

Virtuelle CROI 2022

Dr. med. Daniel Beer und Dr. med. Jan Thoden

Dr. med. Daniel Beer

Mal wieder ein virtueller Kongress. Dank des Fortschreitens im griechischen Alphabet trägt der Schuldige diesmal den Namen Omikron und in der Folge werden die Bildschirmarbeitszeiten der Kongressteilnehmer deutlich ausgeweitet. Auswirkungen auf den Inhalt des Kongresses hat SARS-CoV-2 natürlich auch noch in anderer Form: Das Thema ist omnipräsent, allerdings taucht hier der Name Omikron hingegen noch kaum auf – Wissenschaft in Zeiten der Pandemie ist halt nicht immer einfach. Und da es ja eigentlich eine Konferenz zum Thema Retroviren ist, gab es dann doch noch ein paar Neuigkeiten zum Thema HIV und ART.

Antiretrovirale Therapie

2DR vs. 3DR

Eine Reihe von Postern und Präsentationen befasste sich mal wieder mit dem beliebten Thema 2DR vs. 3DR in Bezug auf verschiedene Eck- und Endpunkte.

In der spanischen CoRIS-Kohorte wurde analysiert, ob eine Initialtherapie mit Dolutegravir/Lamivudin ein vergleichbares Ansprechen auf die CD4/CD8-Ratio aufweist, wie die Behandlung mit 2NRTI+Bictegravir oder Dolutegravir. Hierzu wurden 2.214 Patienten (Medianes Alter 37 Jahre, 88% Männer, CD4/CD8-Ratio median 0,3) im Rahmen einer prospektiv gematchten Analyse untersucht und es konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Anstieg der CD4/CD8-Ratio bis Woche 48 nachgewiesen werden. [1]

Neue Daten gab es auch aus der TANGO-Studie. In dieser Switch-Studie wurden 741 Patienten untersucht, welche sich

seit mindesten 6 Monaten auf einem suppressiven TAF-haltigen 3DR-Regime (TBR) befanden und dann 1:1 randomisiert wurden zu einer ART mit Dolutegravir/Lamivudin oder einer Fortführung der bisherigen Therapie. Die Daten zur virologischen Nicht-Unterlegenheit des 2DR wurden bereits auf vergangenen Konferenzen präsentiert. [2] Zu Woche 144 wurde analysiert, ob es unter 2DR gehäuft zum Virusnachweis unterhalb der Nachweisgrenze (target detected (TD) vs. target not detected (TND)) kommt. Hier konnten keine signifikanten Unterschiede gesehen werden. Auch messbare Viruslasten ffl40 Kopien/ml waren in beiden Studienarmen selten (5 % (DTG/3TC) vs. 7 % (TBR)) und traten meist in Form von blips auf. [3]

Eine aktuelle Subanalyse der deutschen DUALIS-Studie adressierte die Frage nach potentiellen metabolischen oder renalen Vorteilen einer Nuke-freien 2DR mit Dolutegravir und Ritonavir-geboostertem Darunavir. Im Rahmen dieser open-label Switch-Studie konnte eine virologische Nicht-Unterlegenheit bereits gezeigt werden, [4] Hinweise für Vorteile in Bezug auf renale oder metabolische Endpunkte unter dem 2DR konnten in der aktuellen Subanalyse bei den 263 Patienten allerdings nicht nachgewiesen werden. Die Patienten, welche auf Dolutegravir + Darunavir/r umgestellt wurden zeigten jedoch eine signifikante Gewichtszunahme um ca. 2 kg zu Woche 48, während dies in der Kontrollgruppe nur 0,2 kg waren. [5]

Neue Substanzen

Aktuelle Daten gab es unter anderem auch zu Lenacapavir, einem langwirksamen und „First in Class“-Capsidininhibitor, welcher sowohl im Bereich therapienaiver, als auch komplex-vorbehandelter HIV+-Patienten in Studien aktuell zum Einsatz kommt. Im Rahmen der CALIBRATE-Studie (N=182) wurden therapienaive HIV-Patienten in Studienarmen 1 und 2 mit subkutanen

Kaplan-Meier survival estimates for CD4/CD8 ratio normalization at 0.5, 1, and 1.5 cutoffs in participants with 2DR and 3DR

