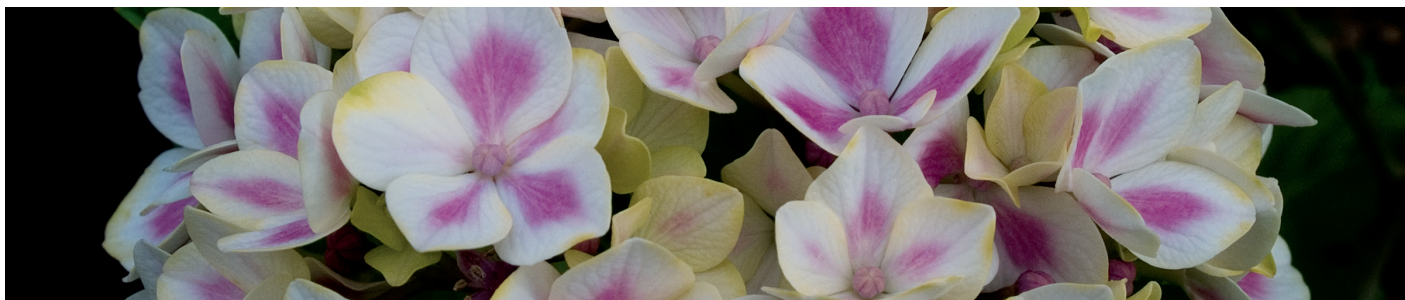


MEET THE EXPERTS



HIV und Biologika

Dr. med. Katharina Grabmeier-Pfistershammer

Unter Biologika werden Medikamente verstanden, bei denen es sich Großteils um komplexe Proteine oder Glykoproteine handelt, die mittels biotechnologischer Methoden hergestellt werden. Zu Biologika zählen unter anderem Impfstoffe, Blutprodukte, humane Zellen, Gentherapeutika, zumeist werden darunter jedoch immunmodulierende Antikörper verstanden.

Immunmodulierende Antikörper finden vor allem in der Behandlung chronisch entzündlicher Erkrankungen in Rheumatologie, Gastroenterologie, Dermatologie und Neurologie sowie in der Tumorthherapie Anwendung. In diesen Bereichen haben sie die Therapieoptionen, die Ansprechraten und damit das Leben vieler Patienten dramatisch verändert. Die Antikörper beziehungsweise Fusionsproteine interagieren und blockieren spezifisch Signalmoleküle, v.a. Zytokine des Immunsystems oder binden an spezifische Zellpopulation und machen diese für das Immunsystem besser angreifbar.

Der Großteil der anti-inflammatorischen Biologikatherapie, etwa 90%, richtet sich gegen TNF alpha, wobei die Hauptindikation die Behandlung einer rheumatoiden Arthritis darstellt. ^[1, 2]

Aufgrund ihrer sich von klassischen Medikamenten unterscheidenden Chemie unterliegen Biologika anderen Abbauebenen. Aus diesem Grund spielen Medikamenten-Interaktionen mit Biologika kaum bis keine Rolle. Vielmehr stehen aufgrund ihres Eingriffs ins Immunsystem – je nach Einsatzgebiet – die Induktion von Autoimmunreaktionen oder einer gesteigerten Infektanfälligkeit als Bedenken gegenüber dem Einsatz bei HIV-infizierten Patienten im Vordergrund.

Zum Einsatz von Biologika bei HIV infizierten Patienten gibt es zur Zeit keine Guidelines. Rheumatologische, dermatologische und neurologische Therapierichtlinien empfehlen zumeist ein HIV Screening vor Einsatz eines Biologikums. In Zulassungsstudien zählte eine HIV Infektion zu einem Ausschlussgrund.

