

CROI 2020

Sebastian Noe

Am Freitag, den 6.3.2020 wurde bekanntgegeben, dass die CROI nicht in ihrer bisherigen Form stattfinden könne: Aufgrund der Gefahr der sich immer weiter ausbreitenden SARS-CoV-2 Pandemie wurde die Ausrichtung solch einer großen Veranstaltung als zu risikoreich erachtet. Dennoch fand die CROI statt: erstmalig in ihrer Geschichte virtuell. Und was fast unmöglich schien, nämlich innerhalb nur weniger verbleibender Tage eine Veranstaltung hoher wissenschaftlicher Qualität in eine rein virtuelle zu verwandeln, gelang außerordentlich gut - nicht letztlich wohl deshalb, weil engagierte Organisatoren bereits weit vorher begonnen haben, für diesen Fall vorzubauen. So darf die erste virtuelle CROI durchaus als Erfolg gewertet werden, wenngleich besonders die Interaktion und Diskussion unter dem Format etwas litten.

ANTIRETROVIRALE THERAPIE

ATLAS 2M - Cabotegravir und Rilpivirin 4 oder 8 Wochen

In der ATLAS 2M Studie wurde bei virologisch supprimierten Menschen mit HIV-Infektion die virologische Effektivität von Cabotegravir und Rilpivirin longacting (LA) zwischen 4-wöchigem (Q4W) und 8-wöchigem (Q8W) Injektionsintervall verglichen¹. Der Anteil der Probanden mit virologischen Nichtansprechen (≥ 50 Kopien/ml) in der FDA-Snapshot Analyse zu Woche 48 war in dieser Studie der prädefinierte primäre Endpunkt und wurde aktuell berichtet. Zusammenfassend konnte hier die Nicht-Unterlegenheit mit einem virologischen Nichtansprechen von 1,0 % bzw.

1,7 % in der Q4W- bzw. der Q8W-Gruppe gezeigt werden (adjustierter Therapieunterschied: 0,8% (-0,6 bis 2,2); Nichtunterlegenheitsgrenzwert: 4,0 %). Wie auch in der ATLAS und FLAIR Studie² gab es sehr wenige Patienten mit prädefiniertem virologischen Versagen. Wiederum waren diese jedoch teilweise mit dem Auftreten von Resistenzmutationen verbunden. Auch wenn detaillierte Ergebnisse noch ausstehen, so scheint sich erneut abzuzeichnen, dass virologisches Versagen vor allem bei solchen Patienten auftrat, die bereits zu Baseline Rilpivirin RAMs

oder den L74V-Polymorphismus aufwiesen. Aufgrund der Assoziation dieses Polymorphismus zu bestimmten Subtypen, bleiben die kumulierten Resistenzdaten aus den bisherigen Studien abzuwarten.

Elipovimab

Auch auf dem Gebiet der breit-neutralisierenden Antikörper (bNAb) gab es neue Daten: So wurden Phase 1a und Phase 1b Daten zu Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik des bNAb Elipovimab (EVM, zuvor GS-9722) vorgestellt³. Interessanterweise wurde EVM wurde auf der Basis von

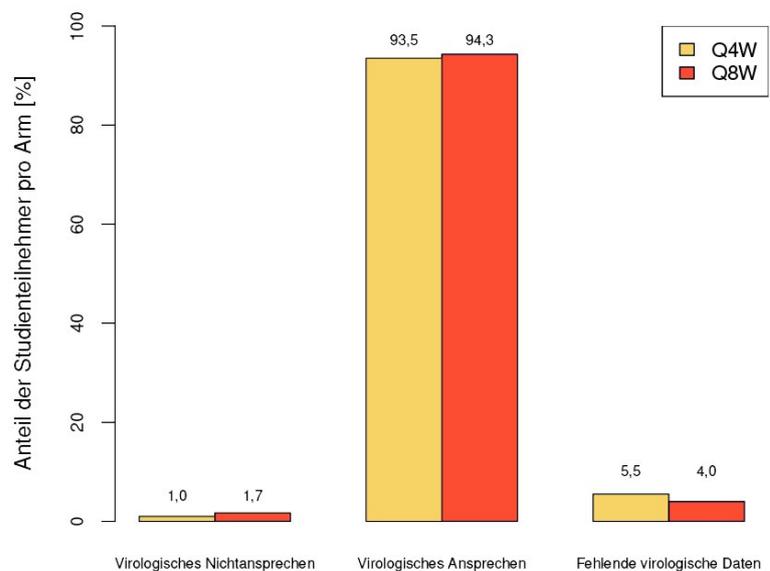


Abbildung 1: Ergebnisse der ATLAS 2M Studie nach Snapshot (ITTe) - Analyse zu Woche 48. Virologisches Ansprechen: Anteil mit HIV-1 RNA <50 Kopien/ml

PGT121 entwickelt, einem potenten bNAb, für den bereits Aktivität bei Prävention und Behandlung von SHIV-infizierten Affen.