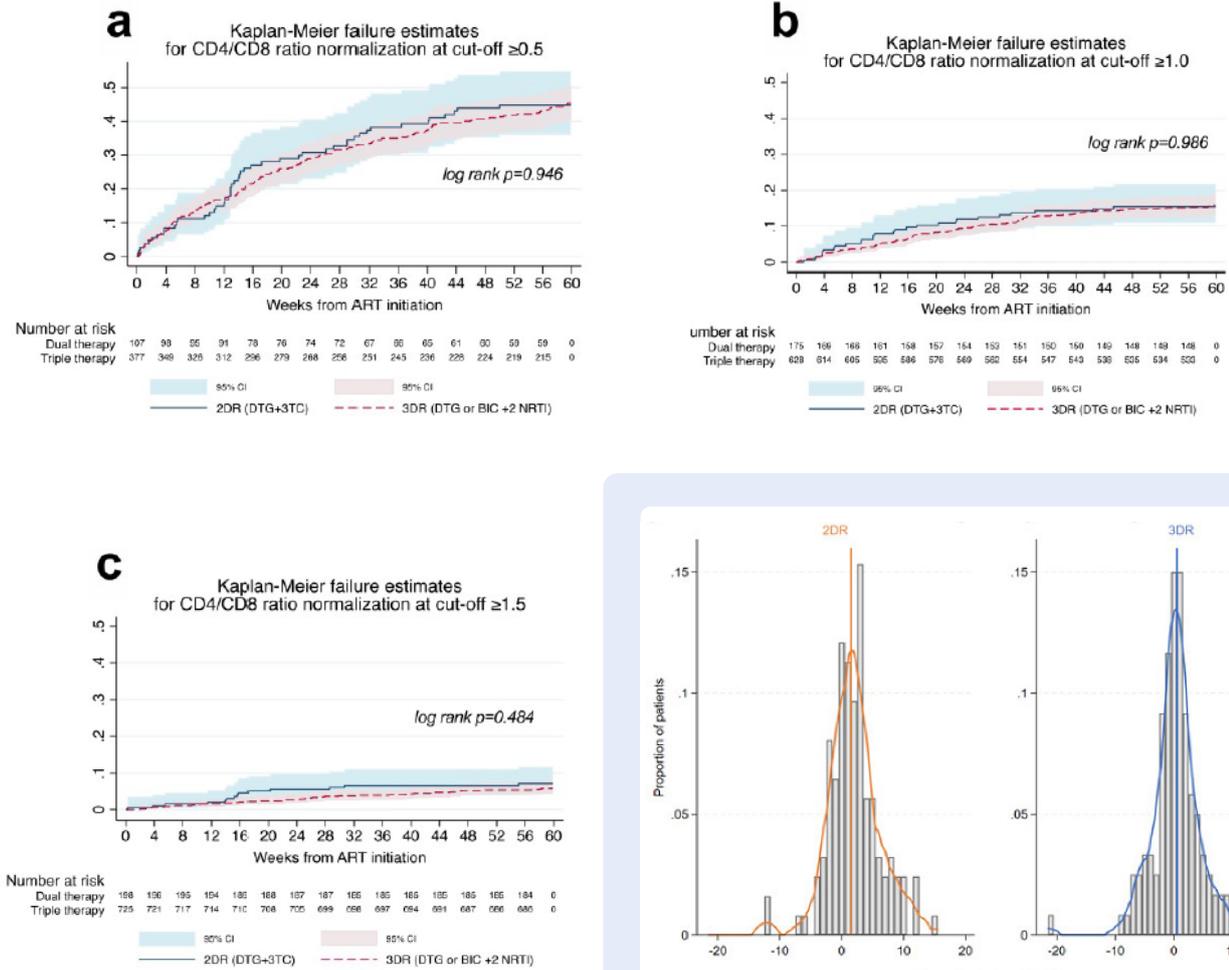


Abbildung 1: CoRIS-Kohorte: prozentuale Häufigkeit des Anstieges der CD4/CD8-Ratio a) $\geq 0,5$ b) $\geq 1,0$ c) $\geq 1,5$

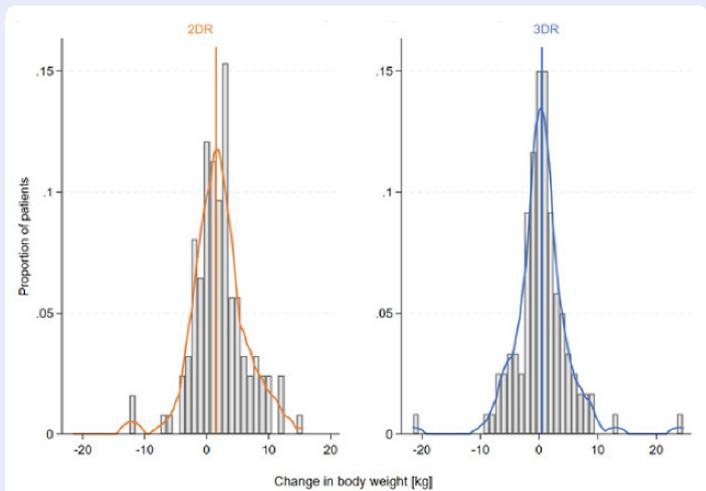


Abbildung 3: DUALIS: relative Verteilung der Gewichtsveränderungen zu Woche 48 im Vgl. zu Baseline

