

Neue Substanzen – eine Übersicht nach der CROI

PD Dr. med. Christian Hoffmann

Strahlender Sonnenschein empfing die Teilnehmer zum Konferenzbeginn, und der 85 km entfernte Vulkanriese Mount Rainer grüßte majestätisch aus der Ferne. Doch für einen Ausflug war keine Zeit: Die diesjährige CROI in Seattle hatte es wieder in sich. Insgesamt 1027 akzeptierte Abstracts waren durchzuarbeiten, darunter 35 Late-Breaker. Eine ganze Reihe von neuen, innovativen Konzepten war dabei. Im Folgenden soll es ausschließlich um die neuen Substanzen gehen, die in den letzten Monaten diskutiert wurden – und was es dazu in Seattle an Neuigkeiten gab. Die Auswahl bleibt subjektiv und entstand unter Jet-Lag-Einfluss (neun Stunden Zeitunterschied)!

Heilung – ein neuer Berlin-Patient aus London

Wir müssen mit Heilung anfangen, die mediale Berichterstattung lässt einem keine Wahl: Ein zweiter HIV-Patient ist möglicherweise geheilt, „Berlin-Patient“ Timothy Brown ist nicht mehr der einzige. Der neue Fall aus London schaffte es sogar in die Abendnachrichten (Gupta 2019). Der Patient mit therapierefraktärem Hodgkin-Lymphom hatte die Stammzelltransplantation mit Zellen

eines Fremdspenders im Mai 2016 erhalten (dem wie bei Browns Spender aufgrund eines genetischen Defekts CCR5-Korezeptoren fehlen). Die ART wurde im September 2017 abgesetzt, seit nunmehr 18 Monaten ist die HIV-RNA unter der Nachweisgrenze. Anders als Brown erhielt der London-Patient nur eine Transplantation (nicht zwei) und keine Ganzkörper-Bestrahlung. Zwei bisherige Erklärungen für Browns Heilung sind damit hinfällig. Möglicherweise gibt es auch noch eine dritte Heilung. Björn-Ole Jensen berichtete über einen Fall aus Düsseldorf, der Patient hat allerdings erst im November 2018 die ART abgebrochen, für eine Prognose ist es noch zu früh (Jensen 2019). Diese Patienten werden, so interessant sie sind, Ausnahmen bleiben. Ein allogene Stammzelltransplantation ist viel zu aufwändig, teuer und vor allem zu riskant, um allein bei einer HIV-Infektion vertretbar zu sein.

Auf der Suche nach Heilung gab es indes auch wieder ein paar Rückschläge zu verkraften. So blieb der HDAC-Inhibitor Romidepsin in einer randomisierten Studie jeden Nachweis einer Wirkung auf die HIV-Expression schuldig. Für die „Kick and Kill“-Strategie, bei der infizier-

te Zellen aktiviert und dann (hoffentlich) vom Immunsystem getötet werden sollen, kommt er jedenfalls nicht in Frage (McMahon 2019). Die Effekte des PD1-Inhibitoren Pembrolizumab (eine Substanz aus der Krebstherapie) waren ebenfalls allenfalls moderat – trotzdem bleibt die Blockade der Immune-Checkpoints ein spannendes Konzept, um die latenten Reservoirs zu leeren (Uldrick 2019). Dies gilt auch für den Tyrosinkinase-Inhibitor Dasatinib (wird bei Chronischer Myeloischer Leukämie eingesetzt), der im Mausmodell antiretroviral effektiv war und das Reservoir reduzierte (Salgado 2019).

