

vernetzt Sie mit Experten

Long-Acting Substanzen in der HIV Medizin

Olaf Degen

Nachdem wir über viele Jahre kontinuierliche Verbesserung der täglich zu verabreichenden oralen HIV Medikamente gesehen haben, ist jetzt mit den neuen long-acting Substanzen ein pharmakologischer Durchbruch gelungen, der die HIV Therapie nachhaltig verändern wird. Neben der 2-monatigen i.m. Gabe von Cabotegravir + Rilpivirin wird aktuell in der klinischen Forschung mit den Substanzen Islatravir und Lenacapavir untersucht, auch in der oralen Therapie und Injektionstherapie längere Abstände möglich zu machen. Auch für die PrEP ergeben sich hieraus hochinteressante potentielle Optionen.

CABOTEGRAVIR + RILPIVIRIN

Cabotegravir ist ein Strukturanalogon von Dolutegravir. In früheren Monotherapie Studien konnte ein Abfall von bis zu 2,3 Log₁₀-Stufen beobachtet werden, ein Großteil der Patienten dieser frühen Studie (7 von 8) waren nach 14 Tagen bereits mit der Viruslast unter Nachweisgrenze. Die Halbwertszeit der Injektionslösung beträgt bis zu 11,5 Wochen, die der Tablette 41 Stunden. Nach einer Injektion waren Plasmaspiegel bis zu 52 Wochen nachweisbar. (1) Es hemmt die bekannten HIV-1 Subtypen, ebenfalls gibt es deutliche Hinweise auf eine Wirksamkeit gegen HIV-2. (2) Die Metabolisierung erfolgt über UGT1A1. Pharmakologische Interaktionen sind nur gering ausgeprägt, allerdings gibt es einen deutlichen Einfluss von starken Enzyminduktoren, wie Rifampicin und Rifabutin auf die Cabotegravir Plasmaspiegel. (3) Für die orale Einleitungsphase stehen Tabletten mit 30 mg zur Verfügung (einmal tgl. Gabe). Die i.m. Dosierung beträgt 600 mg (3 ml) i.m. bei 2-monatiger Gabe. Begonnen wird mit zwei Injektionen im Abstand von einem Monat (Initiierungsphase),

dann alle 2 Monate (Erhaltungsphase).

Rilpivirin ist ein langjährig zugelassener NNRTI und in der oralen Therapie der HIV-Infektion fest etabliert. Es ist enthalten in den Kombinationspräparaten Eviplera®, Odefsey® und Juluca®. Die Halbwertszeit der Tablette beträgt 50 Stunden, die der Injektionslösung bis zu 28 Wochen. (4) Es unterliegt der Metabolisierung durch das Zytochrom-P450 3A System der Leber und ist damit dem Einfluss von CYP3A4-Induktoren ausgesetzt. Potentielle Interaktionen mit Begleitmedikamenten sind zu beachten. Für die orale Einleitungsphase der Injektionstherapie ist wichtig, dass die gleichzeitige Einnahme von Rilpivirin mit PPI kontraindiziert ist, da diese mit einer deutlich verminderten Bioverfügbarkeit einhergeht. Des Weiteren sinkt diese ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme um 40%. Dieses spielt beides in der späteren Injektionstherapie keine Rolle. (5) Für die orale Einleitungsphase stehen Tabletten mit den bekannten 25 mg zur Verfügung (einmal tgl. Gabe). Für die Injektionstherapien werden 900 mg (3ml) als „loading dose“ zweimal im Abstand von einem Monat gegeben, dann im weiteren Verlauf alle zwei Monate. Grundsätzlich sind alle NNRTI durch eine intrinsische Klassenresistenz nicht gegen HIV-2 wirksam.

ZULASSUNGSSTUDIEN

In den großen Phase 3 Studien ATLAS und FLAIR konnte sowohl bei therapie-naiven als auch vorbehandelten Patienten eine Nichtunterlegenheit versus der oralen Vergleichstherapie für den primären Endpunkt HIV-1 RNA > 50 Kopien/ml gezeigt werden. (6-8) Die ATLAS-2M Studie verglich mit über 1000 Patienten die 4-wöchige mit der 8-wöchigen Injektionstherapie, es zeigte sich kein Unterschied in der Effektivität zwischen

diesen beiden Behandlungsregimen. (9) Erfreulich ist, dass die Studien auch nach Zulassung aktuell vom Hersteller weitergeführt werden, so befinden sich die Patienten der Phase 2 Studie LATTE-2 inzwischen im siebten Studienjahr. Langzeitdaten sind für die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von großer Bedeutung, dieses wird in der klinischen Forschung leider oft vernachlässigt.