Die Datenlage zu Sicherheit und Wirksamkeit von Biologika bei HIV Infektion ist daher dürrig und beruht auf Fallberichten oder Fallserien. Auch Review-Arbeiten decken gewöhnlich nicht das gesamte Einsatzspektrum, sondern nur einzelne Indikationen ab. Nur für den Einsatz von Biologika bei der Therapie HIV assoziierter Lymphome stellt sich die Datenlage besser da. ^[3]

Biologika für chronisch entzündliche Erkrankungen

Chronisch entzündliche Erkrankungen werden gemeinhin als häufige Komorbidität der HIV Infektion angesehen. Allerdings fehlen gute Prävalenzdaten. Diese Erkrankungen können bereits vor HIV Infektion vorliegen oder sich auch erst nach Infektion manifestieren. HIV intrinsische inflammatorische Phänomene können klassischen chronisch entzündlichen Erkrankungen klinisch sehr ähneln. Manche der chronisch entzündlichen Erkrankungen wie z. B. die Psoriasis zeigen eine Verbesserung durch den Einsatz von ART (und der damit einhergehenden Immunrekonstitution). Dieser Umstand erschwert, neben der ohnehin schon kargen Datenlage, die Abschätzung von Effizienz und Sicherheit des Einsatzes von Biologika. Die am häufigsten eingesetzten Biologika sind TNF alpha Blocker wie zum Beispiel Infliximab (Remicade®), Golimumab (Simponi®), Adalimumab

(Humira®) oder Etanercept (Enbrel®). Weitere wichtige Biologika in dieser Indikation blockieren unter anderem IL-12 (Ustekinumab, Stelara®), IL-17 (Secukinumab, Cosentyx® oder Ixekizumab, Taltz®), IL-6 (Tocilizumab, RoActemra®), IL-13 (Guselkumab, Tremfya®) oder auch IL-1 (Anakinra, Kineret®).

In einer rezenten Review-Arbeit, die 37 Behandlungsepisoden analysiert hat, waren 33 davon mit einem TNF alpha Blocker durchgeführt worden. Von den 25 beschriebenen Patienten erhielten 20 eine ART zum Zeitpunkt der Biologikatherapie, 19 Patienten waren virologisch supprimiert und der mittlere CD4 Nadir im Kollektiv lag bei 446 cells/ μ L.^[4] In dieser Arbeit wurden keine negativen Auswirkungen auf Viruslast oder CD4 Zellzahl beschrieben.

Etwa die Hälfte der beschriebenen Patienten zeigte ein gutes Therapieansprechen, 11% überhaupt keine Verbesserung. Bei 38% der Patienten wurde die Therapie entweder beendet oder gewechselt, eine Rate die mit Daten aus der nicht-HIV infizierten Population gut übereinstimmt.^[5]

Soweit aus der geringen Fallzahl extrapolierbar traten infektiöse Komplikation nicht häufiger auf als in der nicht-HIV infizierten Population. Die höchste Inzidenz für das Auftreten von infektiösen Komplikationen liegt wie in der HIV negativen Population in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn und auch die Risikofaktoren für das Auftreten von Infektionen scheinen den allgemeinen (gleichzeitige Steroidtherapie, höheres Lebensalter, ...) zu entsprechen. Daten aus einer kleinen italienischen HIV-Psoriasis-Kohorte zeigen vergleichbare Ergebnisse mit noch etwas besserem Therapieansprechen (75%) und ohne Hinweis auf infektiologische oder onkologische Komplikationen.^[6]

Biologika in der onkologischen Therapie

Der Zusatz von gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörpern zur Chemotherapie von Lymphomen hat die Prognose von Lymphomen in der HIV- negativen Population deutlich verbessert und stellt in verschiedenen Kombinationen die etablierte Erstlinien-Therapie dar. Aus publizierten Daten lassen sich auch auf die Prognose HIV assoziierter Lymphome ähnliche Rückschlüsse ziehen. Die meisten Daten beziehen sich auf den Einsatz von Rituximab (Mabthera®). Mittlerweile sind aber auch andere CD20 Antikörper (zum Beispiel Ofatumumab, Arzerra® oder Obinutuzumab, Gazyvaro®) und Antikörper gegen anderer Zielstrukturen auf hämatopoetischen Zellen wie zum Beispiel gegen CD30 (Brentuximab, Adcetris®) oder CD52 (Alemtuzumab, Mab-Campath®) für die Therapie zugelassen. Zu den anderen gegen CD20 oder anderen Antigenen gerichteten Antikörper liegen wesentlich weniger Daten vor.^[3,7]

