkeiten erschwert. Ziel dieser sehr kurz gefassten Broschüre ist, allgemeinverständlich über die Zusammenhänge von HIV, Angst und Depression zu informieren. Beschrieben wird, an welchen Symptomen man eine Depression bei sich selbst und anderen erkennen kann, an wen man sich in einem solchen Fall wenden kann und welche Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Es geht darum, Betroffenen und Angehörigen deutlich zu machen, dass es sich bei depressiven Symptomen nicht um den Ausdruck einer Verfehlung oder Willensschwäche handelt, sondern dass die Depression eine ernsthafte Erkrankung darstellt, für die es heute wirksame Behandlungsmöglichkeiten gibt.



DIN A 6, 45 Seiten

Bestell Nr. 027001

[Online Bestellen](#)

FDA: Darunavir für nicht vorththerapierte Patienten

FDA lässt Darunavir (Prezista) für die Behandlung von nicht vorththerapierten Patienten zu

Am 21. Oktober 2008 hat die FDA – auf der Grundlage einer 48-Wochen-Studie, die gebootetes Darunavir mit geboostetem Lopinavir (Kaletra) vergleicht, Darunavir (Prezista) für die Behandlung von HIV-infizierten Erwachsenen zugelassen, die bislang keine antiretrovirale Therapie eingenommen hatten. Bislang war Darunavir nur für die HIV-Therapie nach vorherigem Therapieversagen und PI-Resistenzen zugelassen. Die nun in den USA erfolgte Indikationserweiterung geht mit einer Reduktion der Tagesdosis (bei intensiv vorbehandelten Patienten 1.200 mg Darunavir BID plus 200 mg Ritonavir BID) auf 800 mg Darunavir QD plus 100 mg Ritonavir QD.

Trotz bislang nichtvorliegender entsprechender Zulassung hat die International AIDS Society (IAS)–USA – auf der Grundlage positiver Ergebnisse der ARTEMIS-Studien ([AIDS Clin Care Aug 11 2008](#)), in

der geboostetes Darunavir mit geboostetem Lopinavir (Kaletra) verglichen wurde, vor mehr als zwei Monaten geboostetes Darunavir bereits für das initiale PI-Therapieregime empfohlen ([JW Infect Dis Aug 27 2008](#)).

EMA zieht nach

Am 23. Oktober hat das CHMP der EMA die Ausweitung der Indikation von Prezista auf vorbehandelte Patienten empfohlen (bislang intensivst vorbehandelte nach mehrfachem PI-Versagen).

Am 20. November hat das CHMP dann die Ausweitung der Indikation auf bislang nicht vorbehandelte Patienten empfohlen. Allerdings in einer reduzierten Dosierung von 800mg Darunavir geboostet mit 100mg Ritonavir.

Beschneidung, HIV und STI bei MSM

Metaanalyse: Beschneidungsstatus und das Risiko für HIV und sexuell übertragbare Infektionen (STI) bei Männern, die Sex mit Männern haben

Gregorio A. Millett, Stephen A. Flores, Gary Marks und Kollegen von der Abteilung für HIV/AIDS-Prävention der amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in Atlanta, Georgia, haben in der Ausgabe vom 8. Oktober 2008 der medizinische Fachzeitschrift *Journal of the American Medical Association (JAMA)* eine Untersuchung veröffentlicht, in der sie, mit Hilfe einer Metaanalyse der bislang veröffentlichten Studienergebnisse, versucht haben eine Aussage darüber zu treffen, ob eine Beschneidung von Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), irgendeine Auswirkung auf deren Risiko hat, sich mit HIV und/oder sexuell übertragbare Infektionen (STI) zu infizieren.

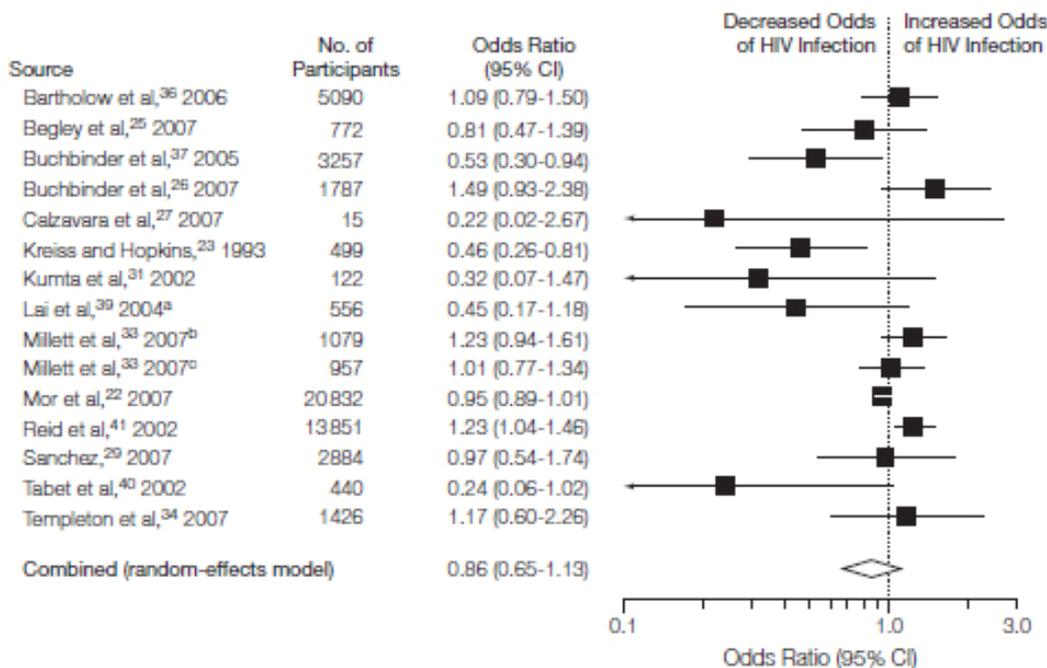
Randomisierte kontrollierte Studien an afrikanischen Männern haben gezeigt, dass die Beschneidung von Männern die Wahrscheinlichkeit der HIV-Übertragung von der Frau auf den Mann um ca. 60 % reduziert. Beobachtungsstudien haben darüber hinaus nahegelegt, dass die Beschneidung von heterosexuellen Männern möglicherweise gegen eine Ansteckung mit anderen sexuell übertragbaren Infektionen (STI) – wie Syphilis, Chlamydien oder ulzerierende genitale Erkrankungen – schützt. Der schützende Effekt der Beschneidung bei heterosexuellen Männern hat eine Diskussion darüber in Gang gesetzt, welche Rolle die Beschneidung unter Umständen bei der Reduktion von HIV und STI bei MSM haben könnte.



Dazu analysierten sie 4.337 zwischen 1989 und Februar 2008 veröffentlichte und nicht veröffentlichte (etwa Vorträge auf Konferenzen oder Abstracts, die nicht in der wissenschaftliche Fachliteratur veröffentlicht worden sind) Studien. Im Zuge der

Sichtung und Bewertung der Datenqualität, blieben 15 Studien übrig, die sowohl beschnittene als auch unbeschnittene Männer eingeschlossen hatten. Nur sie flossen in die Metaanalyse ein.

Figure 2. Overall Effect Size Estimates for Male Circumcision and HIV Infection Among Men Who Have Sex With Men (14 Studies; 15 Findings)



HIV denotes human immunodeficiency virus; and CI, confidence interval. Odds ratios are from reconstructed 2 x 2 tables and may differ from those in original reports. Odds ratios of less than 1 indicate decreased odds of HIV infection among circumcised men who have sex with men.

^aAdditional data were obtained from authors, co-authors, or principal investigators.

^bDenotes black participants.

^cDenotes Latino participants.

Die Autoren kommentieren ihre Ergebnisse wie folgt:

„In dieser Metaanalyse von 15 Beobachtungsstudien zur Beziehung zwischen Beschneidungsstatus und HIV-Infektion bei 53.576 MSM, lag das Risiko HIV-positiv zu sein bei den beschnittenen Männern um 14% niedriger, als bei den unbeschnittenen Männern. Dieser Unterschied war statistisch aber nicht signifikant. Auch wenn wir die Analyse auf die Studien mit Männern beschränkten, die angaben, hauptsächlich insertiven (also eindringenden) Analverkehr zu betreiben, waren die Gesamtergebnisse statistisch nicht signifi-

kant. Die Auswertung auf STI ergab ebenfalls keine statistisch signifikante Beziehung zum Beschneidungsstatus von MSM. Dessen ungeachtet hatten wir eine ausreichende statistische Power für die HIV-Analysen und eine angemessene statistische Power für die meisten STI-Analysen.

Zusammengenommen weisen diese Befunde auf eine unzureichende Beweislage für eine Beziehung zwischen Beschneidung und HIV-Infektionen oder anderen STI bei den verfügbaren, an MSM durchgeführten Beobachtungsstudien hin.

Unsere Metaanalyse ergab aber verschiedene wichtige Ergebnisse.



Erstens: Wir fanden eine statistisch signifikante, schützende Beziehung zwischen der Beschneidung von MSM in Studien, die vor der Einführung der HAART durchgeführt worden waren, jedoch eine statistisch nicht signifikante Beziehung in Studien, die nach der Einführung der HAART durchgeführt worden waren. Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied kann mit der Zunahme des sexuellen Risikoverhaltens von MSM nach Einführung der HAART zusammenhängen. Es ist gut dokumentiert, dass die Überzeugung, die HAART begrenze die HIV-Übertragungswahrscheinlichkeit, mit einer Zunahme sexuellen Risikoverhaltens bei MSM vergesellschaftet ist [43] und dass die Ära seit der Einführung der HAART durch höhere Raten sexuellen Risikoverhaltens bei MSM [44, 45, 46, 47, 48] definiert wird, ebenso wie durch STI-Ausbrüche [49, 50, 51] und eine erhöhte Rate an HIV-Übertragungen [52, 53, 54, 55, 56]. Die seit der Verfügbarkeit der HAART höheren Raten sexuellen Risikoverhaltens bei MSM mag die relative Effektivität der männlichen Beschneidung vermindert haben – was durch Studien an MSM bestätigt wird, die zeigen, dass Risikoverhalten (ungeschützter Analverkehr) relativ mehr zu Serokonversionen beiträgt, als der Beschneidungsstatus. [37]

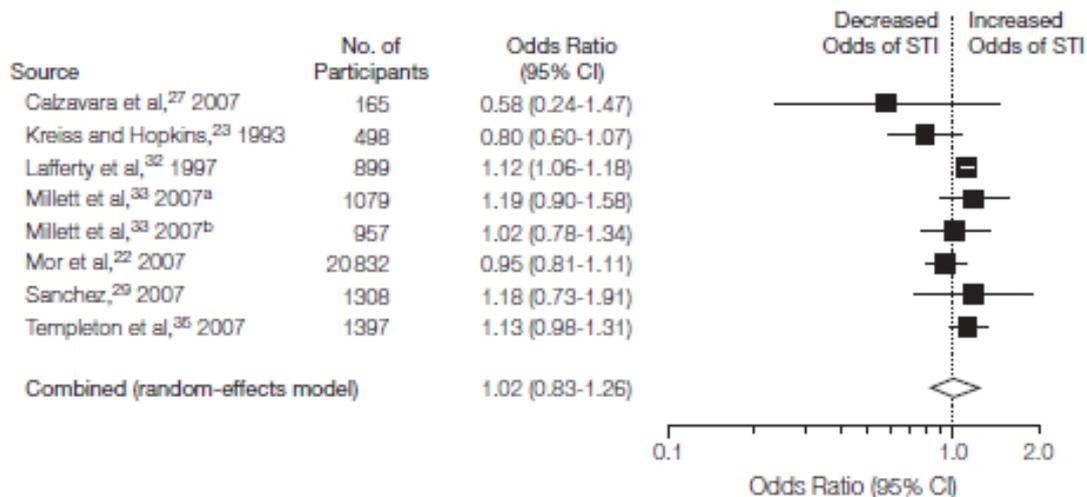
Zweitens: Beschneidung war in der Gesamtanalyse der Studien und der Analyse nach den Strata der Merkmale der Testgruppen, nicht mit STI vergesellschaftet – allerdings war die statistische Power für verschiedene STI-Analysen gering. Stratifizierte Analysen nur der Studien mit höherer Qualität und der Studien mit moderater Beschneidungsrate deuten darauf hin, dass die Beschneidung mit einem statistisch nahezu signifikant größeren Risiko für die Akquisition einer STI vergesellschaftet ist. Allerdings muss man bei der Interpretation dieser Ergebnisse Vorsicht

walten lassen, denn in jeder stratifizierten Analyse sind nur zwei Studien eingeschlossen gewesen. Weiter können diese Befunde das Ergebnis nicht kontrollierter Störvariablen sein, da STI über andere Wege übertragen werden können als durch insertiven penilen Geschlechtsverkehr (etwa oral, von Fingern in den Anus, Haut-Haut-Kontakte und rezeptiven Analverkehr) [57, 58, 59, 60, 61] und so jeden mit dem Beschneidungsstatus assoziierten Effekt umgehen.

Drittens: Unsere Auswertung zeigt, dass die verfügbare wissenschaftliche Literatur, die den Beschneidungsstatus und HIV/STI bei MSM überprüft, von sehr unterschiedlicher methodologischer Qualität ist. In unsere Metaanalyse eingeschlossene Studien sind möglicherweise nicht ausdrücklich dazu entworfen worden, HIV/STI in Relation zur männlichen Beschneidung zu untersuchen und unsere statistisch nicht signifikanten Befunde sind möglicherweise auf die Variabilität der Studien zurückzuführen und nicht auf das Nichtvorhandensein eines Effektes. Etwa zwei Drittel der in unserer Metaanalyse eingeschlossenen Berichte haben keine ausreichend hohe methodologische Qualität. Die Punktschätzungen als auch die Breite der Konfidenzintervalle schlossen ein breites Spektrum an Werten ein. Die Heterogenität der Studien untereinander war in der Gesamt- und der Strata-Analyse moderat bis hoch. Eine gesonderte Analyse der Studien, die HIV als Endpunkt hatten und die höchste methodologische Qualität auswiesen, ergab eine schützende, wenn gleich statistisch nicht signifikante Beziehung zwischen Beschneidung und HIV-Infektion. Jedoch fanden wir heraus, dass – mit zunehmender Qualität der Studie – beschnitten zu sein mit einem niedrigeren Risiko für eine HIV-Infektion assoziiert war.



Figure 3. Overall Effect Size Estimates for Male Circumcision and STI (Other Than HIV) Among Men Who Have Sex With Men (7 Studies; 8 Findings)



HIV denotes human immunodeficiency virus; CI, confidence interval; and STI, sexually transmitted infection. Odds ratios are from reconstructed 2 × 2 tables and may differ from those in original reports. Odds ratios of less than 1 indicate decreased odds of STI among circumcised men who have sex with men.

^aDenotes black participants.

^bDenotes Latino participants.