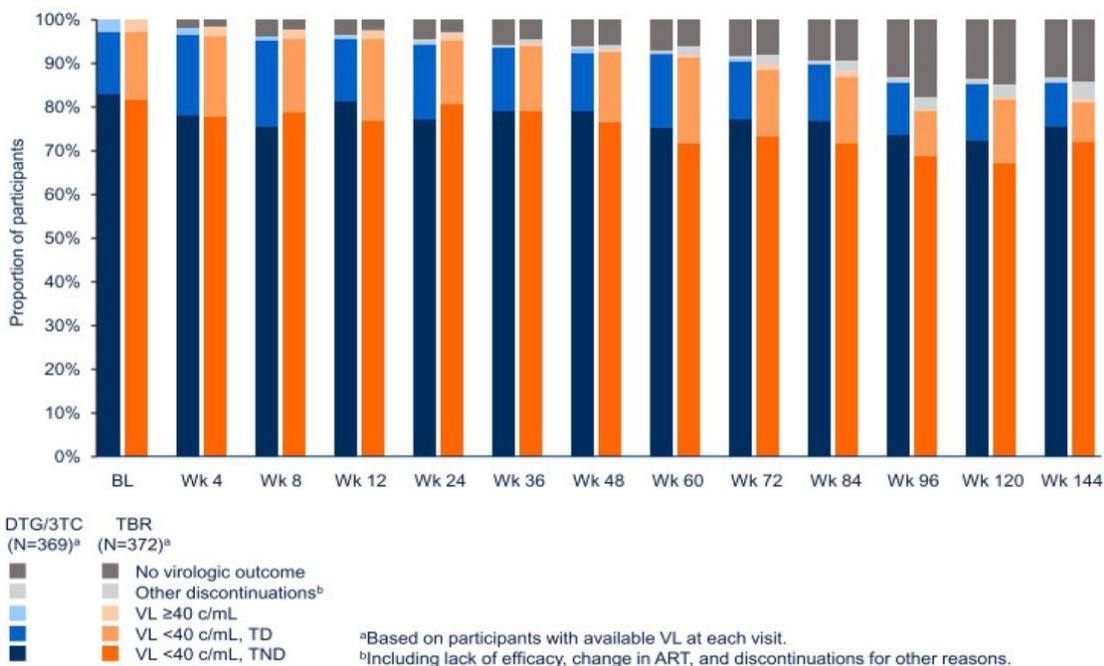


Abbildung 2: TANGO: Anteil der Patienten mit Viruslast < 40 Kopien/ml und TND, Viruslast < 40 Kopien/ml und TD und Viruslast ≥ 40 Kopien/ml

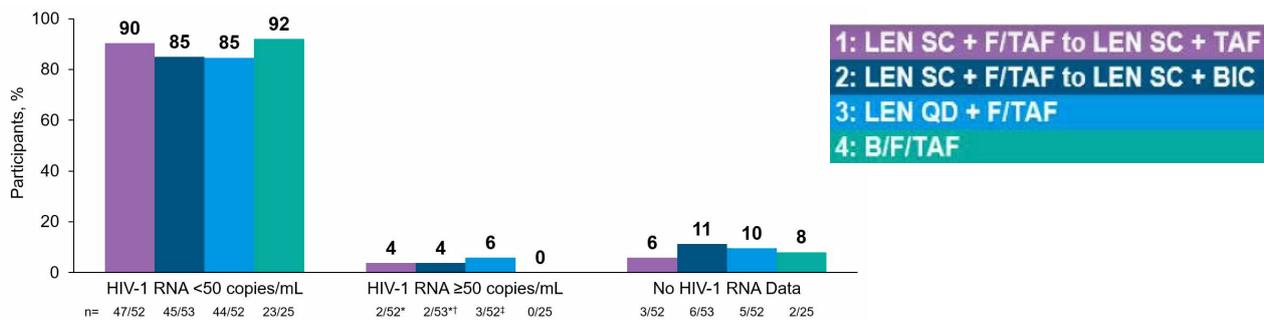


Abbildung 4: CALIBRATE-Studie, FDA-Snapshot-Analyse, HIV-RNA < 50 Kopien/ml HIV-RNA ≥ 50 Kopien/ml, No Data, Woche 54

Lenacapavir-Injektionen alle 6 Monate und täglich oralem F/TAF behandelt. Nach 28 Wochen folgte die Umstellung der oralen Begleittherapie auf TAF oder Bictegravir. Im dritten Studienarm bestand die Therapie aus Lenacapavir QD + täglich F/TAF. Im Kontrollarm wurde B/F/TAF 50/200/25mg p.o. gegeben. Es war ein sehr rasches virologisches Ansprechen zu sehen, bereits nach ca. 4 Wochen lag die Viruslast bei ca. 80 % der Patienten unterhalb der Nachweisgrenze. Zu Woche 54 waren 85-90 % der Teilnehmer in den Interventionsgruppen virologisch erfolgreich behandelt. Von auffallend vielen Patienten gab es keine Daten zu Woche 54, so dass dies als potentiell virologisches Versagen gewertet wurde und mit in die Analyse einging. Ein Wermutstropfen scheint die Resistenzbarriere von Lenacapavir zu sein: In Interventionsarm 2 bzw. 3 traten jeweils resistenzassoziierte Mutationen auf: Q67H+K70R (+ RT: M184M/I) zu Woche 10 bzw. Q67H zu Woche 54, welche eine Umstellung der ART notwendig machten. Adhärenzprobleme zur Begleittherapie mit TAF wurden hier als mögliche Auslöser diskutiert.^[6]