In den letzten Jahren haben die erste Generation von „immune checkpoint“ Inhibitoren (CTLA-4 Inhibitoren, Ipilimumab, Yervoy®) und die zweite Generation (PD-1 Inhibitoren, unter anderen Nivolumab, Opdivo, Pembrolizumab, Keytruda® oder PD-L1 Inhibitoren wie z. B. Avelumab, Bavencio®

oder Durvalumab, Imfinzu®) in vielen Entitäten die onkologische Therapie revolutioniert. Auch in diesen Zulassungsstudien waren Patienten mit einer HIV-Infektion exkludiert obwohl diese Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Vielzahl von Tumoren aufweisen, sodass klinische Daten über Wirksamkeit und Sicherheit von „immune checkpoint“ Inhibitoren wiederum nur auf Fallberichten beruhen.

Teilweises und komplettes Ansprechen auf „immune checkpoint“ Inhibitoren wurde für HIV-Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungen-Karzinom, Melanom und Merkelzell-Karzinom beschrieben.^[8-11]

Es finden sich keine Berichte über das Versagen einer laufenden ART, Abfall der CD4 Zellzahl, das Auftreten von opportunistischen Infektionen oder anderen AIDS definierenden Erkrankungen unter dieser Therapie. Auch wenn sich bisher keine Hinweise auf eine Häufung von sogenannten „serious immune related adverse events“ finden, sind die Patientenzahlen für eine endgültige Beurteilung der Sicherheit des Einsatzes dieser Medikamentengruppe bei HIV infizierten Patienten zu gering.

Biologika zur Behandlung von HIV und HIV assoziierter Immundysregulation

Abgesehen von ihren klassischen Indikationen könnten diverse Biologika auch zur Beeinflussung HIV assoziierter Immunaktivierung und -erschöpfung zum Einsatz kommen. So gibt es Studien zur Behandlung des IRIS, der HIV assoziierten Tbc sowie der HIV assoziierten Immunaktivierung und TNF alpha Erhöhung mit TNF alpha Blockern.^[12] Weiters gibt es erste Daten zum Einsatz von „immune checkpoint“ Inhibitoren in Kombination mit Impfungen um die antivirale Immunantwort zu stärken oder im Rahmen von Eradikationsversuchen zur Verkleinerung des viralen Reservoirs.^[13,14] All diese Ansätze befinden sich noch im Erprobungsstadium und stellen keine etablierten Therapien dar.

Im März 2018 wurde von der FDA erstmals ein speziell für die HIV Infektion entwickeltes Biologikum zugelassen. Ibalizumab ist ein monoklonaler anti-CD4 Antikörper, der zu einer Konformationsänderung des Rezeptor-gp120-Komplexes führt und damit Fusion und Eindringen des Virus in die T-Zelle verhindert. Damit ergibt sich eine neue Therapieoption der Multiklassen-resistenten HIV Infektion.^[15]

Der große Erfolg des Einsatzes von Biologika in weiten Teilen der Medizin und die Entwicklung der HIV Infektion zu einer gut behandelbaren chronischen Erkrankung mit annähernd normaler Lebenserwartung verlangt nach dem Einsatz dieser Medikamente auch bei HIV infizierten Menschen. Für eine Evidenz-basierte Anwendung fehlen jedoch in vielen Bereichen ausreichende Daten. Es wäre wünschenswert wenn in Zukunft auch für Patienten mit einer HIV Infektion Studien zur Entwicklung neuer therapeutischer Optionen von in diesem Kollektiv weitverbreiteten Erkrankungen und Tumoren durchgeführt würden.

