

CROI 2025 Retroviruskonferenz

Christoph Boesecke Medizinische Klinik und Poliklinik I Universitätsklinikum Bonn

AG Aidsprävention - HIV/STI in NRW 4. Juni 2025

Interessenkonflikte



- Honorarleistungen im Rahmen Vorträgen und/oder von Beratertätigkeiten für AbbVie, Astra Zeneca, Bavarian Nordic, Gilead, Janssen, MSD, Pfizer, ViiV.
- Drittmittelunterstützung durch DFG, Dt. Leberstiftung, DZIF, Hector Stiftung, NEAT ID.









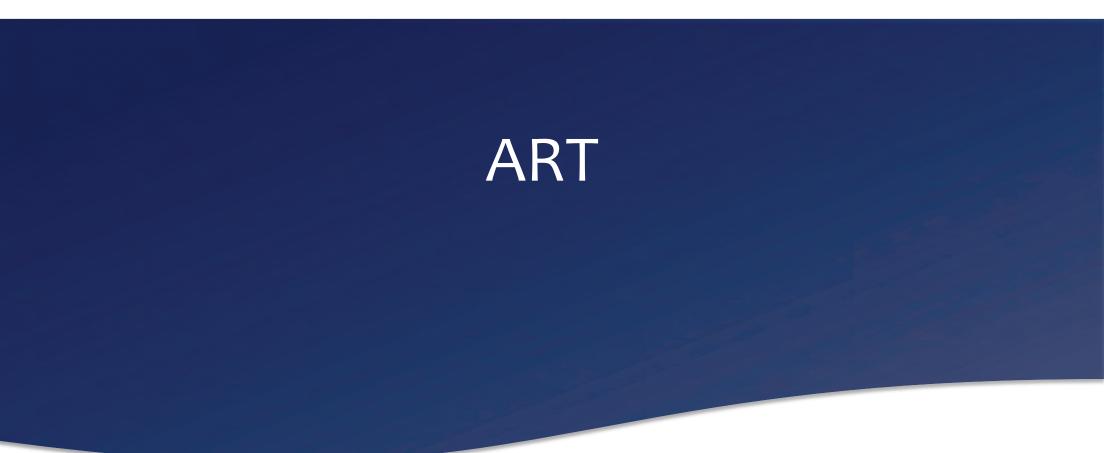








Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e.V.

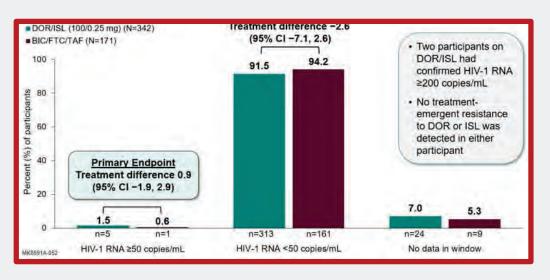


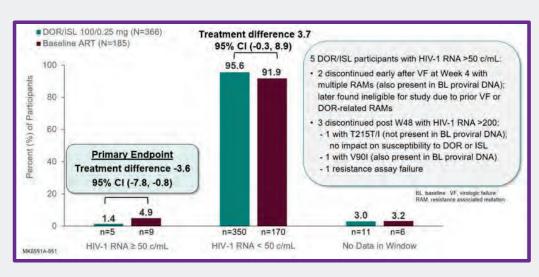
Hot Topics: DOR+ISL (100/0.25mg) QD





Phase 3: Switch von BIC/F/TAF oder oraler ART (Phase 3) jeweils 2: 1 auf DOR+ISL (2 Studien!)





- Beide Studien: Nicht-Unterlegenheit von DOR+ISL gegenüber BIC/F/TAF bzw. vorheriger ART
- Gute Verträglichkeit / Sicherheit von DOR+ISL, keine Resistenz zu DOR / ISL (beide Studien)
- Kein negativer Effekt auf CD4 / Lymphozyten
- Auf HBV-Reaktivierung / -Impfung achten!