Einige Muster in den Analyseergebnissen der Strata sind interessant, da sie auf eine potentielle Schutzwirkung der Beschneidung bei MSM hindeuten. Obwohl statistisch nicht signifikant, war die Beschneidung stärker mit einem Schutz vor HIV assoziiert, wenn der Anteil der Beschnittenen in der Studienpopulation unter 50% lag – oder niedriger im Vergleich zu Populationen mit einem Anteil an Beschnittenen über 50%. Ein ähnliches Muster war in der Analyse offensichtlich, wenn sie nach Ländern stratifiziert wurde. Die US-Studien zusammengenommen – in denen die Prävalenz der Beschneidung relativ hoch ist [62] – zeigten eine Reduktion des Risikos einer HIV-Infektion um 9% für beschnittene Männer. Im Gegensatz dazu war die Reduktion des Risikos in Ländern größer, in denen bei Erwachsenen niedrigere Beschneidungsraten herrschen, als in den Vereinigten Staaten [63] (15% Reduktion in Studien, die in anderen Industrienationen durchgeführt worden sind und 51% in Studien, die in Entwicklungsländern durchgeführt worden sind). Wir fanden in Studien, in denen der Beschneidungsstatus mittels Untersuchung des Genitals und

der HIV-Status mittel diagnostischem Test ermittelt, die multivariaten Analysen um Störfaktoren bereinigt und die Studienpopulation auf MSM beschränkt wurde, die hauptsächlich nur insertiven Analverkehr praktizierten, auch eine vergleichsweise stärkere – wenn auch statistisch nicht signifikante – schützende Beziehung zwischen Beschneidung und HIV-Infektion bei MSM. Außerdem fanden wir eine 53%ige Reduktion des Risikos für eine HIV-Infektion bei beschnittenen Männern in der Vor-HAART-Ära – was mit der berichteten Risikoreduktion von 50% – 60% bei beschnittenen heterosexuellen Männern in den drei afrikanischen randomisierten kontrollierten Studien [1, 2, 3] und einer veröffentlichten Metaanalyse von Studien mit heterosexuellen afrikanischen Männern [64] vergleichbar ist.

Unsere Metaanalyse hat verschiedene Stärken.

Erstens: Es ist die umfassendste Metaanalyse von Studie zur männlichen Beschneidung und dem HIV oder STI-Risiko bei MSM.

Zweitens: Wir stratifizierten die Daten nach verschiedenen Studiendesigns und Merkmalen der Studienpopulationen, um das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von Beziehungen abzuschätzen.

Drittens: Die Hälfte der analysierten Stichprobe (über 26.000 teilnehmende MSM) entstammte von nicht veröffentlichten Daten, was die Bedenken bezogen auf einen Publikations-Bias minimiert.

Viertens: Unsere Metaanalyse schloss US-amerikanische und internationale Studien an MSM ein, ebenso wie Studien aus entwickelten Ländern und Entwicklungsländern.

Und fünftens: Unsere Schlussfolgerungen sind durch Power-Analysen gestützt, durch Analysen der Heterogenität der aggregierten Befunde und durch Analysen, die sie Studien nach ihrer methodologischen Qualität stratifiziert.

Unsere Übersicht weist aber auch verschiedene Begrenzungen auf.

Die in unsere Metaanalyse eingeschlossenen Studien waren Beobachtungsstudien und waren nicht (alle) für potentielle Störvariablen kontrolliert. Jedoch lieferten vier Studien [23, 29, 33, 37] multivariate Befunde, die für Alter und HIV-relevantes Risikoverhalten kontrolliert waren und diese aggregierten Analysen waren statistisch nicht signifikant.

Eine andere Begrenzung liegt darin, dass ein substanzieller Anteil der Studien in unserer Metaanalyse Querschnittsstudien waren, was die Schlussfolgerung für die HIV- oder STI-Inzidenz beschränkt. Ebenso entstammten die Analysen von MSM, die hauptsächlich insertiven Analverkehr praktizieren aus Querschnittsuntersuchungen und schließen sicherlich MSM ein, die im Laufe ihres Lebens durchaus auch rezeptiven Analverkehr praktizieren, was die Beziehung zwischen Beschneidung und HIV-Infektion systematisch in Richtung „Null“ verzerren könnte.

Eine weitere Begrenzung ist, dass die moderate bis hohe Heterogenität zwischen

den Studien in vielen unserer Strata-Analysen erhalten blieb. Außerdem gab es nicht genügend Daten, um STI separat auszuwerten – abgesehen von Syphilis und Herpes simplex-Virus. Die Zusammenfassung aller STI-Daten in unseren Analysen verwässerte wahrscheinlich unsere Fähigkeit, einen Effekt zu entdecken.

Und: Wir entdeckten Hinweise auf einen Publikations-Bias bei den STI-Daten. Allerdings waren drei der sieben (43%) STI-Studien nicht veröffentlichte Studien und die aggregierten Analyse deckten keine statistisch signifikanten Assoziationen zwischen Beschneidung und STI in den veröffentlichten und den nicht veröffentlichten Studien auf.

Es bestehen in der verfügbaren Literatur über Beschneidung bei MSM beträchtliche Lücken. Zusätzliche prospektive Studien an MSM, die hohen Qualitätsansprüchen genügen (etwa: Untersuchung des Genitals, diagnostische Test für HIV/STI, multivariate Analysen) sind notwendig. [65] Weiterhin müssen mehr Daten über den Anteil der MSM, die ausschließlich insertiven Analverkehr praktizieren, her: ob dieser Anteil sich nach Ethnien, Alter, Geographie, kulturellem Kontext oder anderen Faktoren unterscheidet und über die Auswirkungen möglicherweise vermiedener HIV-Infektionen auf der Populationsebene, wenn diese Männer beschnitten werden.

Weiter Forschungsstudien sollten auch die Unterschiede des sexuellen Verhaltens zwischen beschnittenen und unbeschnittenen Männern untersuchen und wie sich diese Unterschiede auf HIV-Übertragungen auswirken. Zusätzlich sollte zukünftige Forschung die relative Wirksamkeit der derzeitigen Präventionsstrategien (also Verhaltensmodifikation bei MSM) [66] mit mathematischen Modellen männlicher Beschneidung und HIV-Infektionen bei MSM vergleichen.

Und zuletzt: Es ist unbekannt, ob es – im Vergleich zur Vagina – Unterschiede bei dem viralen Shedding im Anus gibt und wie sich dieser potentielle Unterschied der Viruslasten in den jeweiligen Körperhöhlen die Pro-Kontakt-Wahrscheinlichkeit der



HIV-Transmission auf einen unbeschneittenen, seronegativen, insertiven Partner auswirkt. [10]

Ernsthafte Überlegungen sollten darüber angestellt werden, wie eine randomisierte, kontrollierte Studie unter optimalen Bedingungen durchgeführt werden kann (hohe Akzeptanz der Beschneidung, hohe HIV-Prävalenz, niedrigen Beschneidungs-Prävalenz), um die potentiellen Implikationen für die Prävention der Beschneidung von MSM zu evaluieren. Die Beziehung zwischen Beschneidung und HIV-Infektion mag nicht über alle Gruppen von MSM gleich sein und durchzuführende Studien sollten HIV-negative MSM einschließen, die in erster Linie insertiven Analverkehr praktizieren und/oder in Gegenden der Welt leben, in denen HAART nicht verfügbar ist. Jedoch müssen ethische Überlegungen und Herausforderungen bei der Rekrutierung gründlich adressiert werden, bevor irgendeine randomisierte kontrollierte Studie an MSM initiiert wird.

Wir haben in unserer Metaanalyse von Beobachtungsstudien an MSM eine protektive, wenngleich statistisch nicht signifikante Beziehung zwischen Beschneidung und HIV-Infektion gefunden und eine statistisch nicht signifikante Beziehung zwischen dem Beschneidungsstatus und STI. Unsere Daten zeigten, dass männliche Beschneidung einen signifikanten schützenden Effekt vor einer HIV-Infektion in Studien bei MSM bedingt die vor der HAART-Ära durchgeführt worden sind, jedoch nicht danach – wahrscheinlich aufgrund der dokumentierten Zunahme sexuellen Risikoverhaltens seit der Verfügbarkeit der HAART. [44, 45, 46, 47, 48] Weitere Studien sind notwendig, um die Beziehung zwischen dem Beschneidungsstatus und der HIV-Infektion oder anderen STI bei MSM weiter zu erhellen.

Quelle: Gregorio A. Millett; Stephen A. Flores; Gary Marks; et al.: Circumcision Status and Risk of HIV and Sexually Transmitted Infections Among Men Who Have Sex With Men: A Meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(14):1674-1684 (doi:10.1001/jama.300.14.1674) - <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/300/14/1674>

Konferenzbericht ICAAC/IDSA 2008

25. – 28. Oktober 2008, Washington

Leider haben sich in den letzten Jahren die Arbeitsbedingungen für Konferenzteilnehmende zunehmend verschlechtert. Die zunehmend auf allen Konferenzen durchgesetzten Verbote zu fotografieren, machen eine zeitnahe Berichterstattung schwierig bis unmöglich. Angesichts der Materialfülle - wer kann schon während einer laufenden Konferenz über 1.000 Poster sichten und die abschreiben, die von Interesse sind oder gar während eines Vortrags die Datenflut auf den Dias fehlerfrei mitschreiben und dabei der Präsentation folgen? – wird eine zeitnahe Berichterstattung nahezu unmöglich. Dies ist umso ärgerlicher, als etwa die Veranstalter der ICAAC gegen teures Geld DVDs mit

Postern und Präsentationen verkaufen (die allerdings erst Wochen nach der Konferenz ausgeliefert werden) und daher ein finanzielles Interesse daran haben, dass das Fotografierverbot auch umgesetzt wird.

Mitschriften sind jedoch tückisch. So reicht unter Umständen ein Zahlendreher aus, um die Interpretation der präsentierten Ergebnisse ins Gegenteil zu verkehren. Das geschieht leider immer wieder – gerade im Zusammenhang einer sehr zeitnahen Berichterstattung (etwa von der laufenden Konferenz).

Die Redaktion bittet daher um Verständnis, dass in den letzten Jahren die Konfe-



renzberichte im HIV.Report mit einer deutlichen Zeitverzögerung erscheinen und häufig eine Mischung zwischen eigener Berichterstattung und der Übernahme und Übersetzung von Berichten Dritter sind, die für ihre Berichte die Präsentationen vorliegen hatten. Das hat einerseits der Tatsache geschuldet, dass ein einzelner Redakteur jeweils nur eine Sitzung besuchen kann, andererseits werden Journalisten aber auch nicht gleich behandelt. So erhalten insbesondere Vertreter von Websites, die im weitesten Sinne der ärztlichen Fort- und Weiterbildung dienen, von den Konferenzorganisatoren zeitnahe und direkten Zugang zu den Präsentationen und den Postern – sind also weder auf das nicht gestattete Fotografieren oder das Erscheinungsdatum der DVDs angewiesen.

Der folgende Bericht stammt von Dr. David A. Wohl von der University of North Carolina in Chapel Hill und wurde für *The Body Pro* geschrieben.

Die *American Society for Microbiology* (als Veranstalter ICAAC) und die *Infectious Diseases Society of America* (als Veranstalter der IDSA) haben sich – nach vielen Jahren – entschlossen, ihre Konferenzen zusammenzulegen. Das hat nicht nur etwa 15.000 Spezialisten für Infektionserkrankungen und Erreger nach Washington gebracht, sondern vor allem auch die Qualität der Konferenz erhöht. Möglicherweise war gerade bezüglich der Qualität des HIV-Teils der Konferenz besonders förderlich, dass die Internationale AIDS-Konferenz in diesem Jahr stattgefunden hat. Diese Konferenz ist – gleichwohl deren Bedeutung und die Notwendigkeit, das Thema HIV politisch „abzuhandeln“ unumstritten ist – für Wissenschaftler keine beliebte Plattform ihre Daten vorzustellen. Insofern hat die ICAAC/IDSA profitiert, denn Daten, die man eigentlich in Mexiko erwartet hätte, wurden nun in Washington präsentiert.

Neue Optionen für die Ersttherapie

Es wurde eine Vielfalt klinischer Studien – einschließlich einiger weniger Kopf-an-Kopf-Vergleiche – präsentiert. David A. Wohl stellt Vergleiche zwischen den Kopf-an-Kopf-Vergleichsstudien, der World Series und dem amerikanischen Präsidentenwahlkampf an (Zur Erinnerung: die Wahl fand etwa eine Woche nach Ende der Konferenz statt und nahm in den amerikanischen Medien einen Raum ein, den man, war man auf deutsche Medien angewiesen, nicht hätte erahnen können.) und meint, die zugrunde liegende Idee sei in allen drei Fällen die selbe: der Versuch, zwei oder mehr Bewerber für unsere „Loyalität“ zu vergleichen. Die Kopf-an-Kopf-Studien versuchen darzustellen, was ihrer Meinung nach der beste Weg sei, HIV zu behandeln.

Da aus Sicht des Autors die Medizin im Allgemeinen – und natürlich auch die HIV-Medizin – keine andere Wahl hat, als randomisierten, kontrollierten Studien zu huldigen, wenn es um die genaue Untersuchung der unterschiedlichen Therapien und um das Verständnis deren Vor- und Nachteile geht, fokussiert er seinen Bericht auf genau diese Studien.

Etwas Neues: Raltegravir versus Efavirenz

Die Studien fielen im Wesentlichen in drei (abgedroschene) Kategorien: etwa Altes, etwa Neues und etwas grundsätzlich – nun ja – Übertriebenes.

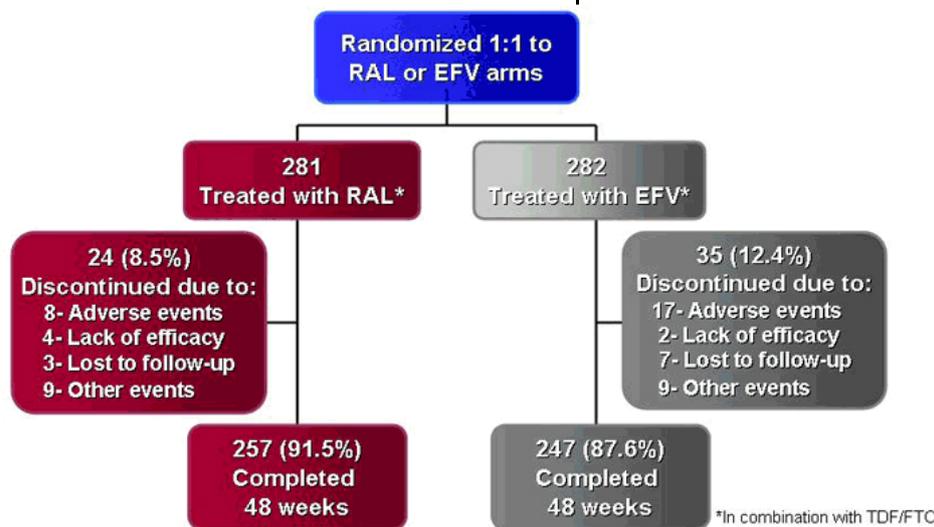
In der Kategorie „etwa Neues“ der randomisierten, kontrollierten Studien, war die STARTMRK-Studie [1] am beeindruckendsten. In dieser Studie wurde der erste Integrase-Inhibitor Raltegravir (Handelsname Isentress) untersucht.

¹ Lennox J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. [STARTMRK, a phase III study of the safety & efficacy of raltegravir \(RAL\)-based vs efavirenz \(EFV\)-based combination therapy in treatment-naive HIV-infected patients](#). In: Program and abstracts of the 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; October 25-28, 2008; Washington, D.C. Abstract H-896a.



Im Laufe des letzten Jahres haben wir uns zusehends daran gewöhnt, diese Substanz mit anderen zu kombinieren um intensivst vorbehandelte HIV-Patienten zu behandeln. Einige Ärzte haben sich dazu verleiten lassen, diese Substanz als Teil einer Folgetherapie (second line) einzusetzen. Ohne Ritonavir und nur eine geringe Pillenzahl – also leicht einzusehen,

warum Raltegravir in diesem Zusammenhang ein praktisches Medikament ist. Bislang gab es aber nur wenige Daten, die denjenigen Ärzten, die es juckt, Raltegravir in der Ersttherapie einzusetzen, den Rücken stärken konnte.



Jeffrey Lennox et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-896a. Reprinted with permission. Copyright © 2008 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. All Rights Reserved.

Abbildung 1: STARTMRK: Disposition der Patienten

Martin Markowitz hat in Mexiko Daten einer relativ kleinen Dosisfindungsstudie präsentiert, in der Raltegravir mit Efavirenz verglichen wurde. [2] Diese Ergebnisse waren insofern eine Beruhigung, als es auch nach 96 Wochen keine krassen Unterschiede zwischen den beiden Substanzen gab.