Breit neutralisierende Antikörper (bnAbs)

Etwa seit 2009 wurde eine Vielzahl neuer Antikörper entdeckt, die nicht an der CD4-Bindungsstelle ansetzen, sondern an verschiedenen vulnerablen Stellen von HIV. Gerade in den letzten Jahren wurden breit neutralisierende Antikörper (bnAbs) mit einer hohen, teilweise um 500-fach höheren Potenz als Erstgenerations-Antikörper entwickelt. Zahlreiche klinische Trials laufen, sowohl als Prävention, aber auch mit therapeutischem Ziel, und zwar nicht

nur komplementär bzw. zusätzlich zur ART, sondern auch mit dem Potential, diese zu ersetzen, infizierte Zellen zu eliminieren und das virale Reservoir zu reduzieren (Review: Bhiman 2017). In 2015 zeigten zwei Pilotstudien erstmals antivirale Effekte bei HIV-Infizierten, was die Forschung noch einmal ganz erheblich beflügelt hat (Caskey 2015, Lynch 2015). Ende 2018 sorgte eine weitere Studie für Aufsehen, in der sich bei Patienten ohne ART die Virussuppression mithilfe von bnAb-Kombinationen zumindest für einige Wochen aufrechterhalten ließ (Mendoza 2018), bei einigen wenigen auch für längere Zeit. Wahrscheinlich wird hier auch etwas im Immunsystem zumindest passager verbessert. Einige wenige Patienten und ein paar Wochen reichen freilich nicht – deswegen arbeitet man derzeit intensiv an einer Verbesserung und einer längeren Halbwertszeit. GS-9722 ist ein bNAb, der besonders effektiv und gezielt HIV-infizierte Zellen eliminieren und so das Reservoir reduzieren soll (Thomsen 2019). Er befindet sich derzeit in Phase Ib. Zukünftige Studien werden GS-9722 in Kombination mit anderen bNAbs, immunmodulatorischen und anderen Wirkstoffen untersuchen. Trispezifische Antikörper, die an drei Stellen des HIV env-Antigens ansetzen, sind im Affenmodell hochprotektiv (Xu 2017). Sie sollen aber nicht nur schützen, sondern hocheffektiv auch gegen bn-AB-resistente Viren sein (Pegu 2019). Allerdings müssen sie jedoch erst einmal beweisen, dass sie verträglich sind und nicht Autoimmunphänomene hervorrufen. Resistenzen sind möglicherweise auch ein Problem – diese könnten durch weitere Kombinationen überwunden werden, aber auch durch CAR-T-Zellen (Anthony-Gonda 2019).

Long Acting (LA) in Phase III

Long-acting (LA) Drugs werden verzögert freigesetzt und wirken somit sehr lange. Sie könnten sowohl als PrEP und bei Adhärenz-Problemen zum Einsatz kommen, aber auch bei allen Patienten, die eine „Monatsspritze“ der täglichen Tabletteneinnahme vorziehen. Umfragen zeigen, dass viele Patienten nicht abgeneigt wären (Williams 2013). Die Entwicklung ist mittlerweile recht weit fortgeschritten. Für ATLAS und FLAIR,

zwei große randomisierte Phase III-Studien zu monatlichen Injektionen mit Cabotegravir und Rilpivirin an erfolgreich vorbehandelten Patienten, wurden in Seattle die 48-Wochen-Daten vorgestellt. In ATLAS waren 705 Patienten mit verschiedenen ART-Regimen im Mittel vier Jahre erfolgreich vorbehandelt (Swindells 2019), in FLAIR hatten 629 therapienaive Patienten zunächst eine Induktionstherapie mit Triumeq® für 20 Wochen erhalten, 566 wurden randomisiert (Orkin 2019). In beiden Studien blieb jeweils die eine Hälfte der Patienten auf der alten ART bzw. Triumeq®, die andere wechselte auf vierwöchentliche Injektionen. Sowohl in ATLAS als auch in FLAIR zeigte sich die Nicht-Unterlegenheit von LA. Die Rate der Patienten mit nicht mehr nachweisbarer Viruslast zu Woche 48 war vergleichbar (ATLAS 92.5% (LA) versus 95.5 %, in FLAIR 93.6 % (LA) versus 93.3 %, allerdings gab es in beiden Studien im LA-Arm insgesamt einige wenige virologische Versager, wobei von denen dann 6 gleich eine ziemlich ungünstige Kombination aus NNRTI- und INSTI-Resistenzen zeigten. In 5/6 Therapieversagen waren russische Patienten mit dem HIV-Subtyp A betroffen – LA hat hier erste kleine Kratzer erhalten. Daneben bleiben viele Fragen weiterhin unbeantwortet: Was ist zu tun, wenn eine interaktionsträchtige Komedikation notwendig ist? Ist dann eine Überbrückung (mit was?) möglich, wann nötig? Wie lang muss die orale „Lead-In“-Phase sein? In Studien beträgt sie derzeit mindestens 4 Wochen. Der „PK-Tail“ am Ende: wie lang darf er sein? Wie ist die praktische Organisation vierwöchiger i.m.-Injektionen, einer Umstellung auf andere Regime, zum Beispiel bei interaktionsträchtiger Komedikation?