Für intensiv vorbehandelte Patienten mit multiresistenten Viren und versagendem ART-Regime scheint Lenacapavir eine sehr gute Option zu sein. In der CAPELLA-Studie konnte zu Woche 52 bei diesen komplex zu behandelnden Patienten in 83 % die Viruslast erfolgreich auf Werte <50 Kopien/ml gebracht und ein Anstieg der CD4+-Lymphozyten von im Median 83/µl nachgewiesen werden. Die Patientenanzahl war in dieser randomisierten Kohorte zwar klein (N=36), die Daten sind jedoch sehr vielversprechend, vor allem vor dem Hintergrund einer offensichtlich guten Verträglichkeit der subkutanen Injektionen im sechsmonatlichen Intervall.^[7] Die Fortführung der oralen „Begleit“-ART scheint jedoch eine große Bedeutung zuzukommen, so dass hier sicher Herausforderungen in Bezug auf die Adhärenz der Patienten bestehen. Immerhin: Hinweise für Kreuzresistenzen zu anderen antiretroviralen Therapieklassen scheint es nicht zu geben.^[8]

Neue Formulierungen – ISFI und MPT

Gleich mehrere Poster bzw. Präsentationen beschäftigten sich mit neuen Applikationsformen, sowohl mit der Indikation als ART, aber auch im präventiven Bereich. Hierbei spielten vor allem in-situ-forming-implants (ISFIs) antiretroviraler Substanzen eine Rolle, welche teilweise auch als Koformulierung bspw. mit Gestagenen als sogenannte multipurpose prevention technologies (MPT) im Tiermodell untersucht werden. Neben Cabotegravir^[9] und Doravirin^[10] wurden im Mausmodell auch für die Kombination aus Dolutegravir und Etonogestrel oder Medroxyprogester-

onacetat vielversprechende PK- und Safety-Daten präsentiert.

^[11] Ein Vorteil dieser neuen Technologie liegt – neben der langen Wirksamkeit – darin, dass die Implantate bei Unverträglichkeit oder nicht mehr bestehender Indikation mittels eines kleinen Eingriffes entfernt werden können und konsekutiv ein rascher Abfall der Medikamentenspiegel erreicht werden kann.

Dr. med. Jan Thoden

SARS-CoV-2/COVID-19

Wie bei allen HIV-Kongressen der letzten 2 Jahre nimmt der Anteil an eingereichten Abstracts und Präsentationen zu SARS-CoV-2 und COVID-19 zu. Im Rahmen der diesjährigen CROI waren es 216 von 860 akzeptierten Abstracts.

Der rasante Wandel u.a. der Corona-Varianten stellt dabei ein relevantes Problem für die Autoren und die Kongressbesucher dar. Abstracts zur Omikron-Variante fehlten gänzlich und im Bereich möglicher Therapien wurden Arbeiten zu Antikörpern wie Bamlanivimab/Etesevimab oder Casirivimab/Imdevimab vorgestellt (z.B. O'Brien MP CROI 2022 #104LB sogar als Late-Breaker Abstract), obwohl die Behörden in USA vom Einsatz dieser Präparate im Omikron-Kontext seit dem 1. Februar abrieten (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/>).

Auch neue gegen die Omikron-Variante wirksame Antikörper wie Bebtelovimab (Empfehlung der FDA erfolgte am 11. Februar 2022) oder eine antivirale Substanz wie Nirmatrelvir (Paxlovid®; FDA-Empfehlung am 22. Dezember 2022) konnten im Programm ob der rasanten Entwicklungen leider nicht abgedeckt werden.

SARS-CoV-2/COVID-19 bei PLWH

Seit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie stellt sich die Frage, nach einem erhöhten Risiko für PLWH an COVID-19 schwerer zu erkranken oder zu versterben. Die argentinische COVIDARE Studie beschrieb zwar bei N=844 positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Personen eine relativ hohe Hospitalisierungsrate von 21.8 % (selection bias symptomatischer Patienten?), erfreulicherweise zeigten sich aber „nur“ die bekannten Risikofaktoren, wie Alter ab 60 Jahren und Vorhandensein von Begleiterkrankungen als prädiktiv für einen schwereren Krankheitsverlauf. Weibliches Geschlecht und CD4-Helferzellen über 500 erwiesen sich als protektiv. Keinen Einfluss auf die Hospitalisierung hatten Viruslast oder ART.^[12]