Auf dieser Konferenz präsentierte Jeff Lennox aus Atlanta die erste große Studie über Raltegravir in der initialen HIV-Therapie. Die **STARTMRK-Studie** ist doppelblind und vergleicht Raltegravir zweimal täglich mit Efavirenz einmal täglich plus Tenofovir/Emtricitabin (Handelsname Tru-

vada) bei nicht vorbehandelten HIV-Patienten. [1]

Wie die meisten vergleichbaren Studien war auch diese Studie eine Nicht-Unterlegenheits-Studie. Die obere Grenze des Konfidenzintervalls für die Nicht-Unterlegenheit wurde bei 12% angesetzt. Überschreitet also das 95%-Konfidenzintervall diese Grenze, kann man nicht mehr sagen, dass die Substanz der Vergleichssubstanz nicht unterlegen ist. Der primäre Endpunkt war selbstverständlich eine Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 RNA-Kopien/ml zum Zeitpunkt Woche 48. Studienteilnehmer/innen, die die Studie abbrachen, wurden in der Statistik als „Versager“ eingestuft.

² Markowitz M, Nguyen B-Y, Gotuzzo E, et al, and the Protocol 004 Part II Study Team. [Sustained antiretroviral efficacy of raltegravir as part of combination ART in treatment-naive HIV-1 infected patients: 96-week data](#). In: Program and abstracts of the XVII International AIDS Conference; August 3-8, 2008; Mexico City, Mexico. Abstract TUAB0102. [Dias ansehen: Download PowerPoint](#)



	RAL*	EFV*
# Patients Treated	n = 281	n = 282
Age (Mean, Years)	38	37
% Male	81	82
% Non-White	59	56
vRNA Copies/mL (Geometric Mean)	103,205	106,215
% With vRNA > 10 ⁵ Copies/mL	55	51
Mean CD4+ Count (Cells/μl)	219	217
% With CD4+ ≤ 200 Cells/μl	47	48
% Hepatitis B or C	7	7
% Non-Clade B	21	17

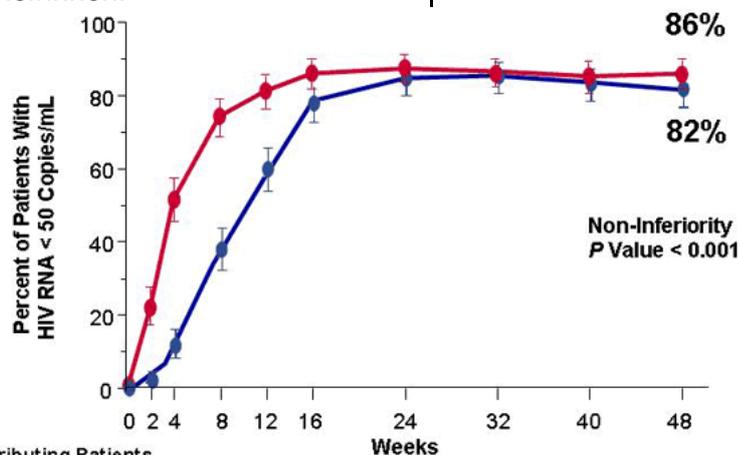
*In combination with TDF/FTC

Jeffrey Lennox et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-896a. Reprinted with permission. Copyright © 2008 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. All Rights Reserved.

Abbildung 2: Charakteristika der Patientenpopulation bei Studienbeginn

Etwa 280 Studienteilnehmer/innen wurden in jeden Studienarm eingeschleust. Wie bei den meisten in den USA durchgeführten Studien, war die Studienpopulation hauptsächlich männlich und nicht weiß. Etwa 60 % der Teilnehmenden waren Afro-Amerikaner/innen.

Zum Zeitpunkt Woche 48 hatten mehr Teilnehmende im Efavirenz-Arm die Studie vorzeitig beendet, als im Raltegravir-Arm. Aus einer ganzen Reihe Gründe hat es im Efavirenz-Arm mehr Studienabbrüche gegeben – die Nebenwirkungen waren einer davon.



Number of Contributing Patients

● Raltegravir 400 mg BID*	281	279	281	279	281	279	278	280	280
● Efavirenz 600 mg QHS*	282	282	282	282	281	282	280	281	281

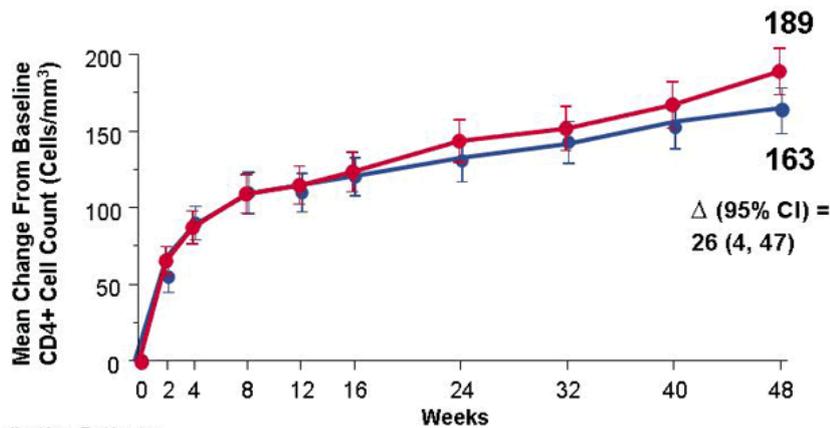
*In combination with TDF/FTC

Jeffrey Lennox et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-896a. Reprinted with permission. Copyright © 2008 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. All Rights Reserved.

Abbildung 3: Prozentanteil der Patienten mit einer VL <50; 95% CI (Abbrecher = Versagen)

Zum Zeitpunkt Woche 48 hatten 86 % der Patient(inn)en im Raltegravir-Arm eine Viruslast unter 50 Kopien/ml – im Vergleich zu 82 % der Patient(inn)en im Efavirenz-Arm. Bemerkenswerterweise lag Raltegravir nicht nur gleichauf mit Efavirenz, es scheint sogar ein wenig besser zu sein – auch wenn das statistisch nicht signifi-

kant war. Als ein weiterer Pluspunkt kann hier die geringere Zahl der nebenwirkungsbedingten Studienabbrüche gelten. Raltegravir erfüllt eindeutig die Bedingungen der Nicht-Unterlegenheit – mit anderen Worten: Raltegravir war Efavirenz nicht unterlegen.



Number of Contributing Patients

● Raltegravir 400 mg BID*	281	274	277	272	270	266	260	259	258
● Efavirenz 600 mg QHS*	281	272	272	268	269	266	260	254	251

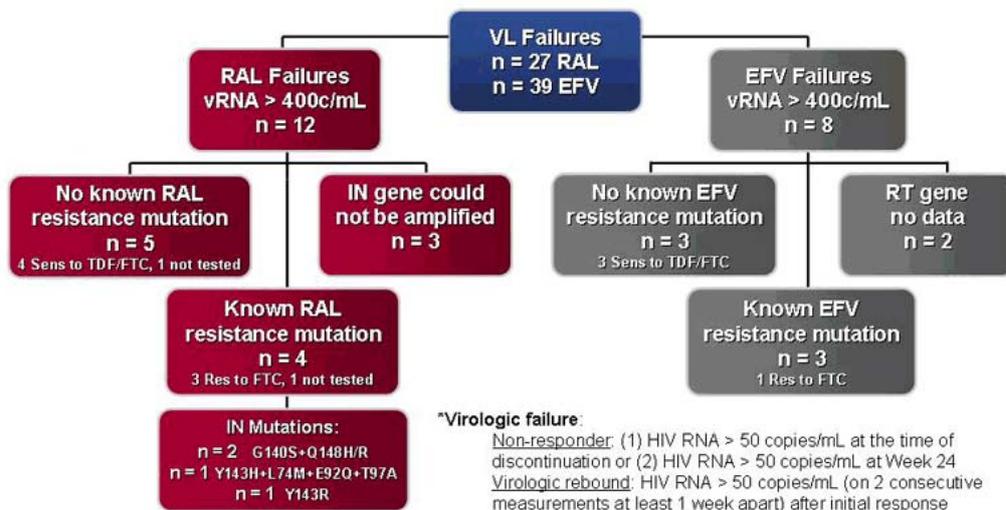
*In combination with TDF/FTC

Jeffrey Lennox et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-896a. Reprinted with permission. Copyright © 2008 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. All Rights Reserved.

Abbildung 4: Veränderungen der CD4-Zellzahl seit Studienbeginn; 95% CI (beobachtete Versagen)

Eine Erhöhung der CD4-Zellzahl wurde in beiden Studienarmen gesehen – interes-

santerweise mit einem größeren Zuwachs unter Raltegravir.



Jeffrey Lennox et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-896a. Reprinted with permission. Copyright © 2008 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. All Rights Reserved.

Abbildung 5: Resistenzen zum Zeitpunkt Woche 48 bei Patienten mit virologischem Therapieversagen*

Schaut man sich die Häufigkeit virologischen Therapieversagens in dieser Studie an, zeigt sich, dass bei 39 Patienten unter Efavirenz und 27 Patienten unter Raltegravir die Therapie virologisch versagte.

Leider hatte nur ein Teil der Patienten genügend hohe VL-Werte um Resistenzteste durchführen zu können. Die Ergebnisse der Resistenzanalysen bestätigten die

Erwartung: Im Efavirenz-Arm konnten NNRTI-Mutationen (Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitor-Resistenzmutationen) und im Raltegravir-Arm INI-Mutationen (Integrase-Inhibitor-Resistenzmutationen) gesehen werden.

Virologisches Therapieversagen wurde in dieser Studie definiert als

- VL über 50 RNA-Kopien/ml zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs oder
- VL über 50 RNA-Kopien/ml zum Zeitpunkt Woche 24 oder

- VL über 50 RNA-Kopien/ml an zwei aufeinanderfolgenden, mindestens eine Woche auseinanderliegenden Messungen nach vorhergehender VL unter 50 Kopien.

	RAL* n = 281	EFV* n = 282
	n (%)	n (%)
Headache	11 (3.9)	13 (4.6)
Dizziness	4 (1.4)	18 (6.4)
Insomnia	10 (3.6)	9 (3.2)
Nausea	8 (2.8)	10 (3.5)
Fatigue	4 (1.4)	8 (2.8)
Diarrhea	3 (1.1)	8 (2.8)
Rash	0 (0.0)	8 (2.8)
Rash Maculo-Papular	0 (0.0)	7 (2.5)

*Present in $\geq 2\%$ of either treatment group

*Determined by investigator to be possibly, probably or definitely related to any drug in the treatment regimen

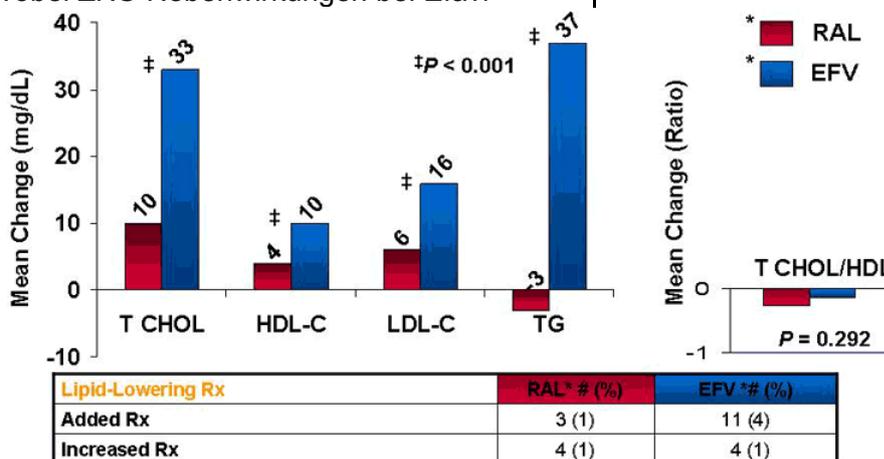
*In combination with TDF/FTC

Jeffrey Lennox et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-896a. Reprinted with permission. Copyright © 2008 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. All Rights Reserved.

Abbildung 6: Am häufigsten[†] vorkommende Nebenwirkungen Grad 3 und 4^{*}

Wenn man sich die Nebenwirkungen ansieht, findet man mehr Nebenwirkungen im Efavirenz-Arm als im Raltegravir-Arm. Wobei ZNS-Nebenwirkungen bei Efavi-

renz das wesentliche Problem darstellten was ja bekanntermaßen für diese Substanz üblich ist.



*In combination with TDF/FTC

Jeffrey Lennox et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-896a. Reprinted with permission. Copyright © 2008 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. All Rights Reserved.

Abbildung 7: Veränderung der Serum-Fettwerte (nüchtern) bei Woche 48 im Vergleich zum Studienbeginn

Raltegravir ist – was die Blutfette angeht – weniger problematisch. Mit der Ausnahme der HDL-Spiegel. Hier produziert Efavirenz ein besseres Ergebnis. Der Anstieg der HDL-Spiegel ist etwas, was wir bei NNRTI

bereits kennen und auch bei geboosteten PI sehen können. Raltegravir scheint die HDL-Spiegel nicht in diesem Ausmaß ansteigen zu lassen; hat aber – auf die anderen Lipidsubfraktionen bezogen – ein deutlich lipidneutraleres Profil.

Kommentar

Aus meiner Sicht liefert die Studie für diejenigen die geneigt sind es zu tun, die dringend benötigte Munition, diese Substanz zu Beginn der HIV-Therapie einzusetzen. Ich bin darüber hinaus der Überzeugung, dass es weitere Gründe gibt darüber nachzudenken, Raltegravir früher in der Therapie einzusetzen.

Die meisten geboosteten PI-Regime – schaut man sich die virologische Wirksamkeiten in den entsprechenden klinischen Studien an – laufen nicht so gut, wie Efavirenz. Da aber Raltegravir mindestens so gut läuft wie Efavirenz, gehört es in der Therapielandschaft entsprechend positioniert.

Raltegravir muss zweimal täglich eingenommen werden und ist bislang nicht mit anderen Substanzen ko-formuliert worden. Daher denke ich, dass es – wollte es etwa mit dem Kombinationspräparat aus Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabin (Handelsname Atripla) konkurrieren – noch ein wenig Entwicklungsarbeit zu leisten ist.

Bei HIV-Patienten, denen es egal ist, ob sie eine, zwei oder drei Pillen nehmen und ob sie sie einmal oder zweimal am Tag nehmen müssen, ist Raltegravir eine Option. Und diese Daten stellen das Rückgrat für diese Einsatz dar.

Etwa Altes: Drei aktualisierte Kopf-an-Kopf-Vergleichsstudien

Nun zur Abteilung „etwas Altes“. Es gibt eine Reihe verschiedener Studien, die in diese Kategorie fallen. Denke Sie daran: Im HIV-Bereich wird etwas als alt betrachtet, wenn es länger als sechs Monate her ist.

Für drei Kopf-an-Kopf-Vergleichsstudien sind 96-Wochen-Daten vorgestellt worden, die erwähnenswert sind. Die ARTEMIS-Studie, eine Studie die einmal tägliches geboostetes Darunavir (Handelsname Prezista) mit geboostetem Lopinavir (Han-

delsname Kaletra) vergleicht [³], die CASTLE-Studie, die geboostetes Atazanavir (Handelsname Reyataz) mit geboostetem Lopinavir vergleicht [⁴] und die HEAT-Studie, die beiden Kombinationspräparate Tenofovir/Emtricitabin mit Abacavir/Lamivudin (Handelsname Kivexa) vergleicht. [⁵]

³ Mills A, Nelson M, Jayaweera D, et al. [ARTEMIS: efficacy and safety of darunavir/ritonavir \(DRV/r\) 800/100 mg once-daily vs lopinavir/ritonavir \(LPV/r\) in treatment-naive, HIV-1-infected patients at 96 weeks](#). In: Program and abstracts of the 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; October 25-28, 2008; Washington, D.C. Abstract H-1250c.