Leronlimab (Pro 140) – einmal pro Woche eine subkutane Spritze als Monotherapie?

Pro-140 ist ein monoklonaler Antikörper der Firma CytoDyn, der sich gegen humane CCR5-Rezeptoren richtet (Trkola 2001). Er ist also kein Chemokin-Derivat wie Maraviroc, mit dem sogar eine synergistische Wirkung zu bestehen scheint (Murga 2006). Die Resistenzbarriere ist wahrscheinlich hoch, bei Patienten mit R5-tropen Virus hat er,

als monatliche subkutane Injektionen, über 4 Jahre seine Wirksamkeit belegt (Jacobson 2010). Auf der diesjährigen CROI wurde er in einem neuen innovativen Konzept vorgestellt. PRO 140_CD03 ist eine dreistufige Phase-2-Studie, in der bislang 384 Patienten verschiedene wöchentliche Dosierungen erhielten, nachdem sie die ART abgesetzt hatten (Dhody 2019). In den beiden niedrigeren Dosierungen hatten 66 % bzw. 33 % die Virussuppression nicht aufrechterhalten können, der Arm mit der höchsten Dosierung von 700 mg läuft noch – die bisherige Rate virologischen Versagens liegt bei 14 % innerhalb der ersten 12 Wochen. Die Verträglichkeit war bislang sehr gut, CytoDyn hat von der FDA einen Fast-Track-Status erhalten.

Capsid-Inhibitoren – erste Studien am Menschen

Vor allem Gilead arbeitet weiter mit Hochdruck an Capsid-Inhibitoren, das Konzept wurde vor zwei Jahren erstmals vorgestellt. Das aus p24-Komplexen bestehende Capsid umschließt die HIV-RNA, es ist an mehreren Schritten essentiell für die Replikation von HIV, seine Bildung scheint ein weiterer vulnerabler (und hemmbarer) Punkt zu sein. Capsid-Inhibitoren interferieren sowohl mit dem Zusammenbau des Capsids als auch mit viralem Uncoating (Freisetzung der viralen Nukleinsäure aus der Capsidhülle). Die Pioniersubstanz GS-6207 ist hochpotent und wirkt gegen verschiedene Arten von Viren, darunter auch multiresistente Stämme (Yant 2019). Sie wurde von gesunden Probanden gut vertragen, die Substanz wird als LA entwickelt: PK-Daten nach einmaliger subkutaner Injektionen lassen auf ein dreimonatiges Intervall hoffen (Sager 2019), eine orale Gabe ist wegen der schlechten Löslichkeit wohl nicht möglich. Jetzt müssen die Capsid-Inhibitoren eigentlich nur noch zeigen, dass sie wirken. Man darf gespannt sein.

Maturations-Inhibitoren: Es geht weiter

Auch an den Reifungs- bzw. Maturations-Inhibitoren wird tatsächlich weiter geforscht. Die Hemmung der Umwandlung des Kapsid-Precursor-Pro-

teins p25 in das reife Kapsid-Protein p24 bedeutet, dass die Wirkung noch „später“ als bei den PIs einsetzt. Zuletzt schienen die Maturations-Inhibitoren am Ende: In Studien waren immer wieder bei einigen Patienten keinerlei Effekte auf die Viruslast nachweisbar gewesen, was wohl auf „natürliche“ Polymorphismen im Gag-Gen zurückzuführen ist. Auch PI-Resistenzen beeinflussen die Wirkung (Verheyen 2010), weshalb die Pioniersubstanz Bevirimat inzwischen nicht weiter verfolgt wird. Andere Maturations-Inhibitoren hatten Probleme mit hepatischen und gastrointestinalen Nebenwirkungen. GSK2838232 ist ein HIV-Reifungshemmer der zweiten Generation, der ebenfalls als LA-Substanz entwickelt wird. In einer Phase-IIa-Studie erhielten 33 unbehandelte HIV-Patienten verschiedene Dosierungen (in Kombination mit Cobicistat als Booster). Die Verträglichkeit war gut, die Wirkung dosisabhängig und betrug etwa 1,5 Logstufen nach 10 Tagen (DeJesus 2019).