Es gab in verschiedenen Studien seltene Fälle von Resistenzentwicklung bei ca. 1 % der Patienten in den Injektionsarmen. (6-8) Es sind Resistenzmutationen gegen beide Substanzen beobachtet worden. Post-hoc-Analysen aus asservierten PBMC zeigten bei einem Teil der Patienten primär existierende Resistenz-assoziierte NNRTI-Mutationen. (10) In multivariaten Analysen gab es Hinweise, dass insbesondere eine Kombination von 2 aus 3 Faktoren aus dem in Westeuropa äußerst seltenen HIV-1 Subtyp A6/A1, archivierten Rilpivirin-Mutationen und einem BMI > 30 kg/m² das Risiko für ein virologisches Versagen erhöht (Tabelle 1). (11) Der Genotyp A macht nur ca. 10 % der weltweiten HIV-1 Subtypen aus. In Westeuropa ist er äußerst selten, allerdings liegt er in Osteuropa, Zentralasien und Ostafrika bei über 50 % der HIV-Infektionen vor. (12) Da in unseren Praxen und Ambulanzen viele Patienten aus diesen Weltregionen behandelt werden, sollte gerade bei langzeitvorbehandelten Patienten der HIV-1 Subtyp berücksichtigt werden. Ebenfalls sollte bei Patienten mit unklarer Therapiegeschichte aufgrund häufigem Arzt- und Wohnortwechsel und möglichen NNRTI-Versagen in der Vorgeschichte der Einsatz dieser Injektionstherapie kritisch überdacht werden. Ggf. kann eine provirale Resistenztestung hilfreich sein.

Tabelle 1: Multivariable Analyse: Faktoren mit einem signifikant erhöhtem Risiko für virologisches Versagen.Modifiziert nach Margolis et al. (11). Bei ≥ 2 Baseline-Faktoren (aus RPV RAMs, Subtyp A6/A1 oder BMI ≥ 30 kg/m²) lag das Risiko des virologischen Versagens bei 26% (n=9/35).

Parameter	OR (95% CI)	p-Wert
Baseline RPV RAM(s) zu Baseline	37.24 (8.44 – >99)	p<0.001
Baseline HIV-1 Subtyp A6/A1	6.59 (1.82 – 25.26)	p=0.005
Baseline BMI (kg/m ²)	1.13 (1.03 – 1.25)	p=0.014
Post-hoc Woche 8 RPV Trough-Konzentration	4.17 (1.59 03 –11.11)	p=0.004

Bei stark adipösen Patienten ist es wichtig auf die Nadellänge zu achten, da die Depotwirkung der Substanzen eine wirklich intramuskuläre Injektion voraussetzt. Wenn keiner dieser drei oben genannten Faktoren vorliegt, ist ein Nichtansprechen der Injektionstherapie unwahrscheinlich.

Die Verträglichkeit war in allen Studien sehr gut, nur 2 % der Patienten haben wegen einem „adverse event“ die Studienteilnahme beendet. Häufige Nebenwirkungen waren neben der sogenannten „injection site reactions“ (ISR), Kopfschmerzen und Juckreiz. Weiterhin traten die auch von Dolutegravir bekannten zentralnervösen Nebenwirkungen auf.

Die ISR sind gründlich untersucht worden, ihr Auftreten hat in verschiedenen Studien über die Behandlungszeit deutlich abgenommen, von ca. 70 % nach den ersten Injektionen zu ca. 20 % nach 1 Jahr Therapie. Weniger als 2 % aller Teilnehmer beendeten aus diesem Grund die Studienteilnahme in allen Phase 3 Studien. 98% der ISR werden als mild bis moderat beschrieben, im Mittel dauerten sie 3 Tage. Die Patienten der ATLAS und FLAIR Studien sind ebenfalls befragt worden, welche Therapie sie präferieren, 98 % (523/532) würden eine Injektionstherapie einer oralen Tabletten Therapie vorziehen. (7-9)

Für die zukünftige Planung der Patienten ist es wichtig zu wissen, dass man bei längeren Auslandsaufenthalten oder nicht möglichem Erscheinen in der Praxis/Ambulanz (Coronapandemie!) für eine Zeit bis zu maximal 2 Monaten wieder auf die orale Therapie zurückgreifen kann, dieses wird als orale Überbrückung oder „bridging“ bezeichnet. Wir haben dieses unproblematisch bei zwei Patienten in unserer Einrichtung durchgeführt. Ein Patient aus der ATLAS-2M Studie aus dem 2-monatigen Injektionsarm musste für seine Firma zu einem längeren Auslandsaufenthalt nach Asien.