Hot Topics: EMBRACE-Studie





Hintergund:

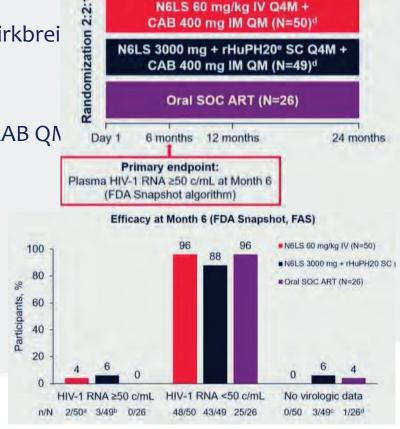
 VH3810109 (N6LS): bNAb gegen CD4-Bindungsstelle (große Wirkbrei Phase-2a-BANNER-Studie, Phase-1-SPAN-Studie)

Phase 2b, randomisiert, OL, multizentrisch (N=125):

Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von N6LS Q4M + CAB QN

Schlussfolgerungen:

- N6LS zeigt gute VS-Raten
- Verträglichkeit besser bei IV-Gabe
- → Aber 2x Resistenz gegen N6LS (IV), 1x INSTI-RAM (Q148R)(SC)
- → N6LS Q6M + CAB wird weiter untersucht



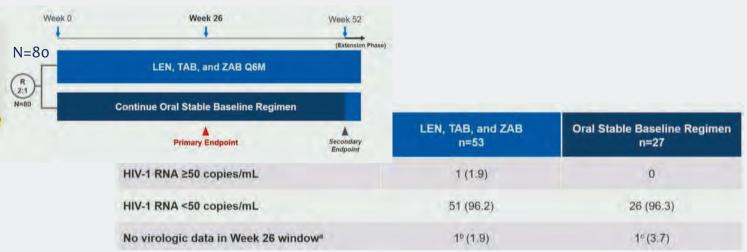
Neues von den (Tele)TABies!

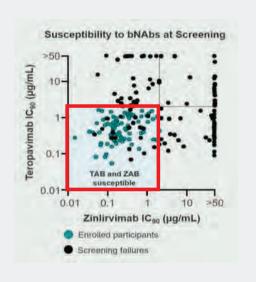




Phase-2; LEN+TAB+ZAB (LTZ) Q6M → Wirksamkeit, Sicherheit und PK

Voraussetzung: Hohe Empfindlichkeit gg. Beide Antikörper (99/241 im Screening)





Ergebnis:

- LTZ wurde gut vertragen, vergleichbare Wirksamkeit mit SOC → Erste Q6M Kombinationstherapie
- Aber 1x VF (2%) mit Verlust Wirksamkeit für ZAB+TAB und Q67H (niedrige LEN-Spiegel)

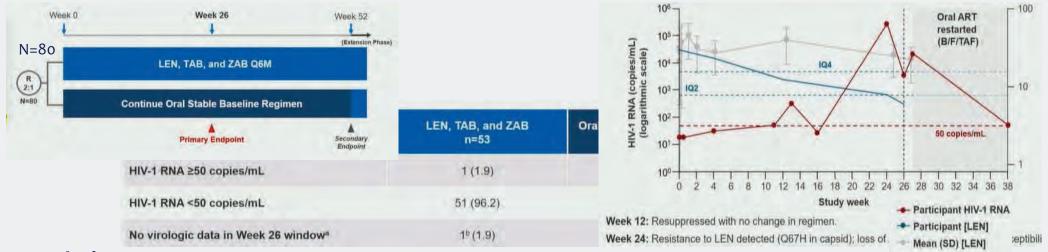
Neues von den (Tele)TABies!





Phase-2; LEN+TAB+ZAB (LTZ) Q6M → Wirksamkeit, Sicherheit und PK

Voraussetzung: Hohe Empfindlichkeit gg. Beide Antikörper (99/241 im Screening)



Ergebnis:

- LTZ wurde gut vertragen, vergleichbare Wirksamkeit mit SOC → Erste Q6M Kombinationstherapie
- Aber 1x VF (2%) mit Verlust Wirksamkeit für ZAB+TAB und Q67H (niedrige LEN-Spiegel)

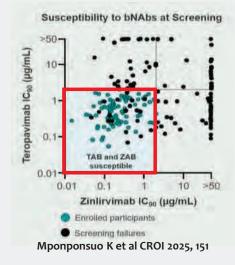
Chancen / Probleme der bNAbs?





Wie realistisch ist die Implementierung von bNAb-Therapien im Praxisalltag?

- i.v.-Gaben realistisch vs. s.c.-Gaben
- Empfindlichkeitstestung (z.B. kamen nur 99/241 Personen nach Screening zum Einschluss in LTZ-Studie infrage
- Doch relativ rasche Resistenzbildung bei "Versagen"?
- Rolle von Anti-Drug-Antibodies (ADA)? >10%
 - → spielen diese wirklich keine Rolle (in LZ-Therapie)?