⁴ Molina J, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al, and Castle Study Team. [CASTLE: atazanavir-ritonavir vs lopinavir-ritonavir in antiretroviral-naive HIV-1 infected patients: 96 week efficacy and safety](#). In: Program and abstracts of the 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; October 25-28, 2008; Washington, D.C. Abstract H-1250d.

⁵ Young B, Smith K, Patel P, et al. [Characterization of virologic failure \(VF\) over 96 weeks by drug resistance and antiviral response in ART naive patients receiving abacavir/lamivudine \(ABC/3TC\) or tenofovir/emtricitabine \(TDF/FTC\) each with lopinavir/ritonavir QD in the HEAT study](#). In: Program and abstracts of the 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; October 25-28, 2008; Washington, D.C. Abstract H-1233.



ARTEMIS-Studie: Lopinavir/r versus Darunavir/r



LPV dosing		LPV formulation	
qd =	15%	Capsule only =	12%
bid =	75%	Tablet only =	2%
bid/qd =	11%	Capsule/tablet switch =	86%

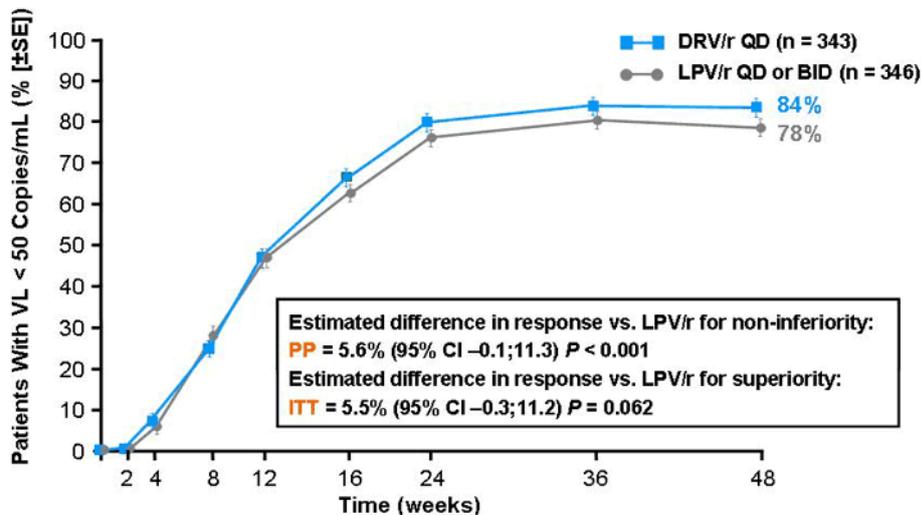
*qd or bid dosing was based on regulatory approval for naïve patients; switch from capsule to tablet (Meltrex) was made according to local regulatory approval and drug availability
TDF = tenofovir ; FTC = emtricitabine

Anthony Mills et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-1250c. Reprinted with permission.

Abbildung 8: Studiendesign ARTEMIS

Die 96-Wochen-Daten der ARTEMIS-Studie [3] sind von Interesse. In diese Studie wurden fast 700 nicht vorbehandelte HIV-Patienten eingeschleust. Die Studie verglich mit geboostetes Darunavir (800 mg DRV plus 100 mg Ritonavir einmal täglich) mit der Standarddosis Lopinavir/Ritonavir. Bei dieser Studie darf nicht aus den Augen verloren werden, dass

Lopinavir/Ritonavir in Abhängigkeit der jeweiligen Zulassung einmal oder zweimal täglich eingesetzt worden ist. Und, weiter unten noch im Detail: Die meisten Studienteilnehmer/innen starteten die Studie mit der alten Kapsel-Formulierung von Kaletra und haben auf die neue Meltrex-Formulierung umgestellt.

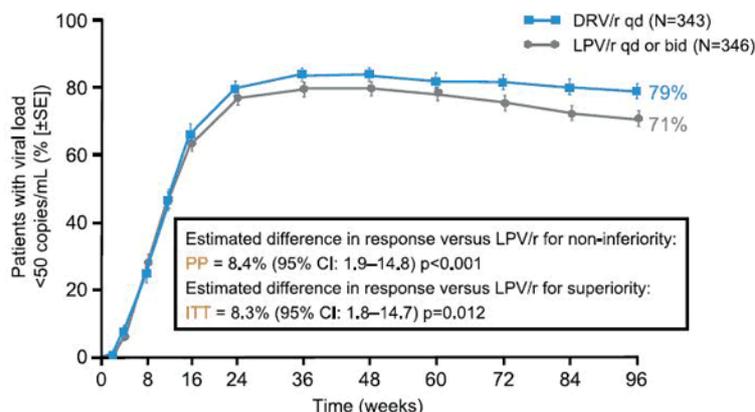


Edwin DeJesus et al. ICAAC 2007; abstract H-718b. Reprinted with permission.

Abbildung 9: VL < 50 Kopien bis Woche 48 (ITT-TLOVR)



Die 48-Wochen-Daten sind kürzlich im Fachblatt *AIDS* veröffentlicht worden. [6] Bei beiden Substanzen gab es in der Kombination mit dem Kombinationspräparat Tenofovir/Emtricitabin ein exzellentes Ansprechen auf die Therapie. Zum Zeitpunkt Woche 48 hatte unter geboostetem Darunavir ein größerer Prozentanteil der Patienten eine Viruslast unter 50 RNA-Kopien/ml. Statistisch gesehen war geboostetes Darunavir dem geboostetem Lopinavir nicht unterlegen, aber auch nicht überlegen.



*Estimated from a logistic regression model including treatment and stratification factors (baseline \log_{10} viral load and baseline CD4 cell count)

Anthony Mills et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-1250c. Reprinted with permission.

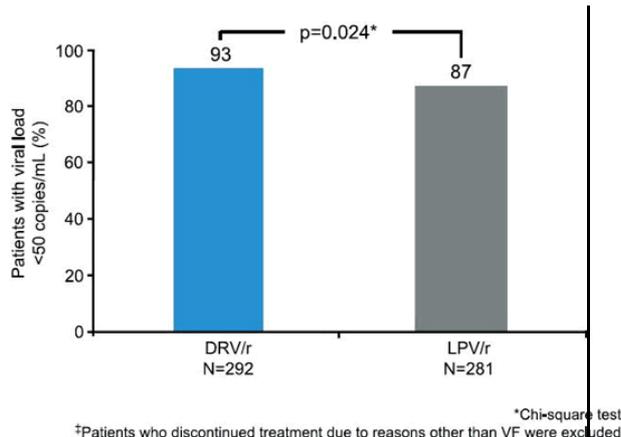
Abbildung 10: VL < 50 Kopien bis Woche 96 (ITT-TLOVR)

Zum Zeitpunkt Woche 96 sehen wir eine ziemlich gleichbleibende Rate virologischen Therapieerfolgs in beiden Studienarmen. Es gab also kaum Veränderungen zwischen den Wochen 48 und 96. Auf der anderen Seite – sieht man sich die Kurve für Lopinavir/Ritonavir genauer an – gab es in diesem Arm nach der Woche 48 eine deutlichere Reduktion des Prozentanteils der Patienten mit einer VL < 50 Kopien. Diese Veränderung hatte zur Folge, dass zum Zeitpunkt Woche 96 geboostetes Darunavir dem geboosteten Lopinavir überlegen war.

Dieser Unterschied zwischen den beiden Armen scheint aber mehr der Abbrecher-rate im Lopinavir/Ritonavir-Arm zuzuschreiben zu sein, die im Wesentlichen der höheren Nebenwirkungsrate von Ka-

leta geschuldet ist. Im Kaletra-Arm brachen mehr Patienten die Studie aus einer ganzen Reihe Gründen ab, einschließlich solcher, die nicht mit dem virologischen Therapieerfolg zusammenhängen.

⁶ Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, et al. [Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48](#). *AIDS*. July 31, 2008;22(12):1389-1397.



Anthony Mills et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-1250c. Reprinted with permission.

Abbildung 11: Virologischer Therapieerfolg Woche 96 TLOVR Non-VF selektive Auswertung[†]

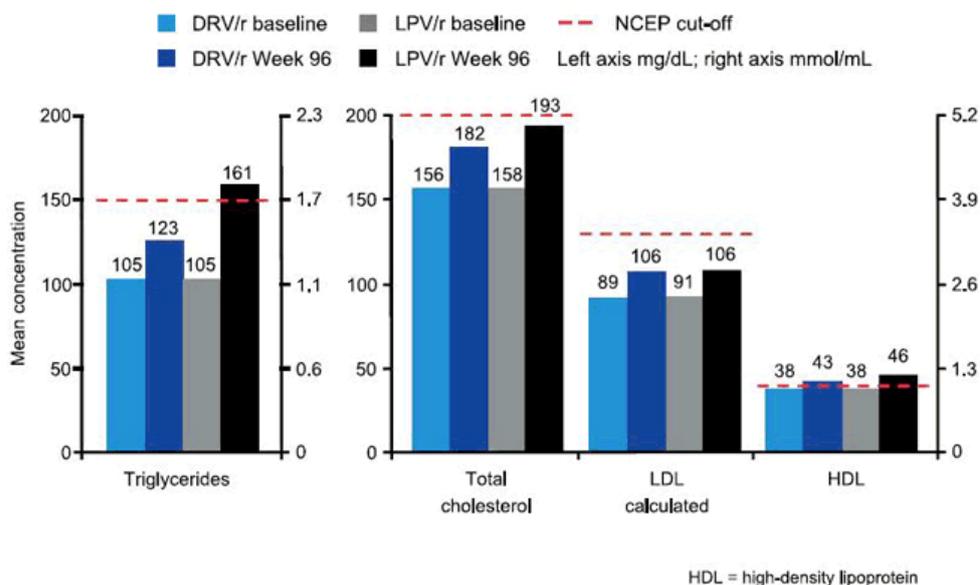
Tatsächlich brachen die meisten Studienteilnehmer/innen die Studie nicht wegen mangelnden virologischen Therapieerfolgs ab. Dennoch sollte nicht unerwähnt bleiben, dass es im Lopinavir/Ritonavir-Arm mehr virologische Versagen gab (17%), als im Darunavir/Ritonavir-Arm (12%).

- The DRV/r arm had a lower VF rate than the LPV/r arm (12%, n=40 vs 17%, n=59; p=0.0437, TLOVR non-VF censored)
 - initial VF analysis was performed on samples with viral load >1000 copies/mL
 - no primary PI mutations developed in VFs in either of the treatment arms
 - all VFs (DRV/r and LPV/r) that had available matching baseline and endpoint phenotypes remained susceptible to all PIs
 - genotyping of VFs with a viral load >50 copies/mL is underway

Anthony Mills et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-1250c. Reprinted with permission.

Abbildung 12: Analyse der virologischen Versagen bis Woche 96

Selbst wenn man geboostetes Darunavir mit einer zweimal täglichen Einnahme von geboostetem Lopinavir vergleicht (nur zur Erinnerung: je nach Zulassung wurde Kaletra einmal oder zweimal täglich eingesetzt und es könnte pharmakokinetische Probleme mit der QD-Formulierung geben), war die Rate des virologischen Ansprechens von geboostetem Lopinavir immer noch signifikant geringer.



Anthony Mills et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-1250c. Reprinted with permission.

Abbildung 13: Mediane Fettwerte bei Studienbeginn und Woche 96

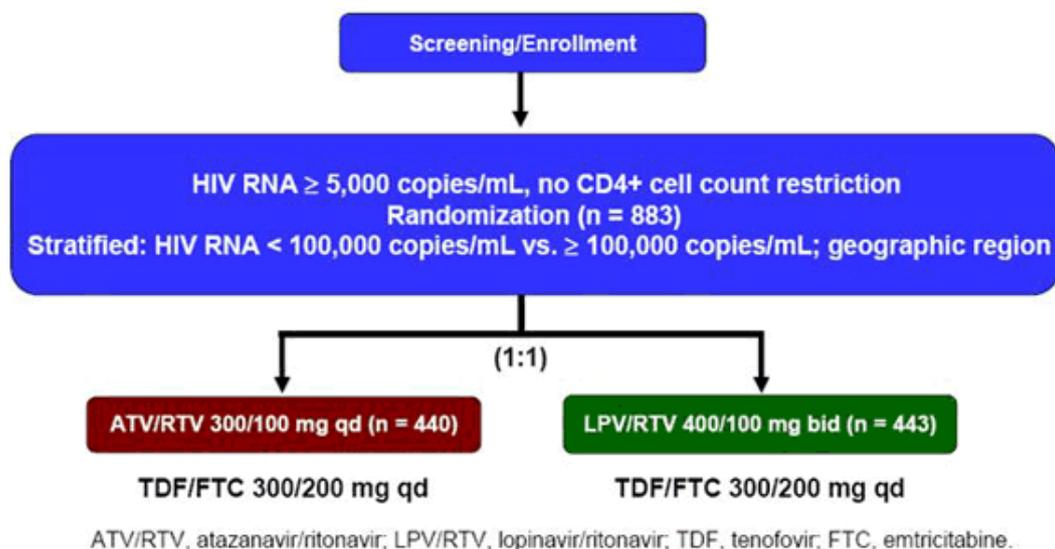
Bei den Fettwerten gab es moderate Unterschiede – im Wesentlichen bei den Triglyceriden – die für Darunavir sprachen. Es ist nicht klar, ob die Formulierung von Kaletra hier einen Einfluss hatte. Die meisten Studienteilnehmer/innen begannen die

Studie mit der Kaletra-Kapsel. Am Ende der Studie hatten allerdings 86% der Teilnehmenden auf die Kaletra-Tablette umgestellt.



CASTLE-Studie: geboostetes Lopinavir versus geboostetes Atazanavir

- International, multicenter, open-label, randomized, 96-week study to determine the comparative clinical efficacy and safety of ATV/RTV and LPV/RTV in treatment-naïve HIV-1-infected patients.



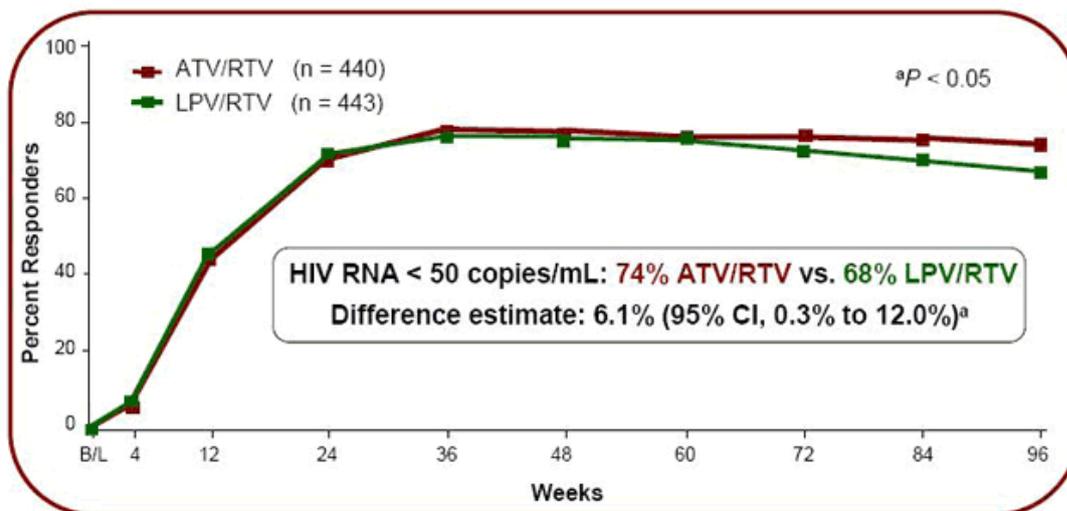
ATV/RTV, atazanavir/ritonavir; LPV/RTV, lopinavir/ritonavir; TDF, tenofovir; FTC, emtricitabine.