Nachdem er direkt vor Abreise die Injektion bei uns am Zentrum bekommen hat, begann er nach zwei Monaten mit der oralen Therapie für einen weiteren Monat und nahm nach Rückkehr die Injektion alle 2 Monate wieder auf. Ein weiterer Patient aus dem 4-wöchigen Arm der FLAIR Studie war für ein karitatives Projekt in Bolivien, er begann 4 Wochen nach Abreise für weitere 4 Wochen mit der oralen Therapie und nahm die Injektionen der Studienmedikation nach Rückkehr bei uns wieder auf. Wird eine orale Überbrückung für max. 1 Monat (nach der letzten Injektion) durchgeführt, kann die Injektionstherapie direkt im zweimonatigen Rhythmus wieder aufgenommen werden. Sollte die orale Überbrückung länger als 1 Monat nach

der letzten Injektion andauern, muss am letzten Tag der oralen Einnahme nochmals mit der Initiierungsphase begonnen werden, um anschließend wieder in den zweimonatigen Rhythmus überzugehen.

Nach der Zulassung durch die EMA im Januar 2021 erfolgte im Mai die Markteinführung in Deutschland. Anders als in den USA und Kanada gibt es hier keine Kombinationspackung, sondern beide Substanzen müssen einzeln verschrieben werden. Der Preis der langwirksamen Kombinationstherapie liegt aktuell noch über den oralen Kombinationstherapien.

CABOTEGRAVIR IN DER PREP

Die Studien zur 8-wöchigen Injektionsmonotherapie mit Cabotegravir in der PrEP sind sehr weit fortgeschritten und bisher erfolgreich verlaufen. Die Doppelblindstudie HPTN 083 bei 4600 Männern oder Transfrauen zum Vergleich der 8-wöchigen s.c. Gabe von Cabotegravir gegen täglich orales TDF/FTC wurde letzten Sommer entblindet, da sich im Cabotegravir 12 versus 38 in der oralen Therapie mit HIV infiziert hatten. (13)

Die ebenfalls doppelblinde Studie HBTN 084 untersuchte das gleiche Schema bei über 3000 Frauen in Afrika. Auch diese Studie wurde vorzeitig geöffnet, da die Cabotegravir-Injektionen 89 % wirksamer waren als die orale PrEP. Im Cabotegravir Arm infizierten sich 4 Frauen, im TDF/FEC Arm 34 mit HIV. (14) Allerdings ist hier noch nicht mit einer baldigen Zulassung zu rechnen, da der Einsatz bei jungen Frauen unter 18 Jahren, sowie bei Schwangerschaft und stillenden Frauen noch nicht geklärt sind. Weiterhin könnte es nach Absetzen der Spritze und langsam über die Wochen und Monate fallenden Plasmaspiegeln bei neuer HIV-Infektion zu Resistenzentwicklungen kommen.

ISLATRAVIR

Islatravir ist eine Substanz der Firma MSD aus der neuen Klasse der „Nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitors“ (NRTTI). Dieser neue Wirkmechanismus führt in der Replikation von HIV über verschiedene Mechanismen zu einer kompletten Blockierung der Nukleinsäure-Synthese. Islatravir wird in verschiedenen Phase 2 und 3 Studien aktuell bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten untersucht. Es zeichnet sich mit einer extrem langen Halbwertszeit von 160 Stunden nach oraler Gabe aus. Pharmakologisch wäre so grundsätzlich eine Gabe einmal pro Woche möglich.