MK-8591 und andere NRTIs

MK-8591 (oder EfdA) ist ein nicht nukleosidischer RT Translokations-Inhibitor (NRTTI) von MSD, der auf komplexe und neuartige Art die Reverse Transkription bzw. die Translokation hemmt und sich lange in PBMC und Makrophagen anreichert (Salie 2016). Mutationen wie M184V beeinträchtigen die Wirkung nicht (Oliveira 2017). Die Halbwertszeit von MK-8591 bei oraler Gabe liegt bei 150 Stunden, unter einer Einmalgabe

von nur 10 mg sank die Viruslast bei unbehandelten HIV-Patienten um 1,6 Logstufen nach 7 Tagen (Matthews 2017). Die Verträglichkeit in diesen frühen Studien (30 Patienten) war bislang gut. In Makaken war die Substanz hochprotektiv als PrEP (Markowitz 2017). PK-Daten legen nahe, dass mit einer LA-Formulierung viele flexible Applikationen möglich sind (Grober 2019). Insgesamt zählt MK-8591 zu den interessantesten neuen Substanzen derzeit, die alles für eine Weiterentwicklung mitbringt (Potenz, Resistenzprofil, Kinetik) – hoffentlich nicht nur für die PrEP. Aktuell läuft eine Phase-II-Studie mit der anderen neuen MSD-Substanz Doravirin. Aber auch Gilead ist nicht untätig: In Seattle wurde mit GS-9131, einer Prodrug von GS-9148, ein neuer NRTI vorgestellt, der eine gute Wirkung gegen resistente Viren haben soll (Ibanescu 2019). Die Substanz ist allerdings noch in präklinischen Phasen.

Ibalizumab – eine neue Option bei Multiresistenzen

Im März 2018 wurde in den USA Ibalizumab (Trogarzo®) zugelassen, ein monoklonaler Antikörper, der direkt an den CD4-Rezeptor bindet und so den Eintritt von HIV verhindert. Im Gegensatz zu anderen Attachment-Inhibitoren scheint Ibalizumab nicht die Bindung von gp120 an CD4 zu verhindern, sondern eher die anschließende konformationelle Änderung und damit die Bindung von gp120 an CCR5 und CXCR4. Ibalizumab muss alle zwei Wochen infundiert werden. Bei 40 Patienten mit mindestens Dreiklas-

sen-Resistenz und über 1000 Kopien/ml ließ sich die Viruslast in etwa 40 % nach 24 Wochen unter die Nachweisgrenze senken (Emu 2018). Verträglichkeit und Wirksamkeit sind auch über längere Zeiträume gut. Bei 14/16 Patienten, deren Viruslast nach 24 Wochen unter der Nachweisgrenze war, waren dies auch noch nach 96 Wochen der Fall (Emu 2019). Für Europa läuft derzeit ein Zulassungsantrag, mit einer Entscheidung wird im Mai gerechnet.