Jean-Michel Molina et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-1250d. Reprinted with permission.

Abbildung 14: Studiendesign CASTLE

Die 48-Wochen-Daten der CASTLE-Studie sind kürzlich im Fachblatt *The Lancet* veröffentlicht worden [7]. In dieser Studie sind ungefähr 880 nicht vorbehandelte HIV-Patienten eingeschleust worden. Die Studie verglich geboostetes Atazanavir mit geboostetem Lopinavir – beides jeweils in Kombination mit dem Kombinationspräparat Tenofovir/Emtricitabin. Zum Zeitpunkt Woche 48 lagen die beiden Studienarme nahezu gleichauf. Was niemanden verwundert: Für den Fettstoffwechsel war geboostetes Atazanavir wesentlich unproblematischer, als geboostetes Lopinavir.

⁷ Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al, for the CASTLE Study Team. [Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study.](#) *Lancet*. August 23, 2008;372(9639):646-655.



Supportive Analyses:

ITT-TLOVR: HIV RNA < 50 copies/mL: ATV/RTV 70%, LPV/RTV 63%; 6.6% (0.4% to 12.7%).

OT-VR-OC: HIV RNA < 50 copies/mL: ATV/RTV 89%, LPV/RTV 88%; 1.6% (-3.1% to 6.2%).

Jean-Michel Molina et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-1250d. Reprinted with permission.

Abbildung 15: VL < 50 Kopien (CVR; Abbrecher = Versagen)

Die 96-Wochen-Daten [4] nun zeigten etwas, was in der ARTEMIS-Studie [3] auch schon gesehen werden konnte: Eine Abnahme der Wirksamkeit von Lopina-

vir/Ritonavir über die Zeit, während Atazanavir/Ritonavir die Wirksamkeit der Woche 48 beibehielt.

	ATV/RTV (n = 441) n (%)	LPV/RTV (n = 437) n (%)
Total Bilirubin Elevation (> 2.5 × ULN)	192 (44)	3 (< 1)
ALT Elevation (> 5 × ULN)	11 (3)	7 (2)
AST Elevation (> 5 × ULN)	11 (3)	5 (1)
Total Cholesterol (TC) (≥ 240 mg/dL)	47 (11)	108 (25)
Triglycerides (TG) (≥ 751 mg/dL)	3 (< 1)	18 (4)
Hyperglycemia (≥ 251 mg/dL)	3 (< 1)	2 (< 1)

• Change from baseline at 96 weeks in renal function:

– Median calculated creatinine clearance: -1% ATV/RTV and -2% LPV/RTV

Jean-Michel Molina et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-1250d. Reprinted with permission.

Abbildung 16: Ausgewählte Grad 3 und 4 Laborabnormalitäten

Wie in der ARTEMIS-Studie auch, gab es eine Vielzahl von Gründen für Studienabbrüche, die nichts mit der virologischen Wirksamkeit zu tun hatten. Gastrointestinale Nebenwirkungen waren häufiger unter Kaletra und es gab einen größeren

Anstieg der Triglyzeride. Aber es scheint gleichzeitig noch etwas anderes, unspezifisches vorzugehen.

Kommentar

Was lehrt uns die ARTEMIS- und die CASTLE-Studie?

Aus meiner Sicht machen die beiden Studien eine Begrenzung von Lopinavir/Ritonavir deutlich, wenn es mit PI-Regimen verglichen wird die mit geringeren Ritonavir-Dosen geboostet werden. Ich bin der Überzeugung, dass ein wesentlicher Teil der Unfähigkeit (oder Unmöglichkeit) Lopinavir/Ritonavir weiterhin

einzunehmen dem Ritonavir geschuldet ist. In beiden Studien sehen wir mehr Patienten, die aufhören Lopinavir/Ritonavir einzunehmen und üblicherweise *nicht* aus Gründen mangelnder virologischer Wirksamkeit. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen liefern eine Erklärung, das ist aber nur ein Teil des Bildes. Es spielt sich mehr ab und ich glaube es ist ein schlicht-nicht-mehr-in-der-Lage-zu-sein-die-Therapie-einzunehmen.

	ATV/RTV (n = 440) n (%)		LPV/RTV (n = 443) n (%)	
	CD4+ < 50 ^a (n = 58)	CD4+ < 100 ^a and HIV RNA ≥ 100,000 ^b (n = 83)	CD4+ < 50 ^a (n = 48)	CD4+ < 100 ^a and HIV RNA ≥ 100,000 ^b (n = 64)
Virologic Response CVR (NC = F)	45 (78)	59 (71)	28 (58)	39 (61)
Virologic Failure	4 (7)	11 (13)	4 (8)	10 (16)
Discontinued	9 (16)	13 (16)	16 (33)	15 (23)
AEs	1 (2)	1 (1)	6 (13)	5 (8)
Death	2 (3)	3 (4)	2 (4)	1 (2)
Withdrew Consent	1 (2)	1 (1)	3 (6)	4 (6)
Nonadherent	1 (2)	3 (4)	3 (6)	3 (5)
Other ^c	4 (7)	5 (6)	2 (4)	2 (3)

^aCD4+ cell count in cells/mm³.

^bHIV RNA in copies/mL.

^cOther includes: pregnancy, subject no longer meets study criteria, lost to follow-up.

Jean-Michel Molina et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-1250d. Reprinted with permission.

Abbildung 17: CVR (VL < 50) Behandlungsergebnis Woche 96 bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung

In der CASTLE-Studie beispielsweise haben aus welchen Gründen auch immer viermal soviele Probanden im Lopinavir/Ritonavir-Arm das Einverständnis zurückgezogen, wie im Atazanavir/Ritonavir-Arm. Irgendetwas geht hier also vor.

Diese Ergebnisse bedeuten für Patienten die Lopinavir/Ritonavir vertragen, dass sie wahrscheinlich gut laufen werden.

Man könnte argumentieren, dass es aufgrund der Ergebnisse der ARTEMIS-Studie hier einen Vorbehalt gibt. Es wurden mehr virologische Therapieversagen im Lopinavir/Ritonavir-Arm im Vergleich zur Darunavir/Ritonavir-Arm gesehen und das war statistisch signifikant. Der *p*-Wert

betrug 0,044. Nicht überwältigend, aber es ist da.

Das könnte also sowas wie einen Riss in der argumentativen Rüstung darstellen, wonach diese Substanzen virologisch gleich wirksam sind, sofern sie vertragen werden.

Aber im Allgemeinen sieht es so aus, als ob die meisten Patienten, wenn sie das Medikament vertragen, virologisch gut laufen. Es gibt aber – im Vergleich zu einigen der anderen Medikamente – Probleme bezüglich der Fähigkeit, lange Zeit Lopinavir/Ritonavir einzunehmen. Man darf das nicht überbewerten, denn die meisten Patienten bleiben auf Lopinavir/Ritonavir. Allerdings wissen wir vor Beginn einer solchen Therapie nicht bzw.

können nicht vorhersagen, wer das Medikament verträgt und wer nicht. Da aber bereits Atazanavir dabei ist, den Marktanteil von Lopinavir/Ritonavir anzugreifen und Darunavir beide angreift, darf getrost davon ausgegangen werden, dass die Konkurrenten von Abbott diese Studien marketingtechnisch ausschlagen werden und mit einer Botschaft kommen, aus der Serie: Wir können bei besserer Verträglichkeit die gleiche Wirksamkeit bieten.

Was hat das also alles zu bedeuten? Wir haben hier zwei Studien – CASTLE und ARTEMIS – und deren Ergebnisse scheinen nahelegen, dass ein Medikament (Lopinavir/Ritonavir), das wir seit vielen Jahren einsetzen, auf lange Sicht weniger gut wirkt, als wir es gerne hätten.

Wir dürfen dabei aber einige wichtige Dinge nicht vergessen. Eins davon ist, dass sowohl CASTLE als auch ARTEMIS Studie von Pharmaunternehmen sind. Hoffentlich macht das keinen großen Unterschied, wir – vor allem die Zyniker unter uns – wissen aber, dass das sehr wohl Einfluss hat. Es sind keine marketinginteressenfreien ACTG-Studie beispielsweise und ich denke, die Ergebnisse sollten durch diese Brille betrachtet werden.

Ein weiterer Punkt ist, dass es sich um sekundäre Endpunkte gehandelt hat. Die primären Endpunkte waren VL zum Zeitpunkt Woche 48. Bedeutet das, dass diese Ergebnisse bedeutungslos sind? *Nein!* Ich denke, sie *sind* bedeutsam und ich denke, was wir in beiden Studien sehen ist, dass es auf lange Sicht für manche Patienten eine Herausforderung ist, auf Therapieregimens zu bleiben die schwieriger einzunehmen sind. Und ich *bin* der Überzeugung, dass wir sehen, dass Lopinavir/Ritonavir relativ zu anderen Medikamenten schwieriger wird – ob es nun mit einem auf Efavirenz, einem auf Atazanavir QD oder Darunavir QD basierenden Regimes verglichen wird, die mit weniger Ritonavir eingenommen werden müssen. Ich denke, dass sind wichtige Ergebnisse, die wir in unsere klinische Praxis integrieren müssen.

Eindeutig stimmen wir jetzt schon mit unserem Verschreibungsverhalten ab. Der Atazanavir-Absatz steigt, weil wir das Medikament verschreiben. Was wird mit geboostetem Darunavir geschehen? Wir sehen, dass wir mit der 400 mg-Formulierung ein einmal tägliches Regime mit Darunavir (800 mg Darunavir/100 mg Ritonavir) zusammenstellen können.

Wir müssen diese Ergebnisse in unsere Betrachtung einbeziehen. Die Patienten werden im Allgemeinen unter Lopinavir/Ritonavir gut laufen – wenngleich es so aussieht, als ob auf lange Sicht mehr Patienten Probleme mit dem Medikament haben und auf eine Alternative umstellen müssen. Das wird bei manchen die Überlegung auslösen, gleich mit der Alternative zu beginnen. Andere Ärzte werden sich allerdings eher mit dem koformulierten Produkt wohler fühlen, weil es ein bekanntes Medikament ist und wir langjährig Erfahrungen damit haben. Wer sich wie entscheidet, ist – so denke ich – eine individuelle Entscheidung, die auf der Grundlage der individuellen klinischen Praxis der jeweiligen Ärzte basiert.

HEAT-Studie: Abacavir/Lamivudin versus Tenofovir/Emtricitabin

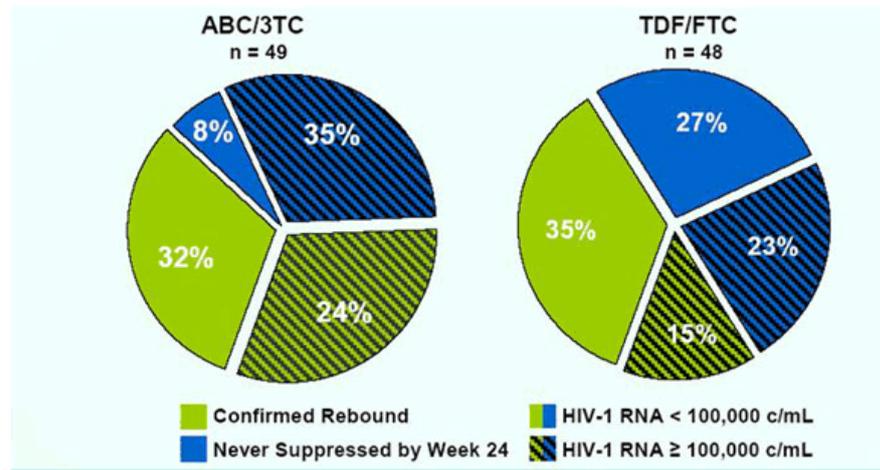
Auf der Konferenz sind die 96-Wochen-Daten der HEAT-Studie [5] präsentiert worden. Die 48-Wochen-Daten wurden Anfang des Jahres auf der Retrovirus-Konferenz vorgestellt. [8] Diese Studie hat in der Vergangenheit ein ganze Menge Presse bekommen. Sie verglich die beiden Kombinationspräparate Tenofovir/Emtricitabin und Abacavir/Lamivudin bei Patienten miteinander, die zusätzlich einmal täglich geboostetes Lopinavir einnahmen.

⁸ Smith K, Fine D, Patel P, et al. [Efficacy and safety of abacavir/lamivudine compared to tenofovir/emtricitabine in combination with once-daily lopinavir/ritonavir through 48 weeks in the HEAT study](#). In: Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Mass. Abstract 774. **Poster ansehen:** [Download PDF](#)



Bezugnehmend auf diese Studie, denke ich, die gute Nachricht für den Hersteller von Abacavir ist, dass es keine schlechten Neuigkeiten gab. Wie bereits bei den 48-Wochen-Daten gesehen werden konnte, haben beide Studienarme nahezu identische Wirksamkeitsraten. Der Autor des Posters scheint versucht zu haben, dieje-

nigen zu beruhigen, die an dem – wie ich es nenne – Abacavir-Überängstlichkeits-Syndrom leiden. Das sind Leute, die von den Ergebnissen der letzten Studien zu Abacavir dermaßen hysterisiert sind, dass sie nicht mehr wissen, was sie machen sollen.



- There was a greater proportion of subjects in the TDF/FTC treatment group with baseline plasma HIV-1 RNA < 100,000 and never suppressing to < 200 c/mL by Week 24 as compared to ABC/3TC

Ben Young et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-1233.
Copyright GlaxoSmithKline. Used with permission, 2008.

Abbildung 18: Virologisches Therapieversagen nach VL-Strata bei Studienbeginn und Kriterien für Therapieversagen

Das Ganze wurde von den letzten Ergebnissen der ACTG 5202-Studie [9] verursacht, die ergab, dass bei Patienten mit einer Viruslast größer als 100.000 RNA-Kopien/ml zum Zeitpunkt des Screenings für die Studie, die Rate des virologischen Versagens im Studienarm Abacavir/Lamivudin höher war, als im Studienarm Tenofovir/Emtricitabin. Ganz zu schweigen von der ganzen Konfusion über das Herzinfarkt-Risiko von Abacavir in der D:A:D-Studie [10] und der SMART-Studie. [11]

Was wir in dieser HEAT-Präsentation zum Zeitpunkt Woche 96 erfahren, sind die Ergebnisse einer Untersuchung der 48 bzw. 49 Studienteilnehmer/innen in den beiden Studienarmen mit einem virologischen Therapieversagen. Sie wurden in zwei Gruppen unterteilt: diejenigen mit einer hohen (> 100.000 Kopien) und diejenigen mit einer niedrigen Viruslast (< 100.000 Kopien) zum Zeitpunkt des Studienbeginns. In der Gruppe mit der hohen

[of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration.](#) *Lancet*. April 26, 2008;371(9622):1417-1426.

⁹ Sax P, Tierney C, Collier A, et al. [ACTG 5202: shorter time to virologic failure \(VF\) with abacavir/lamivudine \(ABC/3TC\) than tenofovir/emtricitabine \(TDF/FTC\) as part of combination therapy in treatment-naïve subjects with screening HIV RNA > 100,000 c/mL.](#) In: Program and abstracts of the XVII International AIDS Conference; August 3-8, 2008; Mexico City, Mexico. Abstract THAB0303.

¹¹ Lundgren J, Neuhaus J, Babiker A, et al, and the SMART/INSIGHT and D:A:D Study Groups. [Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the SMART study.](#) In: Program and abstracts of the XVII International AIDS Conference; August 3-8, 2008; Mexico City, Mexico. Abstract THAB0305. **Dias ansehen:** [Download PDF](#)

¹⁰ D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, et al. [Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk](#)



VL war der proportionale Anteil der Patienten unter Abacavir/Lamivudin höher, in der Gruppe mit der niedrigen VL der Anteil der Patienten unter Tenofovir/Emtricitabin. Aber es handelt sich um relativ kleine Fall-

zahlen. Ich weiß nicht, was das bedeuten soll und ich habe keinen blassen Schimmer, warum das überhaupt präsentiert worden ist.