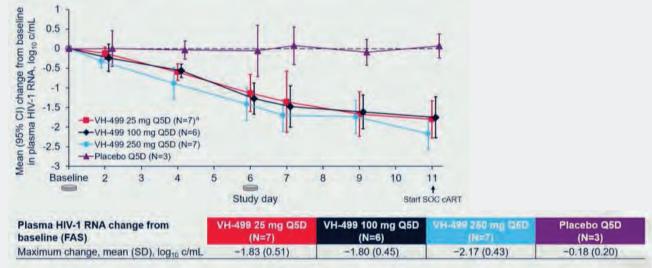
Neuer Capsid-Inhibitor (VH-499) 🚴





Phase 2a; VH4011499 (VH-499): Neuartiger HIV-1-Capsid-Inhibitor (N=22)

ART-naiv, HIV ≥3000 Kop./mL; 10 Tage Monotherapie (Q3D)



Ergebnis: Gute antivirale Wirksamkeit, gute Verträglichkeit

- 1x VF (1/20) unter 25mg mit Resistenzentwicklung (Q67Q/H)
- Weitere Entwicklung f
 ür LA-Anwendung

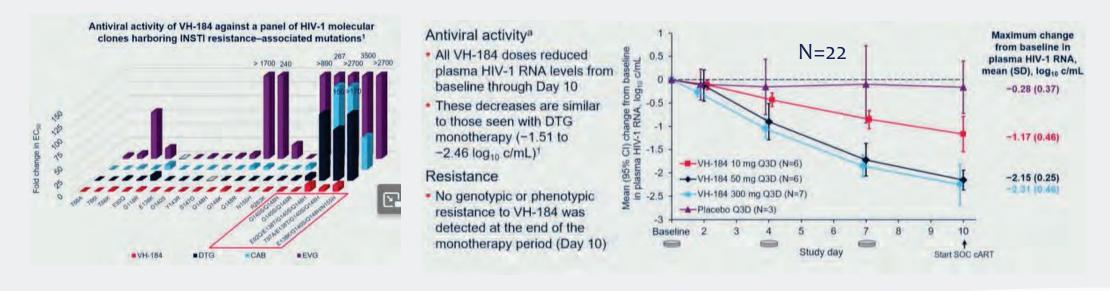
INSTIS 3.0 (VH-184)





Phase 2a, N=22, ART-naiv, HIV-1-RNA ≥3000 Kop./mL.

• 10 Tage Monotherapie (Q3D) mit 10, 50 oder 300 mg vs. Placebo



Ergebnis: Keine genotypische oder phänotypische Resistenz, keine relevanten AEs

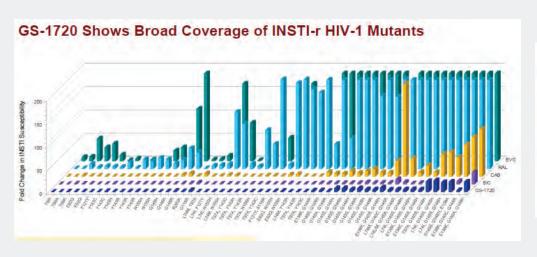
→ Weitere Entwicklung als LA-Substanz geplant

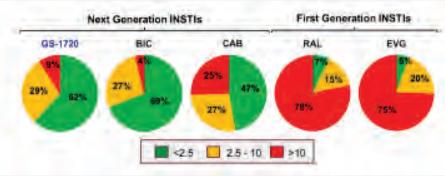
INSTIs 3.0 (GS-1720)





Phase 1: In-vitro-Resistenzprofil u. Pk, Sicherheit und antivirale Wirksamkeit





Ergebnis:

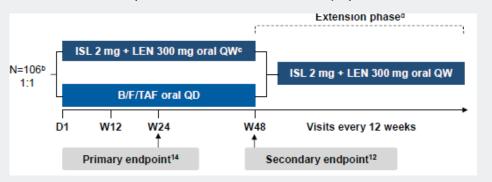
- 3 INSTI-Mutationen (G140A/S+Q148H/K+L74I, T97A oder E138A/K) erforderlich für reduzierte Virusempfindlichkeit
- In-vitro-Resistenzprofil von GS-1720 vergleichbar BIC und besser als das von CAB, RAL und EVG

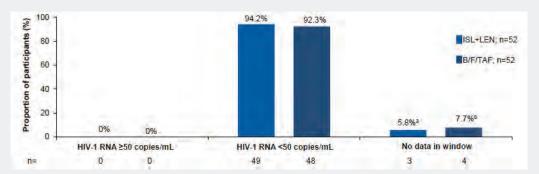
ISL+LEN QW





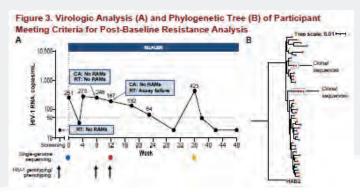
Phase 2 OL (Switch von B/F/TAF) (GS-US-563-6041)





Ergebnisse:

- Hohe Rate an VS unter ISL+LEN, auch bei M184V-Mutation (N=1)
- Trotz VF keine Resistenz gegen die Studienmedikation (Fg. 3)
- Derzeit Phase-3-Studien zur Bewertung von ISL+LEN im Switch (ISLEND-1 / 2)



ISL+LEN QW – Was passiert bei verpasster Dosis?