Phase 1a

In der Phase 1a Stufe wurde zur Dosisfindung eine bei 49 HIV-negativen Probanden eine Placebo-kontrollierte, 6:2 randomisierte Dosiseskulation untersucht. Die nicht HIV-infizierten Probanden wurden in eine von zwei Gruppen aufgeteilt und erhielten dementsprechend eine einmalige oder eine wiederholte Dosis (an Tag 1, 14, 21) von EVM mit einer Einzeldosis von 150mg, 500mg oder 1.500mg oder Placebo. Jede Gruppe bestand damit aus 6 (bzw. 7 in einer Gruppe) Probanden. EVM wurde insgesamt gut vertragen; bei zwei Probanden wurde aufgrund von AEs (Grad 2 (Infusions-assoziierte Reaktion ohne weitere Angaben bei 2. Infusion) bzw. 3 (Thrombopenie) die Studienteilnahme vorzeitig beendet (beide in der Gruppe 1.000mg alle 7 Tage). Die Ergebnisse der Studie legen eine Halbwertszeit von ca. 26 Tagen nahe, womit sich die Substanz für zweiwöchige Infusionsintervalle eignen würde. Bei 9/37 Probanden (24%) wurde die Entwicklung von Antikörpern gegen den Wirkstoff beobachtet, die jedoch augenscheinlich keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von EVM zu haben schien.

Phase 1b

Das Design der Phase 1b Studie war dem der Phase 1a vergleichbar; lediglich die Gruppen der jeweils höchsten Dosierung in Einzel- und Mehrfachanwendung wurden in dieser Studie nicht besetzt. In der Gruppe der wiederholten Anwendung wurde wiederum ein zweiwöchiges Applikationsintervall gewählt, allerdings wurden

kumulativ⁵ Einzeldosen verabreicht, in der Vergleichsgruppe wurde erneut eine einmalig Anwendung untersucht. Die eingeschlossenen Menschen mit HIV-Infektion waren überwiegend männlich, zwischen 28 und 66 Jahren alt und allesamt virologisch supprimiert. Auch hier wurde die Therapie wiederum gut vertragen; ein einzelnes AE Grad 3 wurde in Form einer Transaminasen-Erhöhung gemeldet, die als Medikamenten-assoziiert gewertet wurde und zur letzten Visite des Follow-ups noch als Grad 1 bestand. Auch ein SAE wurde berichtet, das jedoch im Placebo-Arm auftrat (Dünndarmverschluss). Die Pharmakokinetik zeigt sich (erwartungsgemäß) vergleichbar mit den Ergebnissen der Phase 1a Studie; Antikörperentwicklung wurde auch in dieser Studie beobachtet und betraf 9 von 24 Probanden (37%). Die Daten, so die Autoren, unterstützen damit die Weiterverfolgung von EVM als Teil eines kombinierten Therapieregimes im Rahmen eines Cure-Konzeptes.

BEGLEITERKRANKUNGEN

Hypogonadismus und Testosteronsubstitution

Während die FDA bereits seit 2015 Warnhinweise auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle für Testosteronpräparate verlangt, wird bei Männern mit HIV-Infektion zumindest in den USA deutlich häufiger als bei nicht-infizierten Männern eine Testosteronsubstitution durchgeführt. Aufgrund des häufig erhöht angesehenen kardiovaskulären Risikos bei Menschen mit HIV-Infektion könnte dies besonders deletäre Folgen haben; trotzdem ist die Datenlage bei Männern mit HIV-Infektion weiterhin spärlich. An dieser Fragestellung knüpfte die Arbeit von Haberlen et al. an⁴, die sich damit beschäftigte, ob sich die Progression subklinischer Atherosklerose bei HIV-infizierten