	ABC/3TC n = 49	TDF/FTC n = 48
Subjects with Geno data at BL and VF	45	41
No treatment-emergent mutations	27 (60%)	19 (46%)
Treatment-emergent mutations	18 (40%)	22 (54%)
NRTI-associated mutations	11 (24%)	17 (41%)
K70K/R	1	0
K70R	1	0
K65K/R	0	1
D67N	1	0
K219E	1	0
M41L	1	0
M184V	4	9
M184M/V	7	2
M184M/I ¹	0	3
M184A/V ¹	0	1
M184I ¹	0	1
M184M/I/V ¹	0	1
NNRTI-associated mutations²	4 (9%)	3 (7%)
PI associated mutations³	11 (24%)	7 (17%)
Major PI-associated mutations	1	0
Minor PI-associated mutations	11	7

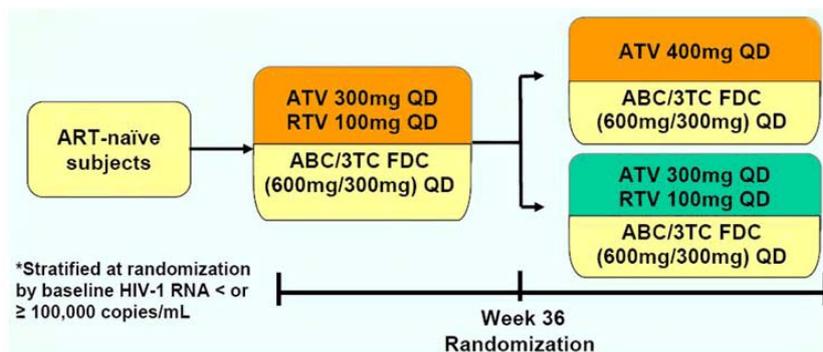
1. Mutations detected during the first 48 weeks of treatment.
2. NNRTI-associated mutations detected were Y96V/I (ABC/3TC:2; TDF/FTC:3), L100I, and Y181Y/C
3. Major PI-associated mutations detected in a single patient and were as follows: G48V, I54M, V82A, I84V, I87V, L33F, Y32I, and M46I. Minor PI-associated mutations were L10LV/SF, V111V/I, I130V, G16E, M36M/I/L, I62V/V, L63L/P, A71A/T, V77V/I, N83D, I85V, I93A/L.

Ben Young et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-1233.
Copyright GlaxoSmithKline. Used with permission, 2008.

Abbildung 19: Zusammenfassung der unter Therapie entstandenen Resistenzen bei Patienten mit vom Studienprotokoll definiertem virologischem Therapieversagen

Außerdem konnten im Tenofovir/Emtricitabin-Arm etwas mehr Mutationen am Codon 184 festgestellt werden als im Vergleichsarm mit Abacavir/Lamivudin

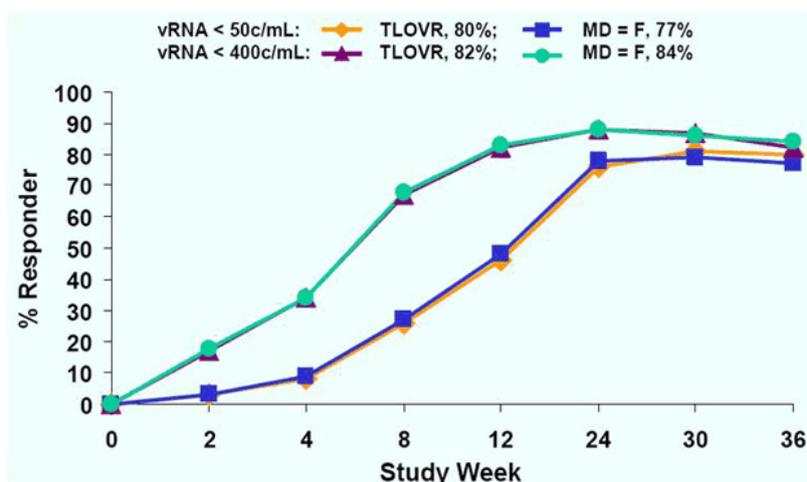
(17 versus 11). Aber angesichts der über 680 Studienteilnehmer/innen bin ich mir nicht sicher, wieviel Bedeutung diese Unterschiede für mich wirklich haben.



Kathleen Squires et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-1250a. Copyright GlaxoSmithKline. Used with permission, 2008.

Abbildung 20: Studiendesign ARIES

Sozusagen nur als Fußnote: Es wurde eine weitere Studie vorgestellt – die ARIES-Studie [12], die in diesem Zusammenhang erwähnt werden sollte. Dabei handelt es sich um eine einarmige Studie an 515 nicht vorhertherapierten HIV-Patienten, die vor Therapiebeginn auf HLA*B-5701 gescreent worden sind. War der Test negativ, erhielten sie Abacavir/Lamivudin plus einmal täglich geboostetes Atazanavir. In dieser Studie werden die Probanden nach 36 Wochen randomisiert, von geboostetem auf ungeboostetes Atazanavir umzustellen (als Therapievereinfachung deklariert). Hier wurden nur die 36-Wochen-Daten präsentiert.



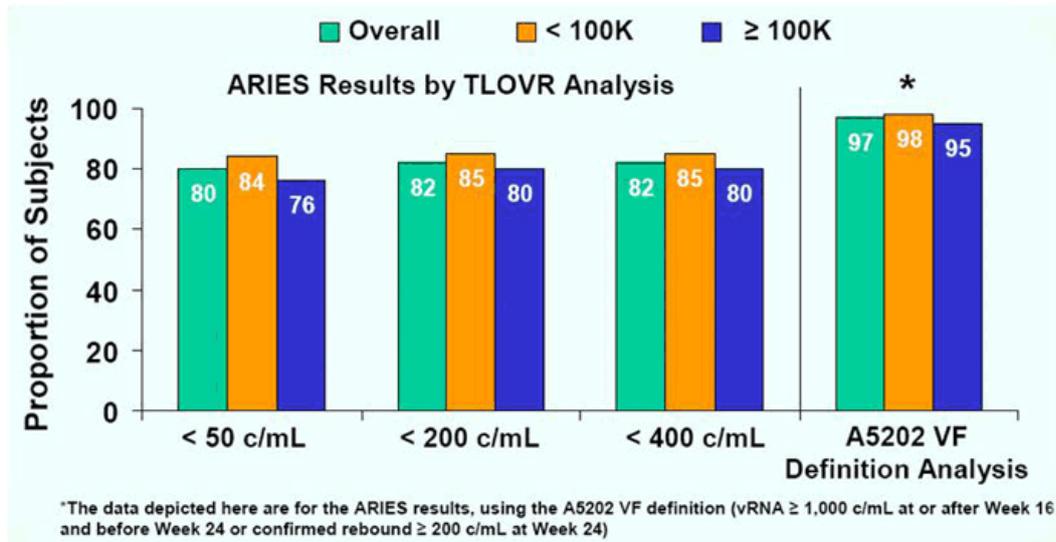
Kathleen Squires et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-1250a. Copyright GlaxoSmithKline. Used with permission, 2008.

Abbildung 21: Prozentanteil der Patienten mit VL <50 und <400 bis Woche 36 (ITT-E-Population)

Vor Therapievereinfachung lagen bereits in der Intent-to-treat-Analyse 70% der Pa-

tienten unter der Nachweisgrenze von 50 RNA-Kopien/ml.

¹² Squires K, Young B, DeJesus E, et al. [Atazanavir/ritonavir \(ATV/r\) + abacavir/lamivudine \(ABC/3TC\) in antiretroviral \(ART\)-naïve HIV-1 infected HLA-B*5701 negative subjects demonstrates efficacy and safety: the ARIES trial](#). In: Program and abstracts of the 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; October 25-28, 2008; Washington, D.C. Abstract H-1250a.



Kathleen Squires et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-1250a.
Copyright GlaxoSmithKline. Used with permission, 2008.

Abbildung 22: Gesamt- und stratifizierte Ergebnisse nach Ausgangs-VL bis Woche 36 (ITT-E-Population)

Die Untersucher führten einige Subgruppenanalysen durch. Wieder ein wenig defensiv, schaut man sich die ACTG 5202-Daten an. Sie ergaben, dass in der Patientengruppe mit höherer Viruslast bei Therapiebeginn (> 100.000 Kopien/ml) es über die Zeit zu einem leichten Rückgang der virologischen Wirksamkeit kam. Das sieht man auch bei allen PI-Regimen – wenngleich das bei Efavirenz konsistent *nicht* gesehen wird. Selbst wenn die ACTG 5202-Kriterien für Therapieversagen angewendet wurden, ergab sich keine größere Änderung in der Wirksamkeit. Im Vergleich zur ACTG 5202 ist die ARIES-Studie allerdings eine sehr viel kleinere Studie.

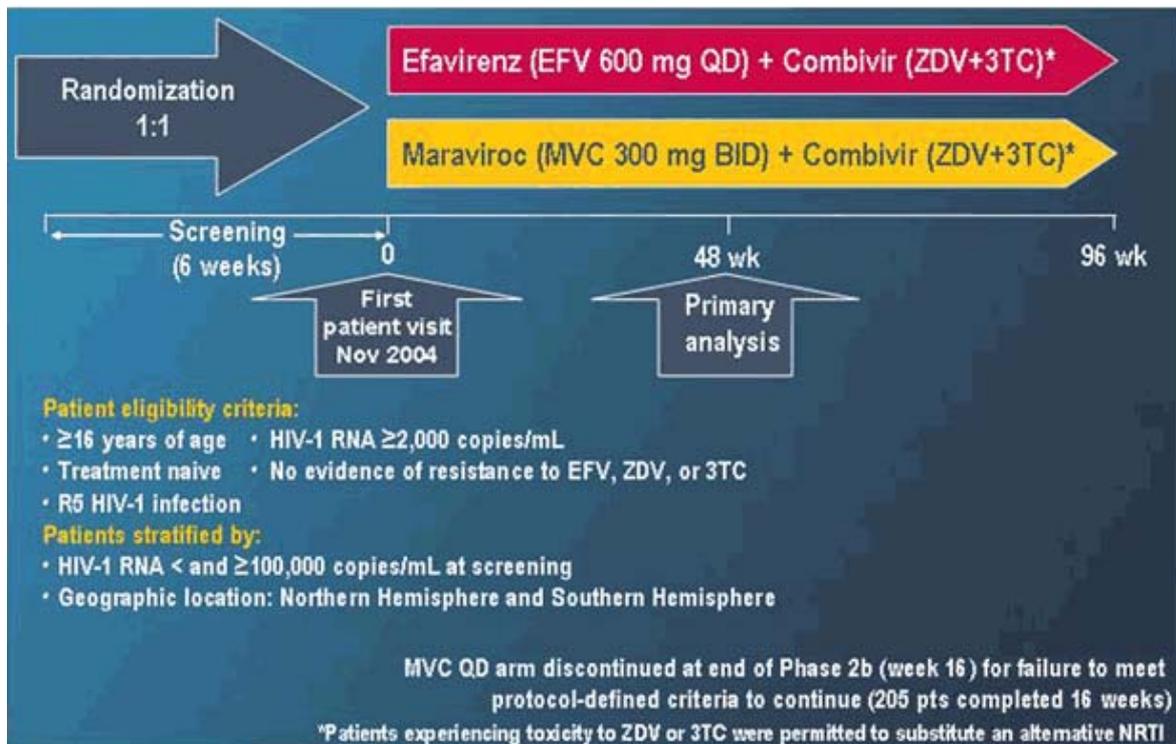
Kommentar

Ich denke, das sind sehr nützliche und hilfreiche Daten, weil wir bislang nur weni-

ge Daten über den Einsatz von geboostetem Atazanavir bei nicht vorbehandelten HIV-Patienten haben – mit der Ausnahme der CASTLE-Studie. Für diejenigen Ärzte, die aus welchen Gründen auch immer kein Tenofovir/Emtricitabin einsetzen (können/wollen) und zu Abacavir/Lamivudin greifen, ist es hilfreich und absichernd, dass zumindest in der Kombination mit geboostetem Atazanavir über den kurzen Zeitraum von 36 Wochen Daten vorliegen.

Etwas Wiederholtes: Maraviroc versus Efavirenz

Wir haben über etwas Altes und etwa Neues gesprochen und nun müsste etwas Geliehenes folgen. Naja, es ist aber eher etwas Wiederholtes, was in diesem Fall – höflich gesprochen – etwas Übertriebenes ist.



Michael Saag et al. IAS 2007; abstract WESS104. Reprinted with permission.

Abbildung 23: Studiendesign MERIT

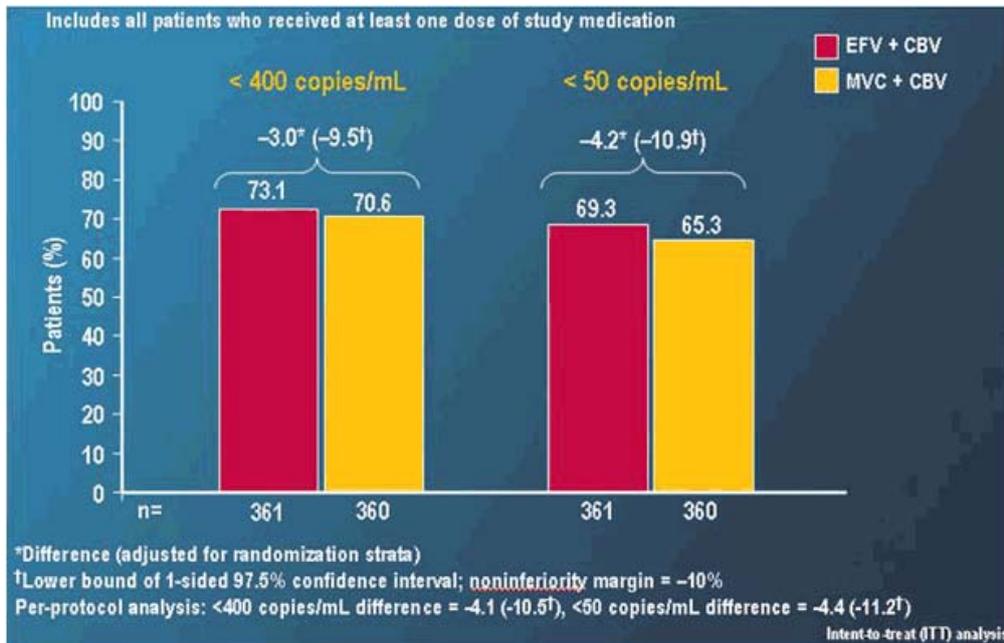
Die MERIT-Studie ist eine weitere dieser Kopf-an-Kopf-Vergleichsstudien. [13] Sie verglich Maraviroc (Handelsname Celcentri) mit Efavirenz. Und wer gegen Efavirenz antritt, hat guten Grund zu Zittern, denn *nichts* kann jemals Efavirenz schlagen.

Weiter oben sind die Ergebnisse der STARTMRK-Studie vorgestellt worden, die wirklich beeindruckend sind, berücksichtigt man, wie gut Efavirenz in klinischen Studien abschneidet. Maraviroc sollte gegen diesen Riesen bestehen und schien im Vergleich mit Efavirenz nicht so gut abzuschneiden, wie von vielen erhofft wurde. Das war mittelschwer ärgerlich – insbe-

sondere für diejenigen unter uns, die auf der Suche nach einer weiteren Substanz für den Einsatz in der initialen Therapie sind.