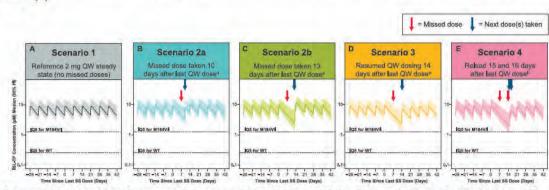
Hintergrund

Um die gute Wirksamkeit von ISL+LEN aufrechtzuerhalten, sollten optimale Medikamentenkonzentrationen auch bei versäumten Dosen bestehen.

Ergebnisse

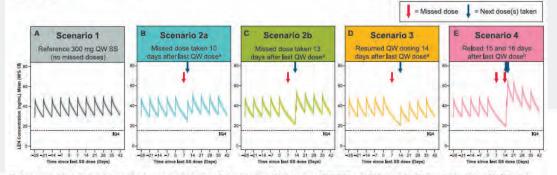
- ISL+LEN zeigen auch eine Woche nach einer versäumten Dosis gute Konzentrationen
- Diese Werte liegen deutlich über den Zielkonzentrationen ISL und LEN
- → Dies ermöglicht möglicherweise eine "versehentliche" 2-wöchige Einnahme bzw. einen "Puffer" bei verpasster Dosis von bis zu einer Woche





Red arrows indicate a missed dose, blue arrows indicate the next dose(s) taken, a Maintenance FDC (2 mg ISL) is used for Scenarios 2a, 2b, and 3. Starting FDC (1 mg ISL) is used for Scenario 4.

Figure 4. Dose Simulation Plots for LEN: No Missed Doses (A), Missed Dose Scenario 2a (B), 2b (C), 3 (D), and 4 (E)



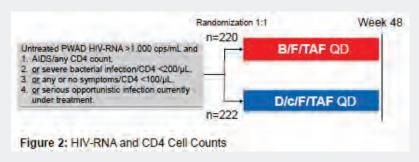
Red arrows indicate a missed dose, blue arrows indicate the next dose(s) taken, *Maintenance FDC (300 mg LEN) is used for Scenarios 2a, 2b, and 3, *Starting FDC (600 mg LEN) is used for Scenario 4.

INSTI oder PI bei späten Diagnosen / Ols (LAPTOP)



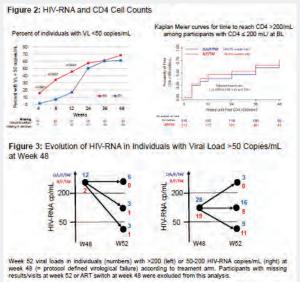


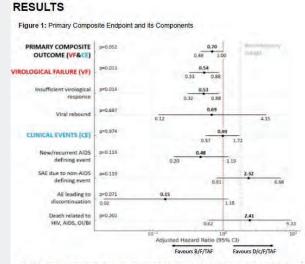
OL, offen randomisierte Studie bei "Advanced HIV" (PWAH): BIC vs. D/c (FD mit F/TAF)



Schlussfolgerungen

- Bei PWAH BIC/F/TAF war D/c/F/TAC nicht unterlegen
- BIC/F/TAF hatte besseres virologisches Ansprechen nach 48 Wochen und insgesamt weniger NW.





LA-ART in Afrika – CARES – Studie Wk 96

Follow-up der Daten der CROI 2024 (Wk 48): Phase 3b, LA-CAB+RPV vs. Orale ART (OL, 1:1 randomisiert; Nicht-Unterlegenheit)

 Prim. Endpunkt war der Anteil der Teilnehmer mit VL < 50 Kop./ml nach 96 Wochen (VL-Kontrollen alle 24 Wo.)

Ergebnis:

 N = 512: 96,9 % der LA-Gruppe und 97,3 % der OT-Gruppe haben VL <50 Kop./ml
 Vier Teilnehmende (1,6 %) in der LA-Gruppe mit VF.
 Keine in SOC-Gruppe (bis Woche 96); drei davon erreichten erneut eine Suppression unter TDF/3TC/DTG.