Kürzlich wurde eine Phase 2B Studie bei therapienaiven Patienten zum Vergleich verschiedener oraler Islatravir-Dosierungen als tägliche Gabe in Kombination mit Doravirine publiziert. In den ersten 24 Wochen nahmen die Patienten zusätzlich Lamivudin ein. Im zweiten Teil der Studie wurden die Patienten aus dem Islatravir Arm mit < 50 Kopien mit einer Zweifachtherapie bestehend aus Islatravir und Doravirine behandelt. Der Vergleichsarm bestand aus Doravirine, Lamivudin und Tenofovir-disoproxil. Bei insgesamt guter Verträglichkeit hat nach 48 Wochen 90 % der Patienten im Dosierungsarm mit 0,75 mg Islatravir eine Viruslast unter der Nachweisgrenze, diese Dosierung wurde für die Phase 3 Studien mit der oralen, täglichen Gabe ausgewählt. Unter der dualen Therapie wurden virologische Versager registriert (5/90), hierzu sind auch die Ergebnisse der aktuell laufenden großen Phase 3 Studien für therapienaive und vorbehandelte Patienten wichtig. (15)

NEUER NNRTI MK-8507

Auf dem HIV Kongress in Glasgow wurden 2020 von MSD Daten zu MK-8507 vorgestellt. Es handelt sich um einem neuen NNRTI mit hoher antiviraler Potenz und Aktivität gegen alle bekannten NNRTI Resistenzen. Aufgrund der Pharmakologie der Substanz ist eine 1-wöchige orale Therapie grundsätzlich möglich. (16) Die einmal wöchentliche Gabe zusammen mit Islatravir wird aktuell in einer Phase 2 Studie untersucht.

ISLATRAVIR IN DER PREP

Auf dem IAS-Kongress 2019 wurden Daten zum einem Islatravir-Implantat vorgestellt. Hier greift man auf die technischen Erfahrungen mit dem zugelassenen Implantat Nexplanon® (Etonogestrel) zur Empfängnisverhütung zurück. In den pharmakologischen Untersuchungen zeigte sich in einem kleinen Kollektiv von 16 gesunden Probanden über 12 Wochen eine gute Verträglichkeit. Pharmakologisch ist eine Wirksamkeit des Islatravir-Implantates über ein Jahr denkbar, dieses ist Inhalt in zeitnah beginnenden Studien. (17) Projekte zu diesem Konzept starten weltweit, leider finden diese nicht in Deutschland statt.

Zusammenfassend zu Islatravir ist zu sagen, dass es sich um eine hochinteressante neue Substanz handelt. MSD untersucht aktuell primär in bereits laufenden und zum Teil voll rekrutierten

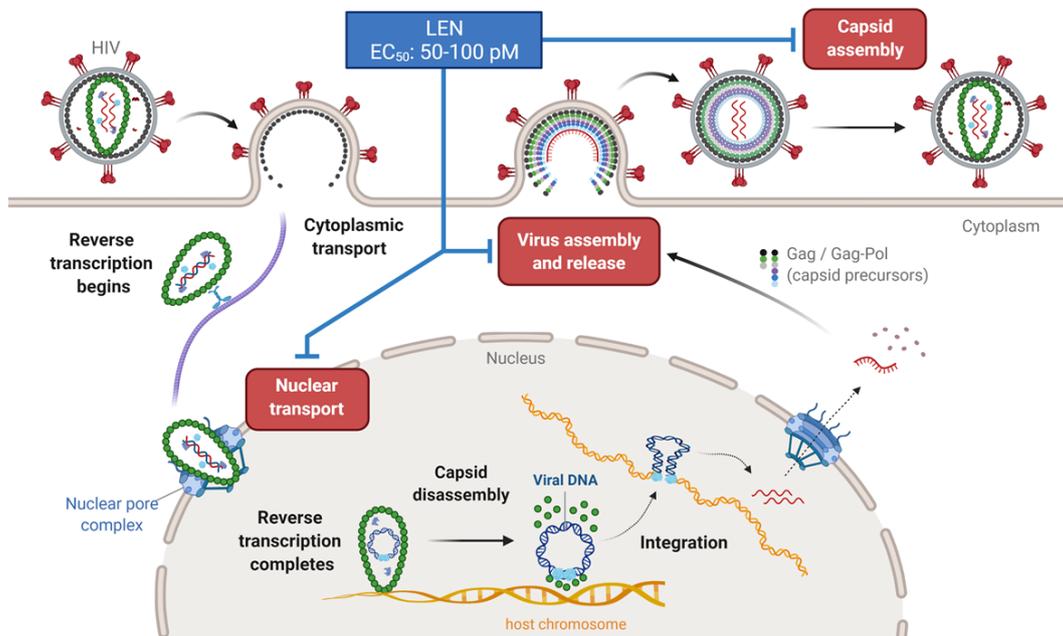


Abbildung 1: Wirkmechanismen der Kapsidinhibitors Lenacapavir:

Lenacapavir verändert die Stabilität und den Transport des Kapsid-Komplexes, dieses führt zu einer Inhibition von verschiedenen Prozessen in der HIV-Replikation.