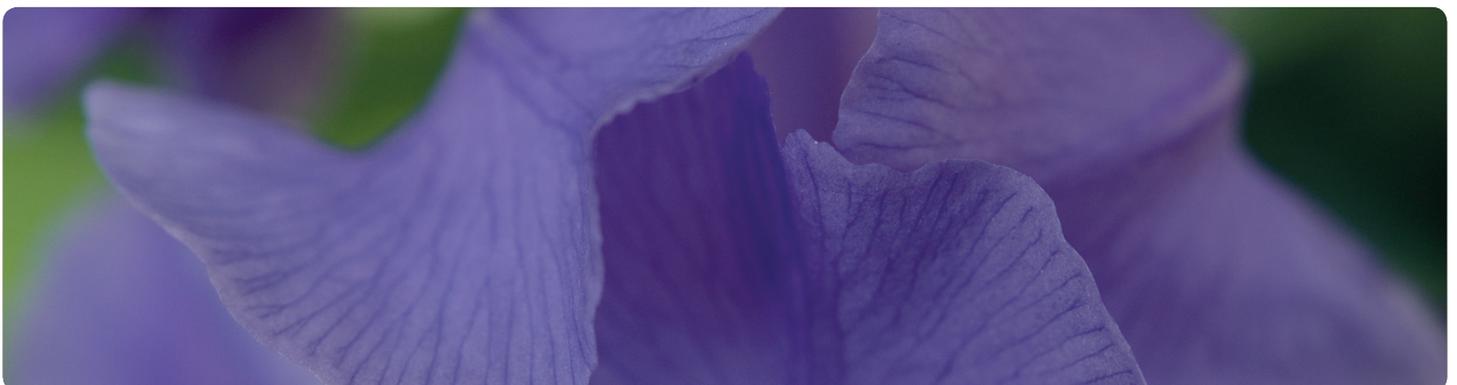
Wo bleibt Fostemsavir?

Als „small molecule“ bindet der Attachment-Inhibitor Fostemsavir reversibel an gp120 von HIV und verhindert eine Konformationsänderung, die für das Andocken an die CD4-Zelle notwendig ist. Es bindet also nicht wie Ibalizumab an den CD4-Rezeptor, sondern an das Virus selbst. In einer Phase III-Studie erreichten intensiv vorbehandelte Patienten in Abhängigkeit von CD4-Zellzahl und Viruslast Ansprechraten zwischen 37 % und 63 % nach 24 Wochen (Pialoux 2018). Die Wirksamkeit erstreckt sich über zahlreiche Resistenz-Mutationen, darunter auch solche gegenüber Entry-Inhibitoren. Ein Polymorphismus (M426L) in der gp120-Sequenz reduzierte die Wirkung bei 3/21 Patienten (Saladini 2019). Verträglichkeits-Daten gibt es inzwischen für über vier Jahre (Thompson 2019). Leider scheint es noch mindestens bis 2020 zu dauern, bis dieses wichtige Salvage-Medikament endlich auf den Markt kommt, es ist von Produktionsproblemen die Rede.