Männern mit und ohne Testosteron-Supplementation unterscheidet. Die Daten hierzu entstammten einer Subgruppe der Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), bestehend aus 300 Männern im Alter zwischen 40 und 70 Jahren (Median: 51 Jahre). Mit einem medianen Abstand von ca. 4 Jahren zu einem initialen kardialen CT mit CT-Angiographie wurde die Untersuchung wiederholt und die Veränderung des kardialen Calcium-Scores sowie des nicht kalzifizierten Plaque-Volumens bestimmt. Die Männer wurden dabei anhand der Testosteron-Exposition zwischen beiden Untersuchungen gruppiert, wobei die Gruppe, die eine Vorgeschichte einer Testosteronsupplementation vor Studienteilnahme aufwies, aber ohne Supplementation während des Studienzeitraums blieb als Referenzgruppe angenommen wurde. Es zeigte sich, dass Testosteronsupplementation mit einem ca. zweifach erhöhten adjustierten relativen Risiko einer Progression des koronarteriellen Kalziumscores assoziiert war, während ein erhöhtes adjustiertes relatives Risiko für das Fortschreiten des nicht-kalzifizierten Plaquevolumens nur für Männer gefunden wurde, bei denen während des Untersuchungsintervalls die Supplementation neu begonnen wurde, nicht jedoch für solche, für die schon zu Baseline eine Supplementation bestand. Für beide Endpunkte unterschied sich das Risiko bei Männern mit Testosteronsupplementation nicht von der Gruppe, die niemals mit Testosteron supplementiert wurde. Trotz der interessanten Fragestellung muss hervorgehoben werden, dass es mehrere Schwachstellen der Studie gibt, die auch dem retrospektiv observationellen Charakter geschuldet sind und insbesondere mit Hinblick auf unmeasured bias zu relevanten Ungleichheiten zwischen den Gruppen geführt haben könnte. Insbesondere drängt sich die Frage auf, warum in der Referenzgruppe eine Testosterontherapie zwar in der Vergangenheit, aber nicht mehr aktuell durchgeführt wurde.

Einfluss des Body-Mass-Index auf das kardiovaskuläre Risiko - Ergebnisse der D:A:D Kohorte

Eine Fragestellung die uns im Rahmen der Diskussion um Gewichtsveränderungen auch im Zusammenhang mit antiretroviraler Therapie in den letzten Jahren beschäftigt ist die Frage nach deren klinischer Konsequenz. Hierzu wurde eine Auswertung aus der D:A:D Kohorte vorgestellt, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Veränderungen des Body Mass Index (BMI) und dem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen beschäftigte⁵. Eingeschlossen wurden dabei ca. 43.000 D:A:D Teilnehmer, wobei solche mit vorherigem kardiovaskulärem Ereignis oder Diabetes mellitus ausgeschlossen wurden. Das mediane Alter lag bei 39,5 Jahren (SD ± 10), der Ausgangs-BMI bei 23,0 kg/m² (IQR 21,0 - 25,3). Als kardiovaskulärer Endpunkt diente das erste Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder invasive kardiovaskuläre Prozedur), während für den Endpunkt „Diabetes“ die gängige Definition nach Nüchtern-, Gelegenheits- oder

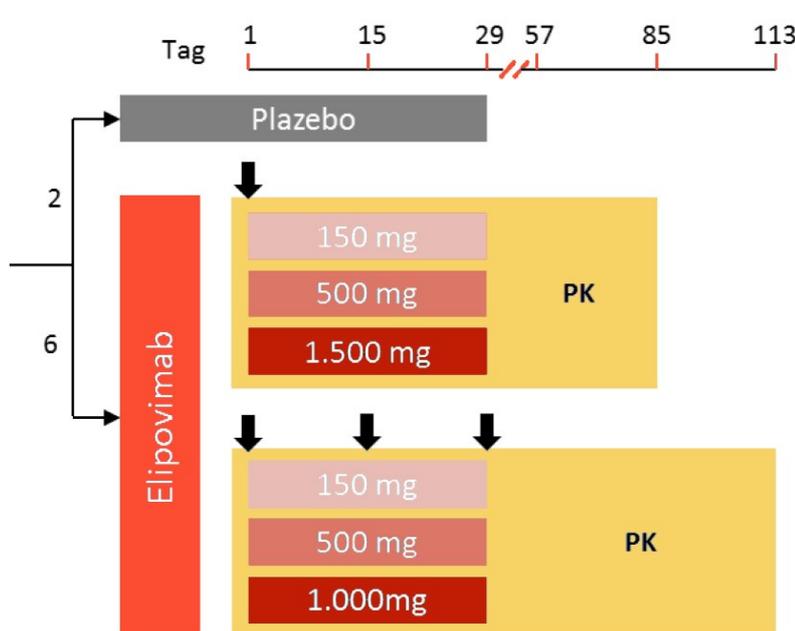


Abbildung 2: Design der Dosiseskulationsstudie von Elipovimab.