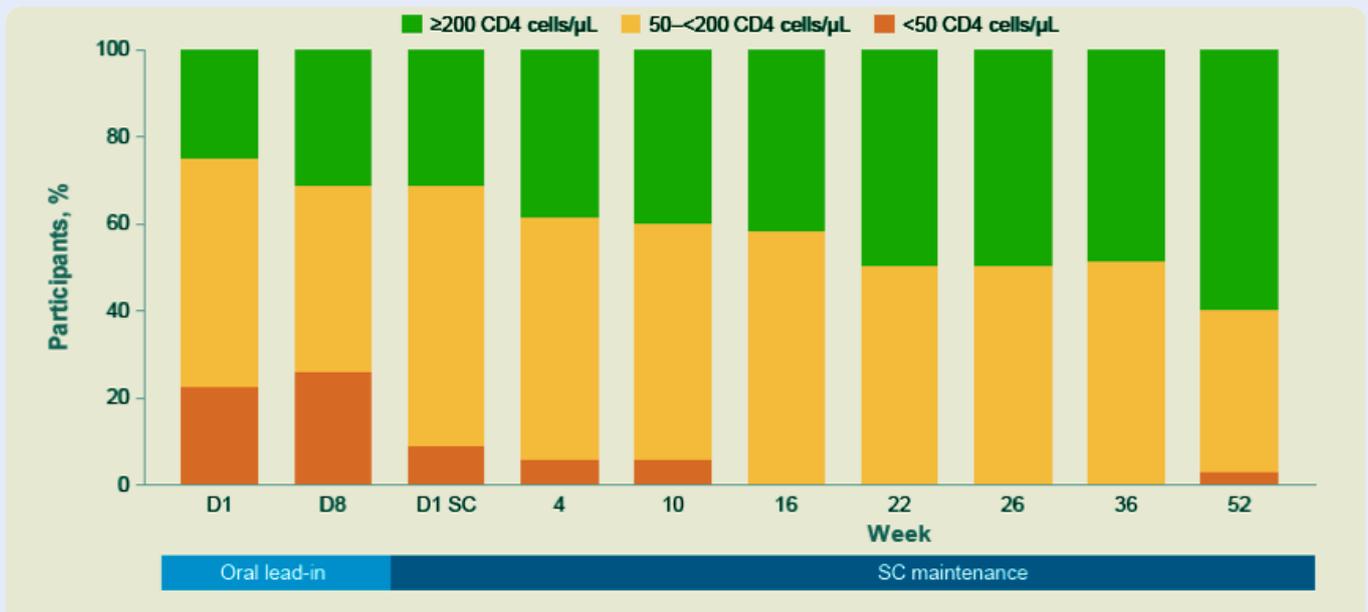


Abbildung 5: CAPELLA-Studie, prozentuale Verteilung der CD4+-Lymphozyten, CD4+-Lymphozyten $\geq 200/\mu\text{l}$, $50-200/\mu\text{l}$, $<50/\mu\text{l}$ zu Woche 0-52

SARS-CoV-2 und HIV-Status in der Schwangerschaft

Eine bekanntermaßen vulnerable Gruppe gegenüber COVID-19 sind Schwangere. Im Rahmen der TSEPAMO-Studie in Botswana wurde der Einfluss von SARS-CoV-2-Infektion zum Zeitpunkt der Entbindung bei HIV-positiven (N=141) wie HIV-negativen (N=389) Müttern untersucht. Dabei zeigte sich in Bezug auf die hohe maternale Sterblichkeit von insgesamt 4.4 % bei COVID-19 kein relevanter Einfluss des HIV-Status. Die Säuglingssterblichkeit lag bei 5.5 %. Insgesamt hatten Säuglinge von HIV-positiven Müttern mehr Komplikationen als die HIV-negativer Mütter.^[13]

Impfquoten bei PLWH?

Im Rahmen des Reprise Trials wurden globale Impfquoten bei PLWH untersucht. Diese sind erfreulich hoch (global 74 %) und entsprechen vereinfacht gesagt den regionalen Impfquoten. Da PLWH als „Risikopatienten“ angesehen werden, ist die Impfquote numerisch in den meisten Regionen sogar leicht höher. Insgesamt war die Impfquote bei Männern, höherem Alter, höherem BMI und langjähriger ART besser. Es zeigte sich aber auch bei PLWH ein global sehr unterschiedlicher Zugang zu Impfstoffen, dieser war in Sub-Sahara Afrika deutlich niedriger als z.B. in reichen Ländern.^[14]

Wirkt die SARS-CoV-2-Impfung bei PLWH?

Wegen des erworbenen Immundefektes ist, v.a. bei CD4-Helferzellen $<200/\mu\text{l}$ ein schlechteres Ansprechen auf klassische Impfungen bei PLWH bekannt. Im Rahmen der CROI 2022 gab es mehrere Präsentationen, die das Ansprechen unter den „neuen“ Vektor- und mRNA-Impfstoffen und die Auswirkung auf die HIV-Infektion bzw. Viruslast untersuchten.

Zusammenfassend zeigt sich ein gutes und wahrscheinlich ausreichendes Impfansprechen sowohl in Bezug auf die Bildung von Anti-Spike-Antikörpern, als auch von neutralisierenden Impfantikörpern bei PLWH. Das Ansprechen war allerdings signifikant niedriger als bei HIV-Negativen. Insbesondere bei Personen mit CDC-Stadium C und CD4-Helferzellen $<200/\mu\text{l}$ waren die Impfantworten abgeschwächt ohne dass sich daraus wahrscheinlich

eine klinische Relevanz ergibt. Erfreulicherweise kam es bei kontrollierter HIV-Infektion unter ART nicht zu relevanten viralen Blips. Bei einer unbemerkt durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion (durch Messung von Anti-Nucleokapsid-Ak bestätigt), war das Impfansprechen besser im Vergleich zu Probanden ohne Infektion.^[15]

SARS-CoV-2/COVID-19: Therapien?