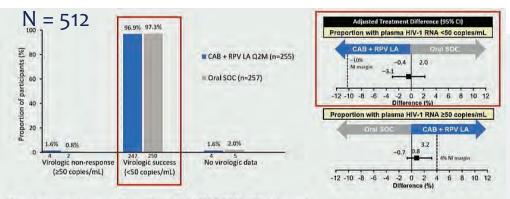
Schlussfolgerungen:

 Trotz seltener VL-Überwachung realistische Therapieoption für Sub-Sahara Afrika





Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für



Primary outcome - proportion with plasma HIV-1 RNA <50 copies/mL:

- Main analysis (ITT): adjusted difference -0.4% (95% CI, -3.1 to 2.0), meeting the non-inferiority criterion
- Sensitivity analysis (per-protocol): adjusted difference -1.3% (95% CI, -4.2 to -0.1) confirming non-inferiority

	Participant 1	Participant 2	Participant 3	Participant 4
At confirmed virological	failure			
Week of failure	48	48	72	72
Viral load, copies/ml	8,608 and 1612	44,984, no repeat	798 and 563	259 and 16,161
RPV mutations (level) ††	V108I, E138K (intermediate)	K103N/S, V106V/A, E138A, M230M/L (high)	Test Failed	E138A (low)
CAB mutations (level CAB, DTG) ††*	E92E/V, N155H, L74M (intermed , potential low)	G118R (high, high)	Test Failed	Q148R (M50I) (high, low)
At baseline				
RPV mutations (level) †	Nil	K103N/S, E138A (low)	E138K (low)	Nil
CAB mutations (level) †	L74M (low)	Nil	Test Failed	Nil
Viral subtype †	A1	D	A1	c
BMI, kg/m ²	25,9	22.0	22.2	19.9

BIC/F/TAF - Dosisreduktion





BIC/F/TAF hat lange HWZ und hohe genet. Barriere → Ist Dosisreduktion / Verlängerung des Intervalls machbar?

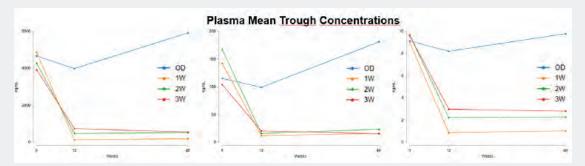
- Switch von BIC/F/TAF auf: 3W, 2W, 1W vs. QD
- PK- / Entzündungsmarker; QoL-Scores bestimmt

Ergebnis

- 3x VL > 50 cop./ml (2 x 1W, 1x 3W)
- Keine Resistenzmutationen
- Resuppression unter QD ART
- CD4/CD8-Ratio stieg nur bei QD und 3W an;

Schlussfolgerungen

- Reduktion BIC/F/TAF war sicher, gut verträglich und wirksam
- Bei subtherapeutischen Med.-Spiegeln erhöhtes Risiko eines VF
- Immunolog. Effekte einer solchen Strategie?



Efficacy:									
		FDA Snapshot Algorythm in the OT Population							
	12 weeks, n (%)				48 week	(s, n (%)			
	<u>OD</u>	<u>3W</u>	<u>2W</u>	<u>1W</u>	<u>OD</u>	<u>3W</u>	<u>2W</u>	<u>1W</u>	
≥50 c/mL	0 (0)	1 (10)	0 (0)	2 (20)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	2 (20)	
<50 c/mL	9 (100)	9 (90)	10 (100)	8 (80)	8 (89)	9 (90)	9 (90)	7 (70)	
No virological data	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	1 (10)	1 (10)	
	FDA Snapshot Algorythm in the ITT-exposed Population								
	12 weeks, n (%)				48 week	eks, n (%)			
	<u>OD</u>	<u>3W</u>	<u>2W</u>	<u>1W</u>	<u>OD</u>	<u>3W</u>	<u>2W</u>	<u>1W</u>	
≥50 c/mL	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<50 c/mL	9 (100)	9 (90)	10 (100)	10 (100)	8 (89)	10 (100)	10 (100)	9 (90)	
No virological data	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	







Diskussion





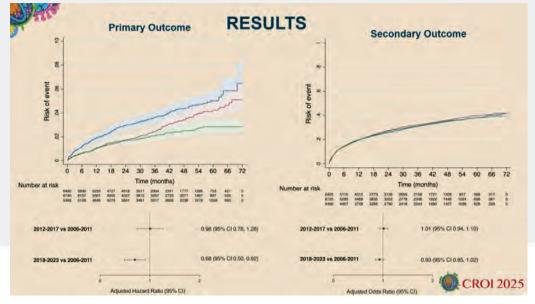
Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e.V.

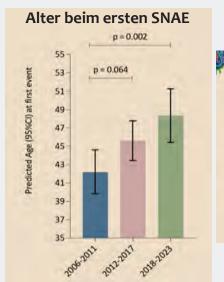
Koinfektionen und Komorbiditäten

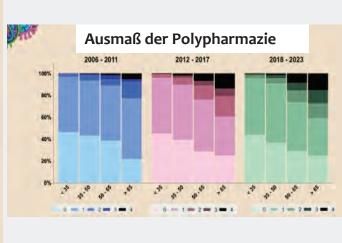
Abnahme der altersbedingten Morbidität über die Zeit (CoRIS Kohorte) DAIG Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.