¹³ Saag M, Iye P, Heera J, et al. [A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc versus efavirenz, both in combination with Combivir \(zidovudine \[ZDV\]/lamivudine \[3TC\]\), for the treatment of antiretroviral naïve subjects infected with R5 HIV-1: week 48 results of the MERIT study](#). In: Program and abstracts of the 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 22-25, 2007; Sydney, Australia. Abstract WESS104. **Dias ansehen:** [Download PowerPoint](#)





Michael Saag et al. IAS 2007; abstract WESS104. Reprinted with permission.

Abbildung 24: Prozentanteil der Patienten mit einer VL <50 bei Woche 48 (primärer Endpunkt)

Die MERIT-Studie ist eine große Studie an 740 Patienten [13]. Die Studie hat auch genügend statistische Power. Zum Zeitpunkt Woche 48 lag die Viruslast von 65% der Patienten im Maraviroc-Arm unter der Nachweisgrenze von 50 RNA-Kopien/ml – im Vergleich zu 69% der Patienten im Efavirenz-Arm. Bei einer Studie dieser Größe ist das ein Unterschied, der einen Unterschied macht.

Nur am Rande: Jede/r Proband/in dieser Studie erhielt zusätzlich das Kombinationspräparat Zidovudin/Lamivudin. Insgesamt betrug der Unterschied 4,2%. Das Konfidenzintervall überschritt die obere Grenze für die Nicht-Unterlegenheit. Diese

Grenze lag bei 10% und das 95%-Konfidenzintervall dieses Unterschiedes lag bei 10,9%. Was bedeutet, dass Maraviroc Efavirenz unterlegen ist. Wie schon angemerkt: ein sehr ärgerliches Ergebnis.

In dessen Folge die Untersucher versucht haben, diese Ergebnisse durch eine nähere Betrachtung mildernder Umstände zu erklären. So was wie ihre Version einer Schnitzeljagd. Gibt es etwas, was wir bislang noch nicht in Betracht gezogen haben, dass uns – angesichts der Tatsache, dass die Ergebnisse so verflücht eng beieinander liegen – helfen kann, das Blatt zu wenden?

Original Trofile Screening Result	Rescreened as D/M by Enhanced Trofile		
	Total n/N (%)	EFV + CBV n/N (%)	MVC + CBV n/N (%)
R5	106/721 (14.7)	58/361 (16.1)	48/360 (13.3)
DM/X4	1/721 (0.1)	0/361 (0.0)	1/360 (0.3)

Includes the one patient with D/M at screening who was randomized to the study in error.

Michael Saag et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-1232a. Reprinted with permission.

Abbildung 25: Patienten mit D/M-tropen Viren - Ergebnisse des verbesserten Trofile

Was sie hauptsächlich versucht haben, ist, zu untersuchen, ob in die Studie Probanden eingeschleust worden sind deren Viren nicht ausschließlich R5-trop waren.

Das hatten sie zwar schon beim Screening für die Studie getan und dabei den – älteren – Trofile-Test verwendet (bzw. verwenden müssen, denn der neue ist erst frisch auf dem Markt). Man konnte nur in die Studie eingeschleust werden, wenn man in diesem Test R5-Viren hatte.

Zuerst haben sie versucht, sich die Probanden genauer anzusehen, bei denen sich während der laufenden Studie her-

ausstellte, dass sie keine R5-Viren hatten. Diese Patienten wurden schließlich bestimmt, dual/mixed-Viren zu haben und wurden von der Analyse ausgeschlossen. Das hatte zwar Auswirkungen auf die Ergebnisse, war aber nicht in der Lage, *vollständig* virologische Therapieversagen zu erklären. Es zeigte sich, dass sich das Maraviroc-Gesamtergebnis verbesserte, wenn diese Personen ausgeschlossen wurden, aber es war nicht in der Lage, jedes einzelne der während der Studie beobachtete virologische Therapieversagen zu erklären.

Screened as R5 by Original Trofile			Rescreened as DM by Enhanced Trofile		
n	BL	D/M on Study	EFV + CBV n/N (%)	MVC + CBV n/N (%)	Total n/N (%)
23	DM	-	4/10 (40.0)	7/13 (53.8)	11/23 (47.8)
29	R5	YES	6/9 (66.7)	10/20 (50.0)	16/29 (55.2)
615	R5	NO	46/314 (14.6)	29/301 (9.6)	75/615 (12.2)

Subjects with a D/M HIV-1 tropism result or who had a non-reportable result at screening are not included. Subjects with a R5 HIV-1 tropism result at screening and baseline but without post-baseline records are not included. Subjects with a R5 HIV-1 tropism result at screening and baseline with at least one post-baseline D/M result are included in Row 2. Remaining subjects with post baseline results are included in Row 3. This table does not include the one patient with D/M at screening who was randomized to the study in error.

Michael Saag et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-1232a. Reprinted with permission.

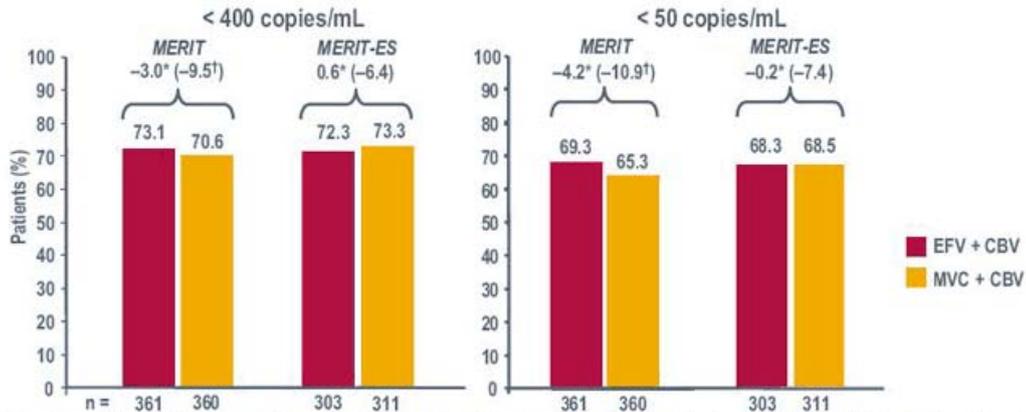
Abbildung 26: Re-Analyse mit verbessertem Trofile

In der präsentierten Analyse [14] haben die Untersucher nun den verbesserten Trofile-Test eingesetzt, um während der Studie gesammelte Rückstellproben nachzutesen. Der verbesserte Trofile-Test ist sowas wie der Phaeton der Trofile-Tests. Er hat im Vergleich zur ursprünglichen Version eine 30fach erhöhte Empfindlichkeit, minore Spezies zu entdecken. Die Untersucher schauten sich die Testergebnisse der 721 Probanden an, die in die Studie eingeschleust worden sind. Das waren alles Personen, bei denen die alte Testversion

nur R5-Viren entdeckt hatte. Und siehe da, wenn man den verbesserten Test einsetzt, werden bei 15% der Patienten (106/721) nicht R5-Viren entdeckt und alle sind dual/mixed.

¹⁴ Saag M, Heera J, Goodrich J, et al. [Reanalysis of the MERIT study with the enhanced Trofile assay](#). In: Program and abstracts of the 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; October 25-28, 2008; Washington, D.C. Abstract H-1232a.





Includes all patients who were identified by the specified assay as R5 and received at least one dose of study medication; intent-to-treat (ITT) analysis; missing values classified as failures/non-responders; *Difference (adjusted for randomization strata); †Lower bound of 1-sided 97.5% confidence interval; noninferiority margin = -10%
 MERIT Per-protocol analysis (MVC+CBV n = 320; EFV+CBV n = 313): < 400 copies/mL difference = -4.1 (-10.5[†]); < 50 copies/mL difference = -4.4 (-11.2[†])
 MERIT-ES Per-protocol analysis (MVC+CBV n = 282; EFV+CBV n = 263): < 400 copies/mL difference = -2.6 (-9.5); < 50 copies/mL difference = -2.5 (-9.8)

Michael Saag et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-1232a. Reprinted with permission.

Abbildung 27: Patienten mit einer VL <50 bzw. <400 bei Woche 48 (MERIT-ES = Ergebnisse der Re-Analyse)

Und die Untersucher fragten sich: Was wird wohl geschehen, wenn man alle diese Leute von der primären Analyse *ausschließt*? Sie haben es gemacht und sieht das es verändern sich die Zahlen: Bei

68% der Patienten mit Maraviroc lag die VL unter 50 Kopien/ml im Vergleich zu 68% der Patienten unter Efavirenz. So ebenen sich Unterschiede vollständig ein.

Original Trofile			Enhanced Trofile
Screen	Entry	On study	DM at Screen (n, %)
R5	DM	DM/X4	7/12, 58%
R5	R5	DM/X4	9/18, 50%
R5	R5	R5	9/84, 11%

25/114

- Enhanced Trofile reclassified 25 individuals with R5 virus at screen
 - 15/25 were VCV recipients
 - 12/15 had early detection of X4 virus on study (before week 8) by original Trofile

Zhaohui Su et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-895. Reprinted with permission.

Abbildung 28: ACTG 5211 Korezeptor-Tropismus mit originale und verbessertem Trofile

Davon abgesehen wurde aus einer ACTG-Studie mit Vicriviroc (SCH 417690 oder auch SCH-D – ein experimenteller CCR5-Blocker) [15] ähnliche Daten präsentiert. Es

zeigte sich eine sehr ähnliche Art von Ansprechen: Wenn man alle Personen aus-

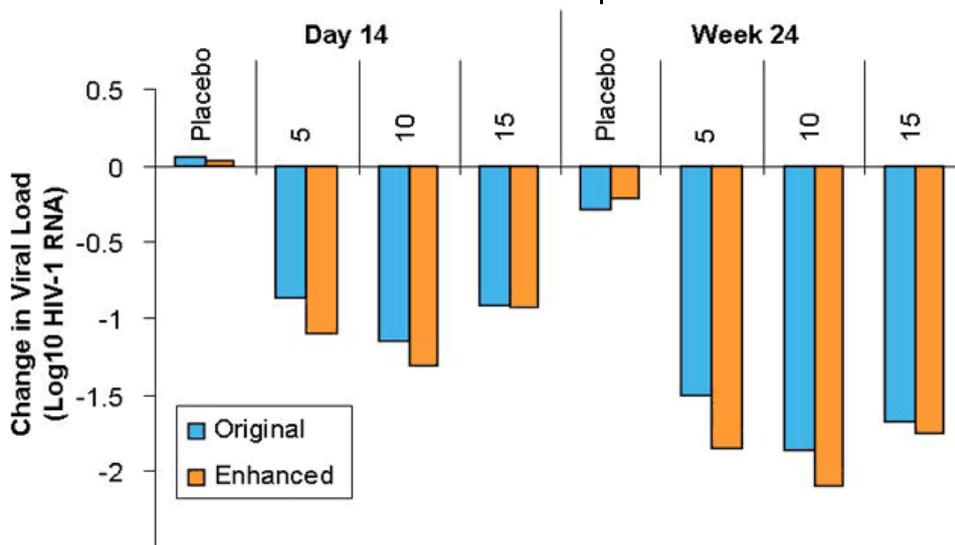
[hanced Trofile HIV co-receptor tropism assay: reanalysis of ACTG 5211 results](#). In: Program and abstracts of the 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; October 25-28, 2008; Washington, D.C. Abstract H-895.

¹⁵ Su Z, Reeves JD, Krambrink A, et al, and the ACTG 5211 Team. [Response to vicriviroc \(VCV\) in HIV-infected treatment-experienced subjects using an en-](#)



schließt, deren Viren nicht klar R5-trop sind, wird man – oh Wunder – beim Ein-

satz eines CCR5-Blockers ein besseres Ansprechen bekommen.



Zhaohui Su et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-895. Reprinted with permission.

Abbildung 29: ACTG 5211 - Viruslastveränderungen bei Patienten mit R5-Viren beim Screening mit dem originalen und dem verbesserten Profile

Kommentar

Unglücklicherweise bekommt man keine zweite Chance, um einen ersten Eindruck zu hinterlassen. Und viele mögen im Kopf haben, dass Maraviroc keine Kandidat (oder Bewerber?) für die Ersttherapie ist. Diese Ergebnisse mögen mache umstimmen. Aber werden sie soviel Schwung dabei haben, dass sie über die Hürden, die mit dem Einsatz dieser Substanz verbunden sind, hinweg getragen werden? Hürden sind beispielsweise die Notwendigkeit eines Screening-Tests und die Kosten dafür. Ich bin mir nicht sicher. Ich denke nach wie vor, dass es für die Substanz eine echte Herausforderung ist, sich ihren Platz zu erkämpfen – angesichts der Daten, die wir von konkurrierenden Medikamenten einschließlich neuerer Medikamente wie Raltegravir, sehen.

Kommentar des HIV.Report

Etwas, worauf bereits in Sydney von Pfizer hingewiesen worden ist, bleibt – ungeachtet der hier durchgeführten Nachanalyse – irritierend. Das obere Limit für die Nicht-Unterlegenheit wurde von der FDA für die

MERIT-Studie mit 10% festgelegt. In der STARTMRK-Studie auf 12%. Das ist mehr als erklärungsbedürftig und die wissenschaftliche Rationale für diese unterschiedlichen Festlegungen sind ist bislang nie offen gelegt geschweige den diskutiert worden. Wären in der MERIT die gleichen Kriterien wie in der STARTMRK angewendet worden, wäre Maraviroc Efavirenz nicht unterlegen.

OK, kommt eine neue Testgeneration raus, wird schnell nachgetestet. Das kennen wir schon von den Viruslastmessverfahren. Macht ja auch Sinn. Aber wenn, dann bitte konsequent!

Es ist ja nicht nur bekannt, dass R4- oder dual/mixed-Viren nicht auf CCR5-Blocker ansprechen. Ebenfalls ist – und zwar noch deutlich länger – bekannt, dass Viren mit einer K103N-Mutation nicht auf NNRTI (hier Efavirenz) ansprechen. Nun gibt es einen neuen Tropismus-Test und flugs legt Pfizer die MERIT-Studie tiefer – MERIT Reloaded.

Nur ist schon vor längerem sozusagen ein Pendent des verbesserten Profile für Efavirenz in die Forschung gekommen: „ultra deep sequencing“. Eine wesentlich ver-



besserte Sequenzierungs-Technik, die – wie beim Trofile auch – erheblich kleine Populationen an minoren Spezies entdecken kann, als die Originalversionen der jeweiligen Tests.

Da wir aber auch schon seit ein paar Jahren wissen, das mit einem normalen Resistenztest nicht nachweisbare, mit dem ultrasensitiven Verfahren allerdings wohl nachweisbare Resistenzmutationen gerade bei NNRTI einen erheblichen prädiktiven Wert für den Therapieerfolg haben, wäre es ja nun ein Gebot der Fairness gewesen, nicht nur der eigenen Substanz einen neuen Triage-Test zu bescheren, sondern der Vergleichssubstanz auch. Es steht eher nicht zu befürchten, dass Pfizer die Rückstellproben aus dem Efavirenz-Arm der MERIT nachtestet und die Probanden von der weiteren Analyse ausschließt, die eine mit dem regulären gentotypischen Resistenztest nicht nachweisbare minore Population mit einer K103N hatten.

Dessen ungeachtet fällt es mir schwer, die „Fixierung“ auf den Trofile-Test nachzuvollziehen. Da Maraviroc derzeit eher gegen Ende der therapeutischen Optionen bei Therapieversagen eingesetzt wird, wäre auch eine schnelle und effektive Alternative denkbar:

Derzeit wird als die VL, ab der eine Therapie als versagend eingestuft wird und umgestellt werden muss, die Schwelle von 1.000 – 1.500 RNA-Kopien angenommen. Warum in einer solchen Situation nicht einfach alle Medikamente absetzen (vorher den Resistenztest nicht vergessen) und eine 10 – 14tägige Maraviroc-Monotherapie ansetzen. Wirkt Maraviroc, sollte die VL absinken, wirkt es nicht, sollte sie steigen. Damit weiß man zügig, woran man ist.