Molnupiravir bestätigt Wirksamkeit

In einer indischen Phase-III-Studie zeigte sich bei N=1218 Patienten mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion in milder Ausprägung nach Einnahme von Molnupiravir (indisches Generikum) eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungsrate zu Tag 14 der Infektion, ein geringer Progress auf der WHO-Skala der Krankheitschwere, eine schnellere PCR-Negativierung und eine raschere klinische Verbesserung.

Im Unterschied zu dieser Studie wurden die primären Endpunkte der klinischen Verbesserung in der MOVE-OUT Studie der Firma MSD^[16] erst zu Tag 29 erfasst, zu dem sich Placebo- und Verum-Gruppen auch hier wieder angenähert hatten. Die Verträglichkeit der auch in Deutschland einsetzbaren Substanz war sehr gut.^[17]

Therapie mit monoklonalen Antikörpern – auch i.m.?

In Bezug auf die Behandlungsmöglichkeiten mit monoklonalen Antikörpern gegen SARS-CoV-2 untersuchte eine Studie, ob der auch in Deutschland erhältliche und auch gegen Omikron wirksame Antikörper Sotrovimab (Xevudy®) statt i.v. auch i.m. wirksam eingesetzt werden kann. Dies würde die Logistik in der Behandlung ambulanter COVID-19-Therapien erleichtern. Im Rahmen der COMET-TAIL Studie (Phase III; Nicht-Unterlegenheit) wurden N=764 Patienten auf eine i.m.-Gabe mit 500mg Sotrovimab gegen 500mg i.v. randomisiert. Ein geplanter Studienarm mit 250mg i.m. musste abgebrochen werden, bei unzureichender Wirksamkeit. Primäre Endpunkte waren Krankheitsprogress (Hospitalisierung $>24\text{h}$ oder Tod) bis Tag 29. Es zeigte sich eine Nicht-Unterlegenheit der i.m.-Gabe, 10/376 (2.7 %; 2 Tote) Pat. im

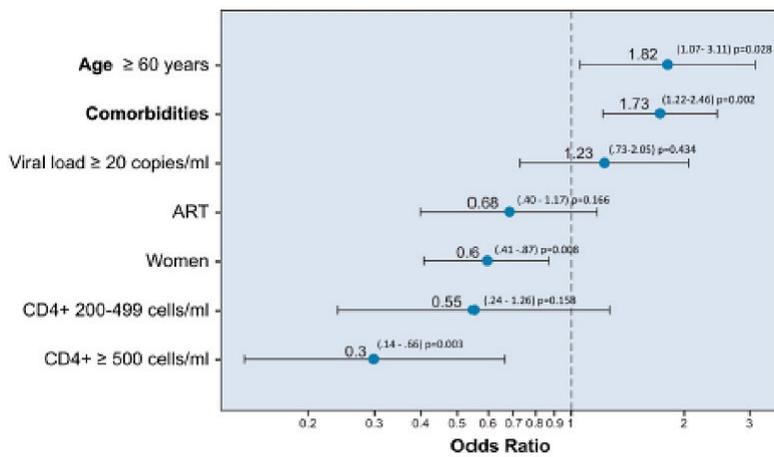


Abbildung 6: Faktoren, die mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 assoziiert sind (adjustierte Odds Ratios)

Risk ratios for adverse birth outcomes by exposure group (HIV- COVID- as reference)

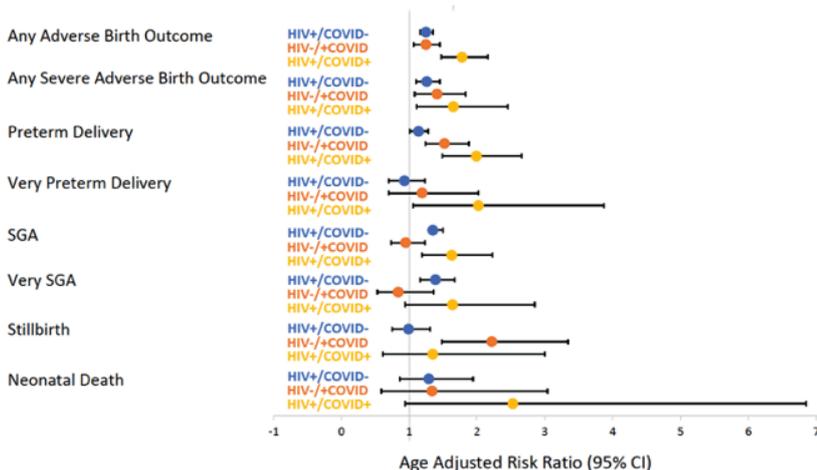


Abbildung 7: Mögliche Einflussfaktoren, die Geburtskomplikationen begünstigen können (je nach Exposition/Risiko)