- Primäre Endpunkte (serious non-AIDS events):
 MACE, nicht AIDS Malignome, nicht AIDS-assoziierte
 Todesfälle (2006-2011, 2012-2017, 2018-2023)
- <u>Sekundäre Endpunkte</u>: Hypertension, Diabetes,
 Demenz, Frakturen, Hyperlipidämie,
 Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz
- N=18.658, MSM 70,3%







- Nicht AIDS assoziierte schwere Ereignisse gehen zurück
- Das erste Ereignis tritt später auf
- Häufigkeit von Komorbiditäten hat sich nicht wesentlich verändert
- Polypharmazie nimmt zu

Martinez-Sainz J et al CROI 2025, 175

Plaque, Entzündung zu Baseline und MACE (REPRIEVE) (Substudie n=804)



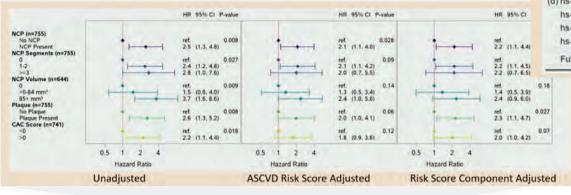


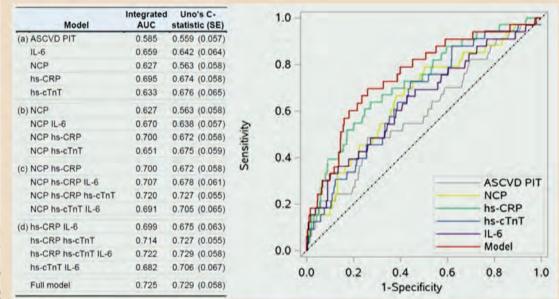
Assoziation von Serummarkern und MACE

Eckdaten REPRIEVE

- Primärprävention mit Pitavastatin
- N=7769
- Medianes follow-up 5,1 Jahre
- Number needed to treat um 1 MACE zu verhindern (5 Jahre) n=106

Assoziation Plaque und MACE





- Nicht-calcifizierte und calcificierte Plaques zu Baseline sind mit MACE assoziiert
- Entzündungsparameter und Zeichen der Myozytenschädigung zu Baseline sind mit MACE assoziiert
- Allerdings haben die Spezifität und Sensitivtät noch
 Tuningpotential Grinspoon S et al CROI 2025, 178

Beinflusst ein INSTI Switch das cardiovaskuläre Risiko? (REPRIEVE)

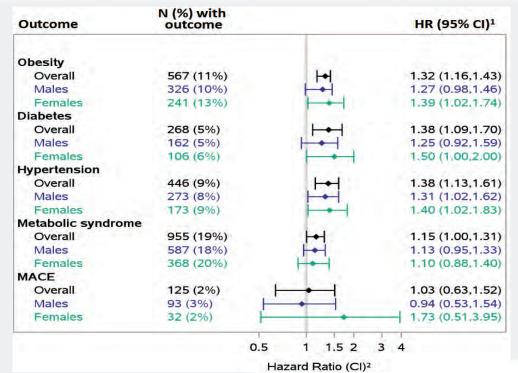




- Switch n=2708, no-Switch n=2454
- mittlere Nachbeobachtung 3,2 Jahre

Table. Characteristics of key confounding variables by switch status.

		Switchers (N=2708) ¹	Never Switchers (N=2454) ¹
Age (years)	Median (Q1, Q3)	50 (45, 55)	49 (45, 54)
Natal sex	Male	1,688 (62%)	1,628 (66%)
	Female	1,020 (38%)	826 (34%)
Race	Black	1,237 (46%)	925 (38%)
	White	634 (23%)	728 (30%)
	Asian	576 (21%)	510 (21%)
	Other	261 (10%)	291 (12%)
Enrollment region	High income country ²	805 (30%)	940 (38%)
	Low-middle income country ²	1903 (70%)	1514 (62%)
Smoking status	Current/Former	1,139 (42%)	1,148 (47%)
	Never	1,568 (58%)	1,303 (53%)
Diet quality	Ideal/intermediate	1,898 (70%)	1,824 (75%)
	Poor	807 (30%)	619 (25%)
Physical activity levels	Ideal/intermediate	1,574 (58%)	1500 (61%)
The second second	Poor	1,129 (42%)	942 (39%)
ASCVD risk score	Median (Q1, Q3)	4 (2, 7)	4 (2, 7)
BMI (kg/m²)	Median (Q1, Q3)	25.0 (22.0, 28.4)	25.4 (22.4, 29.0)