Figure generated based on the following references: Link J, et al. Nature 2020;584:614-618; Bester SM, et al. Science 2020;370:360-364; Cihlar T. vCROI 2021. Oral #22; Muller B. vCROI 2021. Oral #19; Pathak VK. vCROI 2021. Oral #20; Ganser-Pornillos B. vCROI 2021. Oral #21

Phase 3 Studien die Kombination mit Doravirine, diese wird dann auch bei Erfolg der Studien als einmal tägliche STR auf dem Markt kommen. Die Substanz hat durch die extrem lange Halbwertszeit natürlich auch andere Möglichkeiten. Infrage kommt dafür der oben beschriebene neue NNRTI MK-8507 in der wöchentlichen oralen Dosierung, oder aber eventuell die folgend beschriebene Substanz Lenacapavir. Für die PrEP wird wahrscheinlich kein Kombinationspartner benötigt, hier rekrutiert aktuell die Studie MK-8591-024 mit monatlicher oraler Dosierung.

LENACAPAVIR

Das Studienprogramm der Firma GILEAD zu Lenacapavir, einem hochinteressanten Kapsid-Inhibitor, umfasst den Einsatz der Substanz bei stark Vorbehandelten und ART-Naiven wie auch in der PrEP.

Lenacapavir verändert die Stabilität und den Transport des Kapsid-Komplexes, dieses führt zu einer Inhibition von verschiedenen Prozessen in der HIV-Replikation (Abbildung 1). (18) Es hat bereits im pikomolaren Bereich eine antivirale Aktivität und eine mehr als 10-fach höhere Potenz als die aktuell verfügbaren antiretroviralen Substanzen. Lenacapavir wird hauptsächlich über UGT1A1 metabolisiert, starke Induktoren wie Rifampicin und Atazanavir dürfen wahrscheinlich nicht gleichzeitig gegeben werden. (19)

Nach ersten pharmakologischen Daten ist sowohl eine subkutane Applikation wahrscheinlich alle 6 Monate, als auch eine orale Gabe möglich. Hier ist das genaue Dosierungsintervall nach meinen Informationen noch nicht definiert. Für die orale Gabe zeigte eine erste Phase 1

Studie eine gute Verträglichkeit und eine Halbwertszeit von bis zu 13 Tagen. Es gab keinen Einfluss von Nahrung auf die Blutspiegel (20). Eine Phase 1 Studie ebenfalls bei HIV-negativen Teilnehmern untersuchte bei 30 Patienten verschiedene Dosierungen von Lenacapavir subkutan. Die Studienmedikation wurde gut vertragen, es gab keine schwerwiegenden Nebenwirkungen. 80 % der Patienten berichteten von ISR's die aber alle als mild beschrieben wurden. Die mit 900 mg höchst untersuchte Dosierung würde pharmakologisch eine Gabe alle 6 Monate s.c. erlauben. Ähnlich wie bei Cabotegravir/Rilpivirin wird eine orale Einleitungsphase gefolgt von der langwirksamen Injektionstherapie angedacht. (21)

In einer auf der CROI dieses Jahr vorgestellten Studie zum Einsatz bei hochresistenten Viren wurde nach einer oralen „funktionalen“ Monotherapie an Tag 1, 2 und 8 im Folgenden eine optimierte Hintergrundtherapie zusammen mit Lenacapavir subkutan alle 6 Monate gegeben. 73 % der Patienten (19/26) erreichten eine Viruslast < 50 Kopien/ml, bei 2 Patienten bildete sich eine Resistenz, hier war die Kapsid-Mutation M66I entscheidend. (22)

Durch seine pharmakologischen Eigenschaften ist natürlich ein Einsatz in der PrEP naheliegend. Aktuell rekrutieren zwei große Phase 3-Studien weltweit. Die Purpose 1-Studie mit Lenacapavir alle sechs Monate s.c. im Vergleich zu F/TAF und F/TDF placebokontrolliert an geplant 5010 Frauen in Süd-Afrika und Uganda und die Purpose 2-Studie mit Lenacapavir alle sechs Monate s.c. im Vergleich zu F/TDF placebo-kontrolliert an geplant 3000 MSM in den USA, Peru, Brasilien und Süd-Afrika.