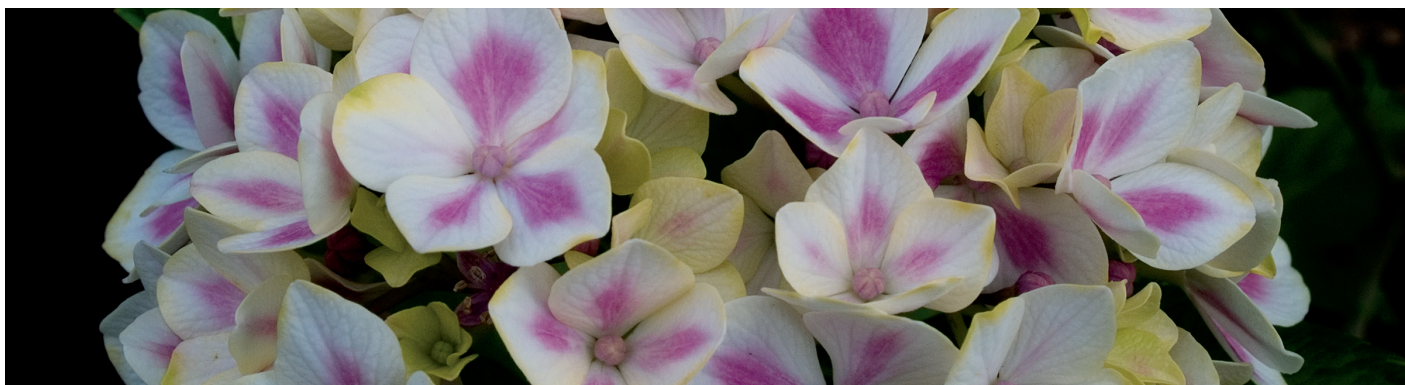
Exemplarische Auflistung von Biologika nach Anwendungsgebieten			
Erkrankung	Biologika	Erkrankung	Biologika
Kardiologie	Abciximab (ReoPro) Alteplase (Cathflo Activase, Activase) Reteplase (Retavase) Tenecteplase (TNKase)		Lymphome Nivolumab (Opdivo) Brentuximab vedotin (Adcetris) Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) Obinutuzumab (Gazyva) Rituximab (Rituxan) Interferon alfa-2b (Intron A) Siltuximab (Sylvant) Solide Tumore „immune checkpoint“ Inhibitoren Pembrolizumab (Keytruda) Nivolumab (Opdivo) Ipilimumab (Yervoy) Atezolizumab (Tecentriq) Wachstumsrezeptor-Antagonisten Cetuximab (Erbix) Ramucirumab (Cyramza) Necitumumab (Portrazza) Bevacizumab (Avastin) Panitumumab (Vectibix) Pertuzumab (Perjeta) Tastuzumab (Herceptin)
Neurologie	Dystonie AbobotulinumtoxinA (Dysport) OnabotulinumtoxinA (Botox) IncobotulinumtoxinA (Xeomin) RimabotulinumtoxinB (Myobloc) Multiple Sclerosis Interferon beta-1b (Extavia) Natalizumab (Tysabri)		
Dermatologie	Psoriasis Infliximab (Remicade) Ixekizumab (Taltz) Secukinumab (Cosentyx) Ustekinumab (Stelara) Adalimumab (Humira)		
Ophthalmologie	Aflibercept (Eylea) Ranibizumab (Lucentis) IncobotulinumtoxinA (Xeomin) Ocriciplasmin (Jetrea), Bevacizumab (Avastin)		
Rheumatologie	Arthritis Abatacept (Orencia) Adalimumab (Humira) Certolizumab (Cimzia) Etanercept (Enbrel) Golimumab (Simponi Aria) Infliximab (Remicade) Secukinumab (Cosentyx) Tocilizumab (Actemra) Ustekinumab (Stelara) andere Rilonacept (Arcalyst) Belimumab (Benlysta) Anakinra (Kineret) Canakinumab (Ilaris)		
Gastroenterologie	Entzündliche Darmerkrankungen Infliximab (Remicade) Ustekinumab (Stelara) Adalimumab (Humira) Golimumab (Simponi Aria)	Stoffwechselstörungen	Mucopolysaccharidose Elosulfase alfa (Vimizim) Idursulfase (Elaprase) Iaronidase (Aldurazyme) Gicht Pegloticase (Krystexxa) Hypercholesterolämie Alirocumab (Praluent) Evolocumab (Repatha) Diabetes Albiglutide (Tanzeum) Dulaglutide (Trulicity) Becaplermin (Regranex)
Onkologie	Leukämie Obinutuzumab (Gazyva) Blinatumomab (Blincyto) Ofatumumab (Arzerra) Pegaspargase (Oncaspar) Asparaginase (Elspar) Sargramostim (Leukine) Interferon alfa-2b (Intron A)	Infektiologie	Bezlotoxumab (Zinplava) Interferon alfa-2b/n3 Palivizumab (Synagis)
		Transplantation	Basiliximab (Simulect) Belatacept (Nulojix)
		Antidote	Glucarpidase (Voraxaze) Idarucizumab (Praxbind) Obiltoxaximab (Anthim) Raxibacumab
		Pulmologie	Dornase alfa (Pulmozyme) Mepolizumab (Nucala) Reslizumab (Cinqair) Omalizumab (Xolair)