Das Risiko eines solchen Vorgehens ist gering, denn innerhalb von 10 – 14 Tagen bilden sich keine Maraviroc-Resistenzmutationen aus. Und da Maraviroc sich bislang als sehr gut verträglich gezeigt hat, sollte das auch nicht zu einer ungebührlichen Belastung der Patient(inn)en mit Nebenwirkungen führen.

Bereits im April dieses Jahres ist dieser Ansatz intensiv mit Pfizer diskutiert worden. Im April hieß es, es werde dazu eine Studie geben. Man darf gespannt sein, denn es ist nicht wirklich klar, ob ein testfreier Ansatz zu einem besseren Ergebnis führen kann, als einer mit vorherigem Test.

Erstaunlich ist – und bislang gibt es keine mir bekannte Erklärung – dass in der ACTG-Studie mit Vicriviroc der Unterschied bezüglich der Wirksamkeit nach Nachtestung und Ausschluss von Patienten mit R4- bzw. dual/mixed-Viren deutlich ausgeprägter ist, als in der MERIT-Reloaded.

Etwas dazwischen: Therapiebeginn bei einer CD4-Zellzahl zwischen 350 und 500 Zellen/ μ l

Nun zu einem völlig anderen Thema. Das ist zwar keine randomisierte klinische Studie, ich denke aber, dass die Ergebnisse der NA-ACCORD-Studie [¹⁶] [North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design] unbedingt beachtet werden müssen. Es handelte sich für mich um eine der wichtigsten Studien, die auf dieser Konferenz präsentiert worden ist.

Die Studie ist ein sehr ambitionierter Versuch, Daten, die in einer Anzahl verschiedener Kohorten-Studien generiert worden sind, zu kombinieren und herauszufinden, ob es einen Unterschied macht, wenn die HIV-Therapie bei zwischen 350 und 500 CD4-Zellen/ μ l begonnen wird im Vergleich zu einem Therapiebeginn zwischen 200 und 350 CD4-Zellen, wie er in den derzeitigen Leitlinien empfohlen wird.

Diese Studie hat [zumindest in den USA; Anmerk. d. Red.] eine ganze Menge Pres-

¹⁶ Kitahata MM, Gange SJ, Moore RD, and the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design. [Initiating rather than deferring HAART at a CD4+ count between 351-500 cells/mm³ is associated with improved survival](#). In: Program and abstracts of the 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; October 25-28, 2008; Washington, D.C. Abstract H-896b.

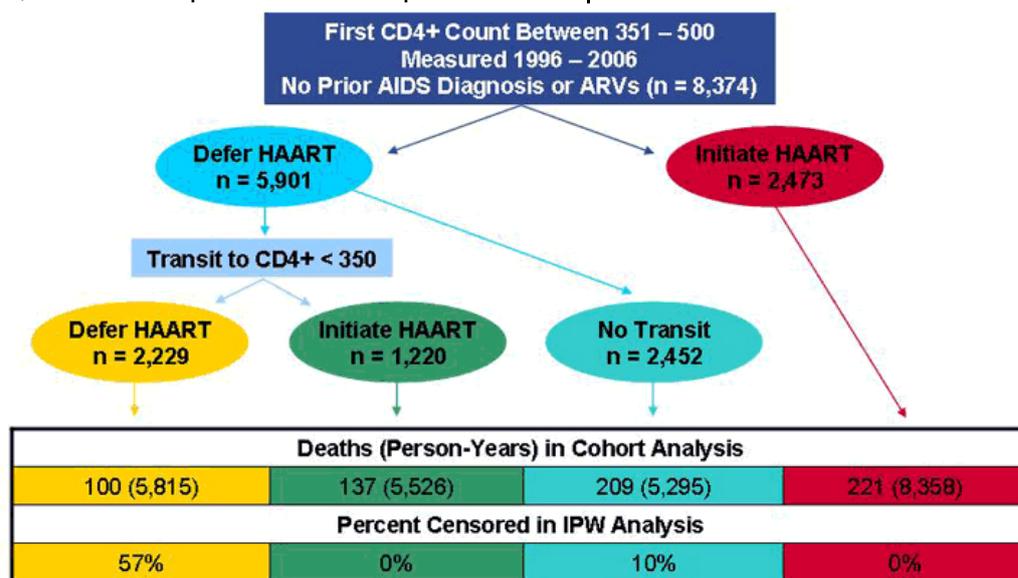


se bekommen. Das ist aus meiner Sicht völlig berechtigt, bedenkt man, wie wenig Daten wir haben, die uns helfen zu verstehen, *wann* wir die Therapie beginnen sollten. Wir wissen, dass HIV-Patienten, die eine ART mit einer CD4-Zellzahl unter 200 Zellen/ μ l beginnen bezüglich der Morbidität und Mortalität schlechter laufen, als solche, die die Therapie einer CD4-Zellzahl über 200 Zellen/ μ l beginnen. Patienten, die ihre ART zwischen 200 und 350 CD4-Zellen/ μ l beginnen laufen leicht besser, als Patienten, die bei niedrigerer CD4-Zellzahl beginnen – analysiert man andere Datensets, stellt man aber fest, dass man keinen viel größeren Unterschied oder Nutzen für Patienten findet, die ihre Therapie bei einer CD4-Zellzahl über 350 Zellen/ μ l begonnen haben.

Es ist wichtig für uns mehr Daten zu bekommen. Derzeit läuft eine klinische Studie, die den Zeitpunkt des Therapiebe-

ginnns untersucht und dazu Studienteilnehmer/innen randomisiert, die HIV-Therapie bei einer CD4-Zellzahl von mindestens 500 Zellen/ μ l beginnen oder den Therapiebeginn zu verzögern. Bei der hier im Weiteren diskutierten Analyse wurde versucht, das Setting einer klinischen Studie zu emulieren [nachzubilden], indem die Krankheitsverläufe von Patienten, die die HIV-Therapie bei einer CD4-Zellzahl von \leq 350 Zellen/ μ l begonnen hatten mit den Krankheitsverläufen von Patienten verglichen wurden, die die HIV-Therapie bei einer CD4-Zellzahl zwischen 350 und 500 Zellen/ μ l begonnen hatten.

Nur als Hintergrund: NA-ACCORD ist eine Zusammenarbeit von 22 verschiedenen Kohorten aus den USA und Kanada. NA-ACCORD ist prospektiv und läuft und sammelt auf regulärer Basis weitere Daten.



Adapted from Mari Kitahata et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-896b.

Abbildung 30: NA-ACCORD: Verteilung der 8.374 Studienteilnehmer/innen

Alle in die Analyse eingeschlossenen Personen sind HIV-positiv, hatten eine CD4-Zellzahl zwischen 351 und 500 Zellen/ μ l und waren zwischen 1996 und 2006 in laufender Behandlung. Alle erhielten früher oder später eine HIV-Therapie.

Zu Zeitpunkt ihrer Einschleusung in diese Analyse waren alle Patienten nicht vorherbehandelt und ohne Therapie. Der Endpunkt

für die Analyse war Todesfälle jeglicher Art. Die Wissenschaftler wollten sehen, wie sich die Sterblichkeit entwickelt – insbesondere, wenn die Therapie sofort begonnen wird im Vergleich zur Verzögerung des Therapiebeginns bis die Helferzellen abgesunken sind. Sie legten als Vergleichsgruppen deshalb „Therapiebeginn zwischen 351 und 500 CD4-Zellen/ μ l“ und „späterer Therapiebeginn“ fest.

	Defer HAART n = 5,901	Initiate HAART n = 2,473
Follow Up Person-Years	16,636	8,358
Hepatitis C Virus Infection (%)*	34	27
History of Injection Drug Use (%)*	21	16
Males (%)	75	83
Median Age Years (IQR)	38 (32, 45)	40 (34, 48)
Median CD4+ Count Cells/mm ³ (IQR)	432 (391, 468)	421 (386, 459)
Median log ₁₀ HIV RNA Copies/mL (IQR)*	4.1 (3.3, 4.6)	4.3 (3.1, 4.9)
White (%)	38	39

*Among patients with known status

Adapted from Mari Kitahata et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-896b.

Abbildung 31: Ausgangscharakteristika der Studienteilnehmer/innen

Die Wissenschaftler wendeten eine Reihe unterschiedlicher hochwertiger Modelle und Analysetechniken an, um zu einer Auswertung zu gelangen und Verzerrungen zu reduzieren. In die Analyse wurden mehr als 8.374 Patienten eingeschlossen mit einer Beobachtungszeit von 24.000 Personenjahren. Auch hier waren die

meisten Patienten männlich. Etwa 40% waren weiß – also etwa 60% nicht weiß. Etwa 20% injizierten Drogen, ein Viertel bis ein Drittel waren mit Hepatitis C ko-infiziert. Also ein recht repräsentatives Abbild der Patientenpopulation, die wir in unserem Alltag sehen.

	RH	95% CI	P Value
When Restricting the Analysis to Patients With Data Regarding History of Injection Drug Use (IDU) and Adjusting for IDU	1.7	1.2, 2.3	0.003
When Restricting the Analysis to Patients With Data Regarding Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Adjusting for HCV	1.7	1.3, 2.1	< 0.0001

RH = relative hazard of death for deferral of HAART; CI = confidence interval

- Both a history of IDU and HCV infection were significantly associated with increased risk of mortality

Adapted from Mari Kitahata et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-896b.

Abbildung 32: Ergebnis der Subgruppen-Analyse

Der Vergleich der Sterblichkeitsdaten der beiden Gruppen ergab, dass die Hazard-Ratio für die Mortalität etwa 1,7 betrug – heißt, dass die Verzögerung des Therapiebeginns auf CD4-Zellzahlen ≤ 350 mit einem – im Vergleich zu einem früheren Therapiebeginn – mit einem um 70% erhöhten Risiko zu sterben einher geht.

Das sind eindrucksvolle Daten und – aus meiner Sicht – die belastbarsten Daten die wir derzeit haben. Ein robustes Datenset mit einer Vielzahl Details und einer großen Patientenzahl. Ich denke, das wird schwer zu ignorieren sein.



	RH*	95% CI	P Value
Deferral of HAART at 351 – 500	1.7	1.4, 2.1	< 0.001
Older Age (Per 10 Years)	1.6	1.5, 1.8	< 0.001
Female Sex	1.1	0.9, 1.5	0.290
Baseline CD4 Count (Per 100 Cells/mm³)	0.9	0.7, 1.0	0.083

RH = relative hazard; CI = confidence interval

*Stratified by cohort and year

- Results were similar when restricting the analysis to the 77% of participants with baseline HIV RNA data
- Adjusted RH for deferral vs. immediate treatment was also 1.7; 95% C.I. was 1.4, 2.2; and P value was < 0.0001
- HIV RNA was not an independent predictor of mortality

Adapted from Mari Kitahata et al. ICAAC/IDSA 2008; abstract H-896b.

Abbildung 33: Inverse Wahrscheinlichkeit multivariate gewichtete Cox-Regressionsanalyse

Bei der Analyse zeigten sich weitere Risikofaktoren, die bei der Mortalität ebenfalls eine Rolle spielen. Der stärkste Risikofaktor war Lebensalter, was natürlich einen Sinn macht. Je älter man ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, im Laufe der Beobachtungszeit zu versterben. Der verzögerte Therapiebeginn war jedoch der signifikanteste und größte Risikofaktor, der gefunden wurde.

Die Wissenschaftler untersuchten – in ihren Bemühen Verzerrungen zu reduzieren und die Konsistenz zu überprüfen – eine Reihe weiterer Aspekte. So zeigten sie, dass die Therapietreue in beiden Gruppen ziemlich gleich war. Sie kontrollierten für intravenösen Drogenkonsum und alle Aspekte, für die, weil bekannt, kontrolliert werden kann – und es blieb das gleiche Ergebnis. Wir denken also, es ist auf den verzögerten Therapiebeginn zurückzuführen.

Ein anderer bedeutsamer Aspekt ist, dass in anderen Studien, in denen Patienten, die ihre Therapie bei einer CD4-Zellzahl von ≤ 350 begonnen haben mit Patienten, die ihre Therapie bei > 350 CD4-Zellen begonnen haben verglichen worden sind, das Risiko einer Vorlaufzeit-Verzerrung besteht. Soll heißen: Sieht man sich die Patienten an, die mit niedrigen Helferzellzahlen die Therapie beginnen, hat man es

nur mit Überlebenden zu tun. Man kann dann die Patienten nicht sehen, die nicht lange genug überlebt haben, um ihrer HIV-Therapie zu beginnen. Aber das Einschließen von Patienten mit hohen Helferzellzahlen und die longitudinale Beobachtung im Datenset führt – so meine ich – zu einer wesentlich besseren Einschätzung des Risikos eines späteren Therapiebeginns, weil so auch die Patienten eingeschlossen sind und gezählt werden, die es nicht bis zu einer Therapie schaffen. Sieht man sich beispielsweise nur die Patienten an, die bei einer CD4-Zellzahl von 320 Zellen/ μ l die Therapie beginnen, schließt man automatisch alle aus, die es nicht bis zu 320 CD4-Zellen geschafft haben – etwa weil sie vorher an einem Herzinfarkt, einem Leberversagen, einem Schlaganfall, einer Opportunistischen Infektion oder einem Krebs verstorben sind.

Kommentar

Ich denke, die Daten der NA-ACCORD-Kohorte sind wesentlich gründlicher und sorgfältiger, als die Daten, die wir von manch anderer Kohorte bekommen. Klar ist aber: wir benötigen dessen ungeachtet oder darüber hinaus die Ergebnisse randomisierter Studien. Sind die Daten der NA-ACCORD-Kohorte hart genug, um die Behandlungspraxis zu verändern? Im Moment wohl eher nicht – die Veröffentli-

chung in einem wissenschaftliche Fachmagazin wird hier sehr hilfreich sein.

Ich habe aber dennoch Fragen zu weiteren Einflussfaktoren, die bislang keine Beachtung gefunden haben. Es gibt möglicherweise Dinge, die sehr schwer zu messen sind, aber zur Morbidität und Mortalität von Patienten, die den Therapiebeginn hinauszögern, beitragen: Chaos in ihrem Leben, Versicherungsstatus, [Aufenthaltsstatus] und andere Belastungen die einen Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen einen Therapiebeginn haben, die aber gleichermaßen das Risiko für einen ungünstigen Krankheitsverlauf erhöhen selbst bevor sie mit einer Therapie beginnen.

Ich denke, diese Aspekte sollten in dieser Studie weiter ausgearbeitet werden. Insgesamt sind die Ergebnisse dieser Gruppe profund und provokativ und ohne Zweifel werden wir in den kommenden Wochen und Monaten mehr über dieses Thema hören.

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend denke ich, dass auf dieser Konferenz eine Reihe wichtiger Daten präsentiert worden sind. Bei der großen Zahl der jährlichen HIV-Konferenzen, ist es wirklich schwer, auf jeder dieser Konferenzen „Home-Runs“ zu haben. Die Daten der NA-ACCORD haben sicherlich dieses Kaliber. Die Kopf-an-Kopf-Vergleiche helfen uns, über die möglichen Vor- und Nachteile der von uns eingesetzten Therapien zu lernen. Die Raltegravir-Daten sind sehr willkommen. Es gibt mehr als genug Platz für weitere neue Substanzen, die eine Alternative zu den Substanzen darstellen können, die wir derzeit einsetzen. Das eröffnet erneut Optionen für unsere Patienten, uns selbst und unsere Kliniken/Praxen.

Quelle:

www.thebodypro.com/content/conf/icaac2008/art49280.html

Impressum

Autor

Bernd Vielhaber

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

E-Mail: 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

E-mail: hivreport@dah.aidshilfe.de

Bestellung

www.hivreport.de

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

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 Warennamen (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, Gilead Science, GlaxoSmithKline, Hoffmann La Roche, Pfizer, MSD, Tibotec