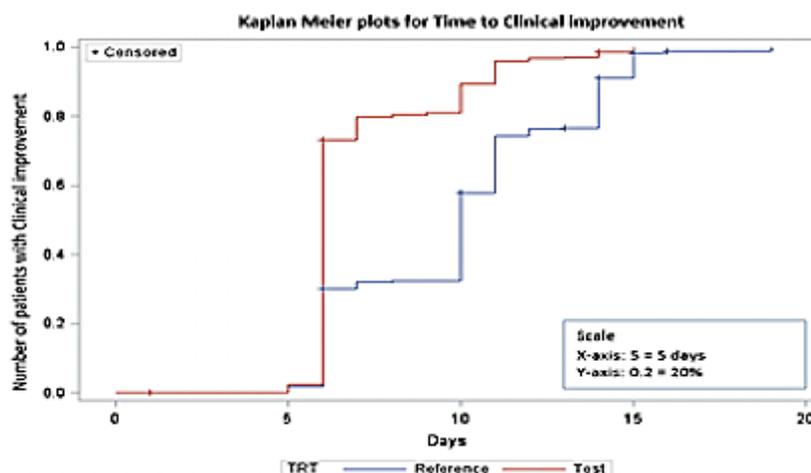


Abbildung 8: Zeit bis zur klinischen Verbesserung (mediane Zeit 6 Tage (Molnupiravir) vs. 10 Tage (Standard of Care), $p < 0,0001$)

i.m.-Arm und 5/378 (1.3 %) im i.v.-Arm erreichten den Endpunkt. Somit steht eventuell bald eine weitere Applikationsmöglichkeit dieses Antikörpers zur Verfügung, an einem reduzierten Volumen des Antikörpers zur i.m.-Gabe (hier 2 x 5ml) wird laut der zuständigen Firma gearbeitet. [18]

Welche Substanz könnte man zu Therapie Zwecken recyceln?

Seit Beginn der Corona-Pandemie wird nach Substanzen bzw. Medikamenten mit anderer Indikation gesucht, die eine Wirkung gegen SARS-CoV-2 haben könnten. Mit dieser Fragestellung wird im Rahmen des TOGETHER Trial (N > 3700 Pat.) nach Therapiemöglichkeiten gesucht. Bei der CROI 2022 wurden Ergebnisse in Bezug auf Fluvoxamin, Metformin und Ivermectin vorgestellt, eingesetzt in der Frühphase der Infektion bei symptomatischen Patienten. Endpunkte waren die Prävention der Hospitalisierung (> 6h – 28 Tage), die Viruselimination bis Tag 7, Mortalität, AEs u.a.. Während sich für Metformin und Ivermectin kein Unterschied zu Placebo zeigte, gab es unter Fluvoxamin bei nur 79/741 Pt. vs. 119/756 (Placebo) Events. Dies entspricht einer 32 % Reduktion der Hospitalisierung. In den deutschen Leitlinien zur ambulanten COVID-19-Therapie wird die Substanz aber nicht empfohlen. [19]

Was bedeutet Long-COVID? PASC?

Long-COVID, englisch auch als Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (PASC) bezeichnet, ist ein Begriff, der für viele Behandler und Patienten noch schlecht greifbar ist. Auch zur Vergleichbarkeit (zukünftiger) Studien sind einheitliche Definitionen wünschenswert. MA Horberg et al. untersuchten an N=28118 SARS-CoV-2-positiven Fällen (und 70293 negativen Kontrollen) aus der Kaiser-Permanente-Kohorte sehr aufwändig, welche Symptome in den 30 Tagen nach Infektion (Early/Persistent) bzw. 30-120 Tage nach Infektion (Incident/Late) auftreten. Symptome, die in den 4 Jahren vor der Infektion aufgetreten waren, wurden ausgeschlossen. Generell war das Risiko für Symptome 12 % höher für SARS-CoV-2-positive Patienten. In der Phase 30-120 Tage nach Infektion traten signifikant häufiger Anosmie, Arrhythmien, Diabetes, genitourethrale Erkrankungen, Malaise, und unspezifische Thoraxschmerzen auf. Die Autoren schlagen vor, diese Ergebnisse für zukünftige Kriterien zu verwenden. [20]

Zusammenfassend wurden auf der CROI 2022 unzählige Arbeiten zu SARS-CoV-2/COVID-19 präsentiert. PLWH scheinen insgesamt ein nicht wesentlich erhöhtes COVID-19-Risiko zu haben,

insbesondere unter ART und gutem Immunstatus sind wohl eher das Alter und die Begleiterkrankungen prognoserelevant. Die „neuen“ Impfstoffe sind auch bei PLWH gut wirksam, die Impfquote für diese Gruppe ist global gesehen ähnlich der der HIV-negativen Bevölkerung. Omikron-wirksame Therapien wurden wenige vorgestellt. Von den in Deutschland verfügbaren Substanzen ist Molnupiravir

im ambulanten Setting gut wirksam (keine Daten zu Nirmatrelvir/Ritonavir vorgestellt), beim Einsatz von Sotrovimab könnte zukünftig auch die i.m.-Gabe möglich sein, um die Logistik zu vereinfachen.

Long-COVID ist ein noch nicht eindeutig definierter Begriff, Studien zu Langzeitverläufen dürften im Programm der CROI 2023 in zunehmender Anzahl präsentiert werden.