Hochinteressant ist, dass auch bei den hochwirksamen Substanzen Lenacapavir und Islatravir eine Monotherapie in der Therapie der HIV-Infektion wahrscheinlich nicht möglich ist, beide sind auf Kombinationspartner angewiesen.

Am 15. März 2021 wurde in einer Pressemitteilung mitgeteilt, dass Gilead und MSD eine Zusammenarbeit in der weiteren Entwicklung der long-acting Substanzen Lenacapavir und Islatravir eingehen. (23) Es ist grundsätzlich deutlich zu begrüßen, dass zwei in der Erforschung von HIV-Medikamenten führende Firmen ihre besten zukunftsweisenden Substanzen kombinieren wollen. Dieses hat uns in der Vergangenheit gefehlt, oftmals wurden Substanzen aus firmenpolitischen Gründen suboptimal kombiniert. Geplant ist neben einer oralen Gabe auch die Untersuchung von Depotpräparaten. Wir sind gespannt auf diese hochinteressante Kombination der vielversprechenden Präparate.

IBALIZUMAB

Ibalizumab von der Firma Theratechnologies ist ein monoklonaler Antikörper, der an den CD4-Rezeptor bindet. Ibalizumab wurde im September 2019 von der EMA zugelassen und kann in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion und limitierten Optionen eingesetzt werden, sofern kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann. Ibalizumab wird alle zwei Wochen als Infusion verabreicht: die initiale Dosis beträgt 2000 mg, die Erhaltungsdosis 800 mg. (23) Bei 12 Patienten, die bis zur Zulassung mit der Substanz in einem Expanded Access Programm behandelt wurden, lag die Therapiedauer im Mittel bereits bei ca. 9 Jahren. (24)

Literatur

1	Spree W, et al. AIDS 2014; 67:481-486
2	Yoshinaga et al. 52 nd ICAAC, September 9-12, 2012, San Francisco, CA; Abstract H-550
3	Reese e al. IWCP 2014; Abstract PP_20
4	Patel P, et al. IDWeek 2019; Poster 2495
5	Edurant US PI, Mai 2019
6	Swindells S, et al. N Engl J Med 2020; 382:1112-23
7	Orkin C, et al. N Engl J Med 2020; 382:1124-35
8	Orkin C et al. The Lancet HIV; Volume 8, Issue 4; e185
9	Overton, et al. Lancet 2021; 396:1994-2005
10	Overton ET, et al. IAS 2019; Poster MOPEB257
11	Margolis D, et al. International Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2020, Glasgow; Abstract O442.
12	Hemelaar J, et al. Lancet 2019; 143-55
13	Landovitz RJ et al. AIDS 2020; #OAXLB0
14	Pressemitteilung ViiVHealthcare zu HPTN 084 vom 9. November 2020
15	Molina et al, Lancet HIV 2021; Volume 8, E324-333
16	Ankrom et al. HIV Glasgow 2020; Abstract O416
17	Matthews R, et al. IAS 2019; Abstract TUAC0401LB
18	Link J, et al. Nature 2020; 584:614-618
19	Yant SR, et al. CROI 2019, Seattle; Abstract WA 480
20	Begley R, et al. CROI 2020; Abstract 3670
21	Begley R, et al. AIDS 2020; Abstract PEB0265
22	Segal-Maurer S, et al. vCROI 2021; Abstract 127
23	Joint press release, Gilead and Merck, 15 Mar2021
24	Trogazo EMA PI, Februar 2021
25	Towner W, et al. IDWeek 2020; Abstract 1027



Autor dieser Ausgabe

Dr. med. Olaf Degen
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Ambulanzzentrum des UKE GmbH
Bereich Infektiologie

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. Silke Heldwein, 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, Dr. med. Nazifa Qurishi **Virologie:** Patrick Braun - Dipl.biol., PD Dr. med. Jens Verheyen **Arzt- und Medizinrecht:** Christoph Klein – Rechtsanwalt

Die Inhalte dieses Newsletters wurden unabhängig erstellt und unterliegen keiner Beeinflussung von Seiten der Sponsoren. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte von Seiten InXfo übernommen werden.

Herausgeber: InXfo GmbH, Lutterothstraße 73, 20255 Hamburg

Logistik-Team: Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf

Technischer Support: Stefan Preis, Clinovate

