

DAA-Therapie (Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin, Sofosbuvir/Velpatasvir, Elbasvir/Grazoprevir oder Glecaprevir/Pibrentasvir) erhalten hatten. Der mittlere BMI lag bei 27 kg/m², jeder dritte Patient wies ein metabolisches Syndrom auf, etwa die Hälfte eine Leberfibrose. Übermäßiger Alkoholkonsum war ausgeschlossen. Bei 27% der Patienten fand sich eine Steatose (gemessen meist per Controlled Attenuation Parameter, CAP, im Rahmen einer transienten Ultraschall-Elastografie). Das virologische Ansprechen wurde durch die Fettleber nicht gemindert: Die zwölf Wochen nach Therapieende gemessene SVR war mit und ohne Steatose nahezu gleich (95% bzw. 98%), unabhängig vom Fibrosegrad und vom ART-Regime.

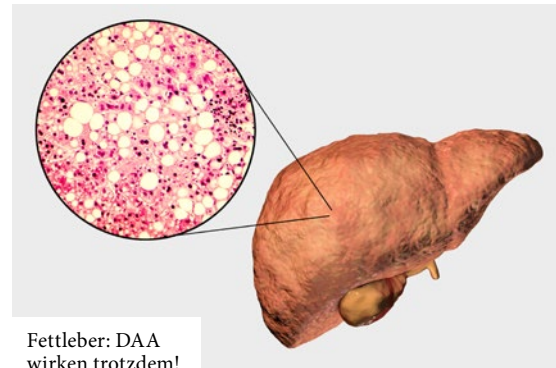
Was die Studie außerdem zeigt: Der HSI, ein Serum-basierter Test zur Messung der hepatischen Steatose, korrelierte zwar mit den CAP-Werten, zeigte aber eine unzureichende Sensitivität (knapp 40%) und einen nur mäßigen positiven Vorhersagewert (PPV 50%). Deshalb empfehlen die Forscher, den HSI bei HIV-Patienten mit einer HCV-Koinfektion „nur mit Vorsicht“ einzusetzen. Den FibroScan mit CAP könne dieser Test nämlich keinesfalls ersetzen.

Die Aussagekraft der Studie ist dadurch begrenzt, dass es sich bei den Teilnehmern überwiegend um männliche Afroamerikaner handelte

und der Anteil der Patienten mit Steatose relativ gering war.

Dr. Elke Oberhofer

Quelle: Johnson LP et al. Biology 2020; <https://doi.org/10.3390/biology9040087>



Fettleber: DAA wirken trotzdem!

„Kick and Kill“-Strategie erneut gescheitert

Randomisierte Studie

Der Versuch, latente HIV-Reservoirs medikamentös zu aktivieren und die „erweckten“ Zellen dann gezielt abzutöten („kick and kill“), ist erneut gescheitert. So war auch das Gespann aus dem Krebsmittel Romidepsin und einem breit neutralisierenden Antikörper nicht in der Lage, das Virusreservoir maßgeblich zu dezimieren.

Die moderne antiretrovirale Therapie (ART) ist heute zwar in der Lage, die Replikation des HI-Virus zu stoppen. Es bleibt jedoch das Problem der „Schläferzellen“ bestehen: Dabei handelt es sich vor allem um Zellen des Immunsystems, in die sich das Virus zurückziehen kann und wo es von der eingesetzten ART verschont bleibt.

Die sog. Kick-and-Kill-Strategie beruht auf dem Prinzip, solche latenten Reservoirs zu wecken („kick“) und die zur Virusproduktion angeregten Zellen dann gezielt mithilfe von Antikörpern abzutöten („kill“). Auf diese Strategie hatte man

in den letzten Jahren große Hoffnung gesetzt; ein Erfolg wäre ein entscheidender Schritt hin zur Heilung von HIV.

Mit der aktuell publizierten ROADMAP-Studie bekommt der Ansatz jedoch erneut einen Dämpfer: Romidepsin, ein ursprünglich für die Therapie von Lymphomen entwickelter HDAC-Inhibitor, der als heißer Kandidat für die „Kick-Challenge“ gehandelt wurde, war auch im Gespann mit einem breit neutralisierenden Antikörper nicht in der Lage, das HIV-Virus in befriedigendem Maße aus der Reserve zu locken.

Für die randomisierte Phase-Ib/IIa-Studie wurden 19 HIV-Patienten, deren Viruslast unter ART langfristig unter der Nachweisgrenze lag, in zwei Gruppen (A und B) geteilt. Beide erhielten Romidepsin-Infusionen in zwei Zyklen (Woche 0, 1 und 2 sowie Woche 8, 9 und 10). Die Teilnehmer der Gruppe A hatten zusätzlich jeweils zwei Tage vor der Infusion einen breit neutralisierenden Antikörper (3BNC117) verabreicht bekommen. Dieser sollte Zellen

mit viralen Hüllproteinen an der Oberfläche markieren und so deren Abtöten durch das Immunsystem erleichtern.

Das Ergebnis war ernüchternd: Nach 48 Wochen hatte sich die Größe des Virusreservoirs in keiner der beiden Gruppen nennenswert verändert. Die Virus-RNA war trotz wiederholter Gabe von Romidepsin nur minimal angestiegen. Im primären Endpunkt, der Zeit bis zum erneuten Anstieg der Viruslast (≥ 200 Kopien/ml) nach analytischer Therapiepause, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die HIV-spezifische Immunantwort wurde nicht beeinflusst. Das Fazit der Autoren: „Die gegenwärtig verfügbaren Substanzen zur Latenzumkehr und das Boostern der autologen HIV-spezifischen Immunität sind bei langzeitbehandelten Patienten offenbar nicht sehr effektiv.“ Eine Heilung von HIV mit dieser Strategie scheint also nach wie vor in weiter Ferne.

Dr. Elke Oberhofer

Quelle: Gruell H et al. CROI 2020, Abstract 38