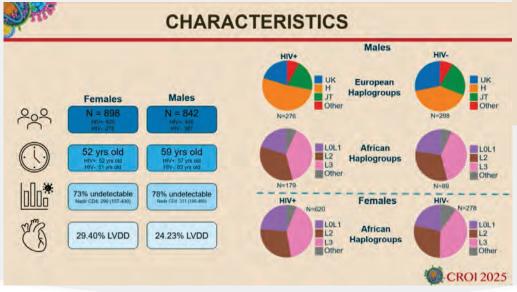
Zunahme von Gewicht, Diabetes und Bluthochdruck, aber (noch) nicht MACE nach Switch auf INSTI

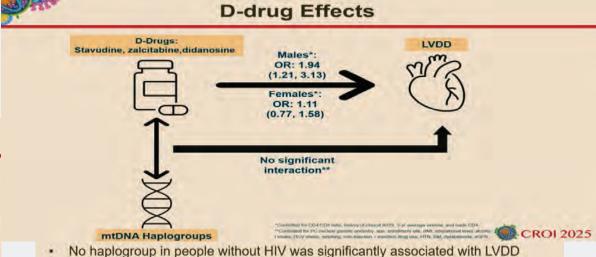
Risikofaktoren für LV-Herzinsuffizienz (MACS cohort)





- Echokardiographie (≈25% LVD)
- Untersuchung mitochondrialer Haplotypen
- HIV+ = 622/455, HIV- = 278/387 (w/m)
- ART Anamnese





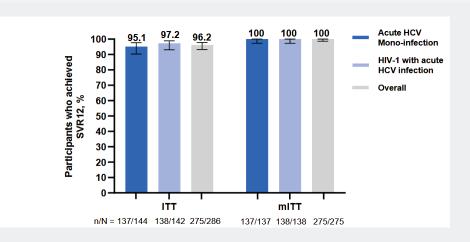
- Europäische mitochondriale Haplotypen sind mit LV-Herzinsuffizienz bei HIV+Männern assoziiert





- HIV-/HIV+ = 144/142
- Beide Gruppen: Männlich, MSM, weiß, GT1

	Acute HCV Mono-infection (N = 144)	HIV-1 with acute HCV infection (N = 142)		Acute HCV Mono-infection (N = 144)	HIV-1 with acute HCV infection (N = 142)
Age (years), mean (SD)	41.7 (12.6)	45.7 (10.4)	HCV RNA (IU/mL), n (%)	10 (07 0)	40 (00 0)
Sex, n (%) Male	116 (80.6)	139 (97.9)	≥ 1,000,000 Genotype ^b , n (%)	40 (27.8) 74 (59.2)	48 (33.8) 91 (68.9)
Race, n (%) White Black or African American	125 (86.8) 14 (9.7)	121 (85.2) 16 (11.3)	2 3 4 Missing	6 (4.8) 24 (19.2) 21 (16.8) 19	5 (3.8) 9 (6.8) 27 (20.5)
Asian	5 (3.5)	2 (1.4)	Fibrosis stage, n (%)		
Multiple ethnicity	0 (0)	3 (2.1)	F0-1	113 (81.9)	125 (89.3)
Prior HCV infection, n (%)	4 (2.8)	48 (33.8)	F2	8 (5.8)	7 (5.0)
Risk behaviors for acute HCV infection ^a , n (%)			F3	14 (10.1)	6 (4.3)
Unprotected sexual activity with other male(s)	74 (51.4)	116 (81.7)	F4 Missina	3 (2.2)	2 (1.4)
Unprotected sexual activity with multiple partners	79 (54.9)	93 (65.5)	CD4+ (cells/mm ³), n (%)		- 15
Shared drug-injection equipment	30 (20.8)	24 (16.9)	< 200 ≥ 200 to < 350	N/A	0 5 (3.5)
Shared non-injection drug use equipment	32 (22.2)	21 (14.8)	≥ 350 to < 500		28 (19.9)
Shared personal items possible contaminated with blood	12 (8.3)	8 (5.6)	≥ 500		108 (76.6)
Unregulated tattoos or body piercings	9 (6.3)	2 (1.4)	Missing		1
Healthcare worker with occupational exposure	5 (3.5)	1 (0.7)	HIV -1 RNA (copies/mL), n (%) < 20	N/A	124 (87.3)
Other behavior	16 (11.1)	9 (6.3)	≥ 20		18 (12.7)