Autor dieser Ausgabe



PD Dr. med. Christian Hoffmann
Internist, Hämatonkologe
ICH Hamburg PartG



Literatur

1. Anthony-Gonda K, Bardhi A, Dimitrov DS, et al. Multispecific Anti-HIV Duocar-T Cells Potently Eliminate BNAB-Resistant HIV in vivo. Abstract 359, CROI 2019, Seattle.
2. Bhiman JN, Lynch RM. Broadly Neutralizing Antibodies as Treatment: Effects on Virus and Immune System. Curr HIV/AIDS Rep 2017, 14: 54–62.
3. Caskey M, Klein F, Lorenzi JC, et al. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. Nature 2015 Apr 8.
4. DeJesus E, Harward S, Jewell RC, et al. A Phase IIA Study of Novel Maturation Inhibitor GSK2838232 in HIV Patients. Abstract 142, CROI 2019, Seattle.
5. Dhody K, Kazempour K, Pourhassan N, et al. PRO 140 SC: Long-Acting, Single-Agent Maintenance Therapy for HIV-1 Infection. Abstract 486, CROI 2019, Seattle.
6. Emu B, Fessel J, Schrader S, Kumar P, Richmond G, Win S, Weinheimer S, Marsolais C, Lewis S. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. N Engl J Med 2018, 379:645–654.
7. Emu B, Lalezari J, Kumar P, et al. Ibalizumab: 96-Week Data and Efficacy in Patients Resistant to Common Antiretrovirals. Abstract 485, CROI 2019, Seattle.
8. Grobler J, Fillgrove K, Hazuda D, et al. MK-8591 Potency and PK Provide High Inhibitory Quotients at Low Doses QD and QW. Abstract 481, CROI 2019, Seattle.
9. Gupta RK, Abduljawad S, McCoy L, et al. Sustained HIV-1 Remission following homozygous CCR5 delta32 allogeneic HSCT. Abstract 29LB, CROI 2019, Seattle.
10. Ibanescu RI, Oliveira M, Spira B, et al. Favourable Outcome of in Vitro Selections with Novel NRTI Prodrug GS-9131- Abstract 482, CROI 2019, Seattle.
11. Jacobson JM, Thompson MA, Lalezari JP, et al. Anti-HIV-1 activity of weekly or biweekly treatment with subcutaneous PRO 140, a CCR5 monoclonal antibody. J Infect Dis 2010, 201:1481-7.
12. Jensen BE, Knops E, Lübke N, et al. Analytic Treatment Interruption (ATI) After Allogeneic CCR5-D32 HSCT for AML in 2013. Abstract 394LB, CROI 2019, Seattle.
13. Lynch RM, Boritz E, Coates EE, et al VRC 601 Study Team. Virologic effects of broadly neutralizing antibody VRC01 administration during chronic HIV-1 infection. Sci Transl Med 2015, 7:319a206.
14. Markowitz M, Gettler A, Bernard LS, et al. Weekly oral MK-8591 protects male rhesus macaques against repeated low dose intrarectal challenge with SHIVC109P3. Abstract MOAX0203LB, 9th IAS 2017, Paris.
15. Matthews RP, Schürmann D, Jackson-Rudd D, et al. Single doses as low as 0.5 mg of the novel NRTTI MK-8591 suppress HIV for at least seven days. Abstract TUPDB020, 9th IAS 2017, Paris.
16. McMahon D, Zheng L, Cyktor JC, et al. Multidose IV Romidepsin: No Increased HIV-1 Expression in Persons on ART, ACTG A5315. Abstract 26, CROI 2019, Seattle.
17. Mendoza P, Gruell H, Nogueira L et al. Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression. Nature 2018, 561:479-484
18. Murga JD, Franti M, Peveas EE, Maddon PJ, Olson WC. Potent antiviral synergy between monoclonal antibody and small-molecule CCR5 inhibitors of human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob Agents Chemother 2006, 50:3289-96.
19. Oliveira M, Brenner BG, Xu H, et al. M184I/V substitutions and E138K/M184I/V double substitutions in HIV reverse transcriptase do not significantly affect the antiviral activity of EFdA. J Antimicrob Chemother 2017, 72:3008-3011.
20. Orkin C, Arastéh K, Hernández-Mora MG, et al. Long-acting Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance: FLAIR Week 48 Results. Abstract 140LB, CROI 2019, Seattle.
21. Pegu A, Ling Xu L, Megan Demouth M, et al. Potent Antiviral Activity of Trispesific Broadly Neutralizing HIV Antibodies. Abstract 28LB, CROI 2019, Seattle.
22. Pialoux G, Kozal M, Aberg J, et al. Phase 3 study of fostemsavir in heavily treatment-experienced HIV-1-infected participants: BRIGHT week 24 subgroup analysis in randomized cohort subjects. Abstract THPEB045, 22nd IAS 2018, Amsterdam, Netherlands, July 24–27, 2018.
23. Sager JE, Begley R, Rhee M, et al. Safety and PK of Subcutaneous GS-6027, a Novel HIV-1 CAPSID Inhibitor. Abstract 141, CROI 2019, Seattle.
24. Saladini F, Giannini A, Maggiolo F, et al. Genotypic and Phenotypic Susceptibility to Fostemsavir in Multidrug-Resistant HIV. Abstract 548, CROI 2019, Seattle.
25. Salgado M, Martinez-Picado J, Gálvez C, et al. In Vivo Antiviral Effect of Dasatinib in Humanized Mice Infected with HIV-1. Abstract 363, CROI 2019, Seattle.
26. Sallie ZL, Kirby KA, Michailidis E, et al. Structural basis of HIV inhibition by translocation-defective RT inhibitor 4'-ethynyl-2'-fluoro-2'-deoxyadenosine (EFdA). PNAS 2016 16;113:9274-9.
27. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-acting Cabotegravir + Rilpivirine as Maintenance Therapy: ATLAS Week 48 Results. Abstract 139, CROI 2019, Seattle.
28. Thompson M, Urbina FM, Latiff G, et al. Long-term Safety & Efficacy of Fostemsavir in Treatment-Experienced HIV Participants. Abstract 483, CROI 2019, Seattle.
29. Thomsen ND, Balakrishnan M, Pace CS, et al. S-9722: First-in-class Effector-enhanced Broadly Neutralizing Antibody for HIV Cure. Abstract 356, CROI 2019, Seattle.
30. Trkola A, Ketas TJ, Nagashima KA, et al. Potent, broad-spectrum inhibition of HIV type 1 by the CCR5 monoclonal antibody PRO 140. J Virol 2001, 75:579-88.
31. Uldrick TS, Fling S, Adams SV, et al. Pembrolizumab induces HIV Latency Reversal in HIV+ Individuals on ART with Cancer. Abstract 27, CROI 2019, Seattle.
32. Verheyen J, Verhofstede C, Knops E, et al. High prevalence of bevirimat resistance mutations in protease inhibitor-resistant HIV isolates. AIDS 2010, 24:669-73.
33. Williams J, Sayles HR, Meza JL, et al. Long-acting parenteral nanoformulated antiretroviral therapy: interest and attitudes of HIV-infected patients. Nanomedicine (Lond). 2013 Apr 23.
34. Xu L, Pegu A, Rao E, et al. Trispesific broadly neutralizing HIV antibodies mediate potent SHIV protection in macaques. Science 2017, 358:85-90.
35. Yant SR, Mulato A, Stepan G. GS-6207, a potent and selective first-in-class long-acting HIV-1 capsid inhibitor. Abstract 480, CROI 2019, Seattle.