2-Stunden-Blutzucker im oralen Glukosetoleranztest oder die Anwendung antidiabetischer Medikation gewählt wurde. Die Teilnehmer wurden nach Ausgangs-BMI und der Änderung des BMI stratifiziert. Bei einem Follow-up von 365.287 Patientenjahren wurden 2.104 Ereignisse deskardiovaskulären Endpunkts beobachtet, was 5,8 Ereignissen (IRQ: 5,5 - 6,0) pro 1000 Patientenjahren entsprach.

Interessanterweise konnte in keinem der Strata ein Hinweis auf einen Anstieg des kardiovaskulären Risikos mit ansteigendem BMI gefunden werden, wobei durch alle Strata mit größerer BMI-Zunahme ein höheres Risiko zur Ausbildung eines (Typ 2) Diabetes berichtet wurde. Dies war bei Männern deutlicher als bei Frauen, was möglicherweise durch die niedrige Ereignisrate bedingt war. Leider kann die D:A:D Kohorte keine

Daten nach 2016 bereitstellen, womit die heute im Mittelpunkt des Interesses stehenden antiretroviralen Substanzen nicht oder nicht ausreichend repräsentiert sind, um Rückschlüsse zu erlauben. Die Autoren gaben hier schließlich selbst zu bedenken, dass es unklar ist, ob diese Ergebnisse auf die Frage der kardiovaskulären Bedeutung einer Gewichtszunahme unter „modernerer“ ART-Regimen übertragbar seien.

CORONAVIRUS

Die Entwicklung der SARS-CoV-2-Pandemie, die letztlich Grund der Absage der Veranstaltung als Präsenzveranstaltung war, war auch Thema einer „Special Session“. Neben der Epidemiologie der SARS-CoV-2 Infektion und der Antwort Chinas auf die lokale Ausbreitung des Virus standen vor allem auch die bio-medizinischen Entwicklungen

im Vordergrund, zu denen Dr. Anthony Fauci einen Überblick gab ⁶. Ein detaillierter Bericht hierzu scheint jedoch wenig sinnvoll: trotz der kurzen Zeit zwischen CROI und dieser Zusammenfassung waren und sind rasante Entwicklungen zu verzeichnen, womit die Informationen der CROI nicht mehr up-to-date sein dürften; letztlich war es auch genau der Verweis auf diese imposante Geschwindigkeit der Forschung auf dem Gebiet - von Diagnostik über Therapie bis hin zur Prävention in Form einer Impfstoffentwicklung - die Dr. Fauci und seine Kollegen hervorhoben. Die bereits nachgewiesene Effektivität gegen andere Coronaviren im Tiermodell machte dabei bereits zu diesem Zeitpunkt ein neues Nukleotidanalogen, Remdesivir, zu einer interessanten Substanz, die sich bereits in klinischer Erprobung befindet ⁷.



Literatur

1	Oral Abstract (OL-03): CABOTEGRAVIR + RILPIVIRINE EVERY 2 MONTHS IS NONINFERIOR TO MONTHLY: ATLAS-2M STUDY; E. T. Overton, J. Gary
2	Abstracts (482-PS): LONG-ACTING CABOTEGRAVIR + RILPIVIRINE FOR HIV TREATMENT: FLAIR WEEK 96 RESULTS; C. Orkin
3	Oral Abstract (OL-03): SAFETY PHARMACOKINETICS OF GS-9722 IN HIV-NEGATIVE PARTICIPANTS AND PEOPLE WITH HIV; P.J. Ruane
4	Themed Discussion (TD-02): TESTOSTERONE THERAPY AND SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS PROGRESSION AMONG MEN WITH HIV; S. A. Haberlen, W. Post, M. Budoff, E. Jordan
5	Oral Abstract (OL-07): CHANGES IN BODY MASS INDEX AND THE RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE: THE D:A:D STUDY; K. Petoumenos
6	Special Session (SS-01): THE RESEARCH RESPONSE TO COVID-19: A VIEW FROM NIAID; A.S. Fauci
7	Special Session (SS-01): VIROLOGY OF CORONAVIRUSES; R.S. Baric



Autor dieser Ausgabe

Dr. med. Sebastian Noe

Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie

MVZ Karlsplatz, München

abbvie



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

InXFo hat die Informationen nach bestem Wissen recherchiert. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

Herausgeber: InXFo GmbH, Lutterothstraße 73, 20255 Hamburg

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

Technischer Support: Stefan Preis, Clinovate

Foto: Gunther Willinger