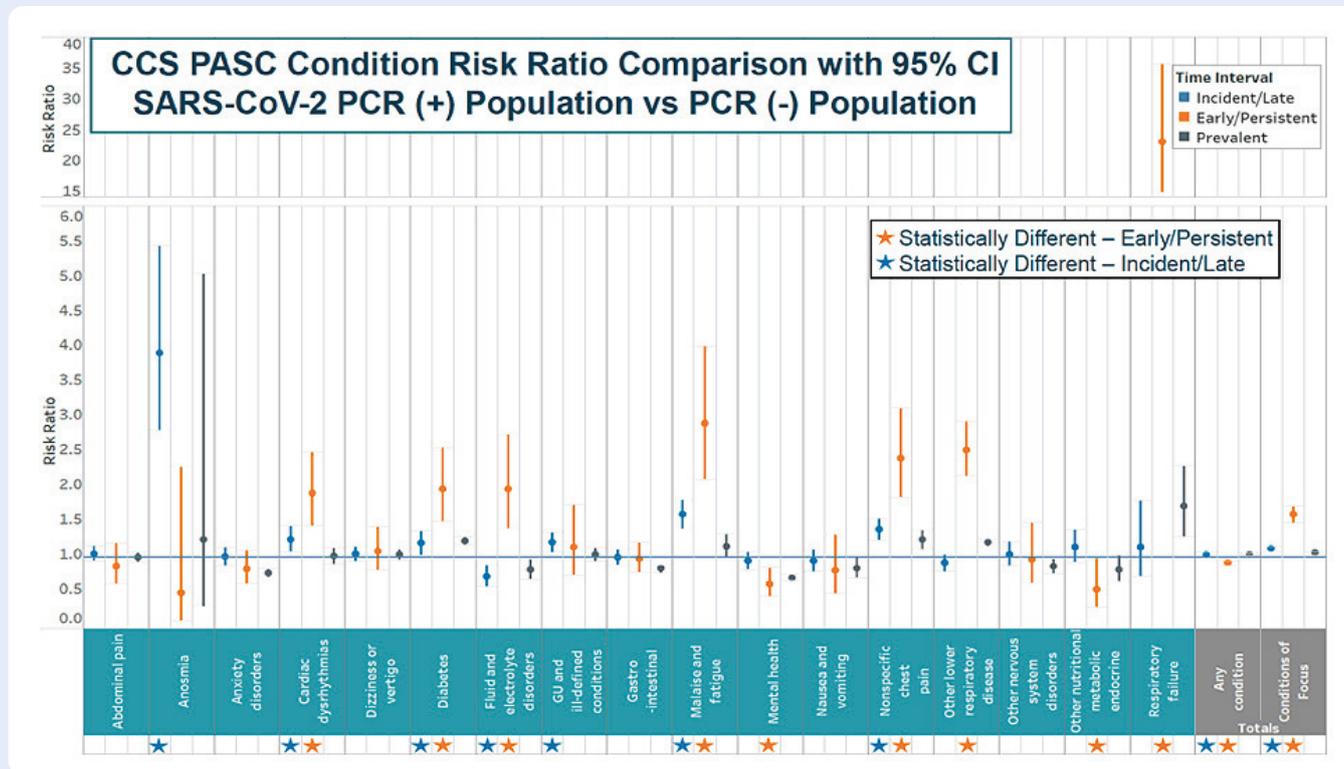


Abbildung 9: Symptome assoziiert mit frühen Symptomen (orange) und späten Symptomen (blau) bei längeren Verläufen nach SARS-CoV-2-Infektion.

Autoren dieser Ausgabe



Dr. med. Daniel Beer

Facharzt für Innere Medizin – Infektiologie
 Praxis/Labor Dr. med. Heribert Knechten
 Blondelstr. 9 – 52062 Aachen



Dr. med. Jan Thoden

Facharzt für Innere Medizin, Rheumatologie, Infektiologie
 Mitglied im Vorstand der DAIG; Mitglied im Vorstand der Bwagnä e.V., Freiburg

Literatur

- Martinez-Sanz J et al CROI 2022 #482; 2. Van Wyk J et al., IAS 2019 WEAB0403LB; 3. Wang R et al CROI 2022 #484; 4. Spinner, CD; Open Forum Infect Dis. 2020 Aug 13;7(9); 5. Monin MB et al CROI 2022 #480; 6. Gupta S et al CROI 2022 #138; 7. Ogbuagu O et al CROI 2022 #1047; 8. Margot N et al CROI 2022 #508; 9. Massud I et al CROI 2022 #855; 10. Kovarova M et al CROI 2022 #446; 11. Young I et al CROI 2022 #80; 12. Rombini F et al. CROI 2022 #643; 13. Jackson-Gibson M et al. CROI 2022 #29; 14. Fulda ES et al CROI 2022 #50; 15. Wittkop L et al CROI 2022 #868LB; Fedeli C et al CROI 2022 #941; 16. Jayk Bernal A et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044; 17. Kumarasamy N CROI 2022 #101; 18. Kohli A CROI 2022 #102LB; 19. Reis G et al CROI 2022 #453; 20. Leitlinie zu SARS-CoV-2/Covid-19, AWMF-Register-Nr. 053-054; 20. Horberg MA et al CROI 2022 #98

Mit freundlicher Unterstützung von



Zum besseren Lesefluss wurde nur die männliche Form verwendet. Selbstverständlich bezieht sich das immer auch auf weibliche und diverse Personen. 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
Foto: Ursula Karner