Unsere Experten

Chemsex-Beratung: Dr. med. Martin Viehweger **Datenmanagement:** Dr. med. Stefan Preis **Dermatologie:** Dr. med. Robert Jablonka
Diabetologie/Endokrinologie: Dr. med. Sebastian Noe **Genetik:** Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Eckart Schnakenberg **Gynäkologie:** PD Dr. med. Andrea Gingelmaier **Hepatology:** Prof. Dr. med. Markus Cornberg, Dr. med. Patrick Ingiliz, PD Dr. med. Johannes Vermehren, PD Dr. med. Christian Wasmuth
Immunologie: Dr. med. Hans Heiken **Infektiologie:** Dr. med. Tim Kümmerle, Dr. med. Anja Meurer, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, PD Dr. med. Christoph Wyen, PD Dr. med. Christoph D. Spinner **Kardiologie:** Dr. med. Jost Stalke **Klinische Forschung:** Dr. Eva Wolf, MPH
Lipidologie: Prof. Dr. med. Werner Richter **Nephrologie:** Dr. med. Ansgar Rieke **Neurologie:** Prof. Dr. med. Gabriele Arendt
Onkologie: PD Dr. med. Christian Hoffmann, Dr. med. Jan Siehl **Pädiatrie:** Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling **Pharmazie:** Nikola Hanhoff – Pharm., Leonie Meemken – Pharm. **Pneumologie:** Dr. med. Meike Probst **Psychiatrie:** Dr. med. Christian Perro **Suchtmedizin:** Dr. med. Uwe Naumann
Virologie: Patrick Braun - Dipl. biol., PD Dr. med. Jens Verheyen **Arzt- und Medizinrecht:** Christoph Klein – Rechtsanwalt

Mit freundlicher Unterstützung von

abbvie



Die Auswahl der Themengebiete lag in der alleinigen Verantwortung des Autors. Die Firmen, die InXfo unterstützen, haben hierauf keinen Einfluss genommen und übernehmen für die Inhalte keine Verantwortung. Die Therapieleitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften zu den jeweiligen Erkrankungen und die Fachinformationen sind bei der Auswahl von Arzneimitteln auf jeden Fall zu beachten.

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