Dr. med. Katharina Grabmeier-Pfistershammer
Institut für Immunologie
Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie,
Medizinische Universität Wien

Literatur

1. Crane MM et al., Epidemiology and treatment of new-onset and established rheumatoid arthritis in an insured US population, *Arthritis Care Res* 2015; 67:1646-1655;
2. Jönsson B et al., The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: uptake of new therapies. *Eur J Health Econ* HEPAC Health Econ Prev Care 2008; 8:S61-86
3. Castillo JJ et al, Rituximab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in HIV associated non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of 15 prospective studies. *Am J Hematol* 2012; 87:330-333
4. Fink DL et al, Systemic review of the efficacy and safety of biological therapy for inflammatory conditions in HIV-infected individuals, *Int. J STD & AIDS*, 2017; 28(2):1110-119
5. Markenson JA et al, Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry, *J Rheumatol* 2011; 38:1273-1281
6. Bardazzi F et al., Biologic Therapies in HIV-infected Patients with Psoriasis: An Italian Experience, *ActaDV* 2017; 97:989-990
7. Reza Hosseini O et al, The promising role of monoclonal antibodies for immunotherapy of the HIV associated cancer, non Hodgkin lymphoma, *Int Rev Immunol*, 2017, doi.org/10.1080/08830185.2017.1405396
8. Ostios-Garcia L et al, Safety and Efficacy of PD-1 inhibitors among HIV positive patients with non-small cell lung cancer, *J Thoracic Oncology*, 2018; 13(7):1037-1042
9. McCullar B et al, Durable complete response to nivolumab in a patient with HIV and metastatic non small cell lung cancer, *J Thorac Dis* 2017; 9:E540;
10. Hentrich M et al, Nivolumab in HIV related nonsmallcell lung cancer, *Ann Oncol*. 2017; 28:2980;
11. Heppt MV et al., Checkpoint blockade for metastatic melanoma and Merkel cell carcinoma in HIV positive patients, *Ann Oncol*. 2017; 28:3104
12. Pasquereau S et al, Targeting TNF and TNF receptor pathway in HIV infection: from immune activation to viral reservoir, *Viruses* 2017, 9,64
13. Gay CL et al. Clinical trial of anti-PD-L1 antibody BMS-936559 in HIV-1 infected participants on suppressive antiretroviral therapy, *J Infect Dis* 2017, 215(11):1725;
14. Colston E et al, An open-label multiple ascending dose study of anti CTLA4 antibody ipilimumab in viremic HIV patients, *PLoS One* 2018, 13(6):e0198158
15. Markham A, Ibalizumab: First global approval, *Drugs* 2018; 78(7):781-785



Mit freundlicher Unterstützung von



Besuchen Sie uns auf www.meettheexperts.at

Das Projekt „Meet the Experts“ ist ein Service der ÖAG, der Ärzten die Möglichkeit bietet, Fachärzten verschiedener Disziplinen Anfragen oder Rückfragen zu unseren Newslettern zu stellen. Trotz ihrer verschiedenen Fachrichtungen haben sie alle einen Bezug zur HIV-Therapie. Wir freuen uns auf Ihre Anfragen.

Impressum: Österreichische Aids Gesellschaft, Buchfeldgasse 4/14, 1080 Wien; **Ansprechpartnerin für das Projekt Meet the Experts:** Leonie Meemken, info@meettheexperts.at; Die Informationen sind nach bestem Wissen recherchiert worden. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit und Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden. **Foto:** Ursula Karner