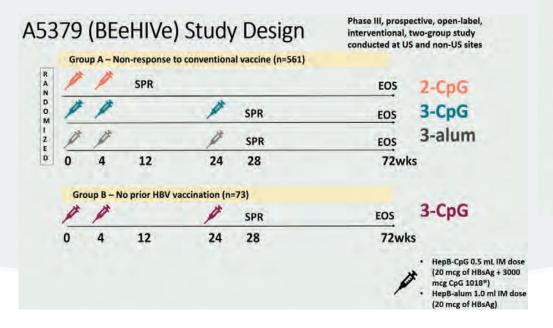
- Mit der Standardtherapie ist die akute HCV Infektion gut behandelbar
- Zulassungserweiterung beantragt

HBV Impfung – HBV Cp-G Vakzine (Heplisav B) ACTG A5379

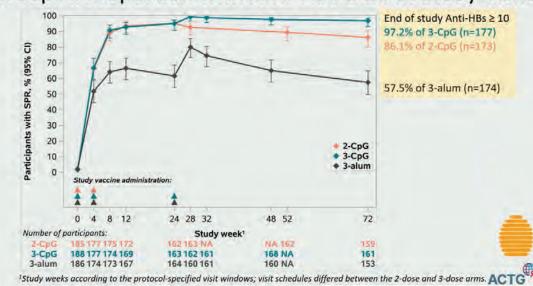




- Rekombinantes HBsAg mit CpG 1018 Adjuvans (Oligonucleotid)
- CD4+ >100/µl
- HIV RNA < 1000 cps/ml
- USA/Asien/Afrika
- Gruppe A: naiv, dreiarmig, randomisiert (n=561)
 Gruppe B: non-Responder, einarmig (n=73)



Group A: Proportion with Anti-HBs ≥ 10 at Study Visits



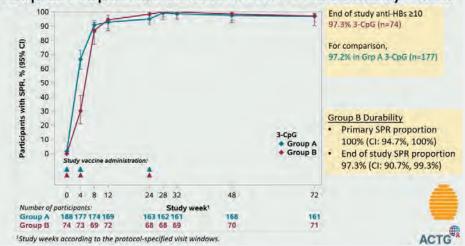
HBV Impfung – HBV CpG Vakzine (Heplisav B) ACTG A5379

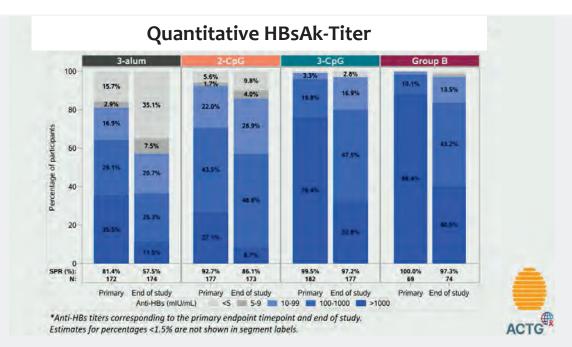




Impfung von HBV Vakzine non-Respondern

Group B: Proportion with Anti-HBs ≥ 10 at Study Visits





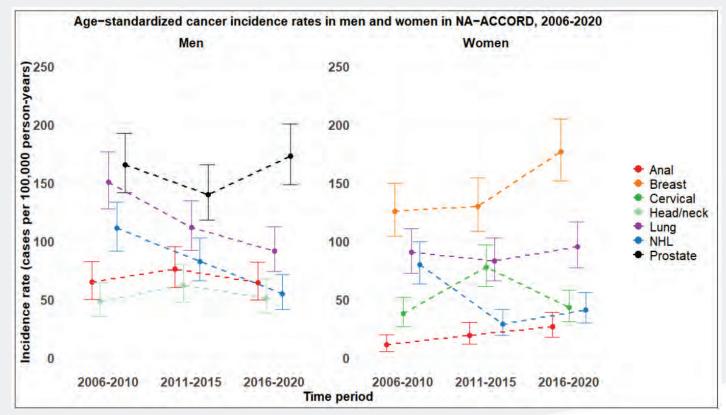
- HBV CpG Vakzine ist effektiver als Impfstoff mit Aluminium Adjuvans
- 3x Impfung mit HBV CpG Vakzine off label
- STIKO empfiehlt keinen spezifischen HBV Impfstoff
- Kosten: Heplisav B (2x) 190€
 Engerix B (3x) 123€

Malignome in NA-ACCORD

(n=112.757, m/w=86/14%)







- längeres Leben ist mit Krebs assoziiert
- Abnahme von NHL durch ART
- Zunahme Prostata, Mamma und Anal-Ca bei Frauen
- Wo ist der Darmkrebs in den USA?







Diskussion





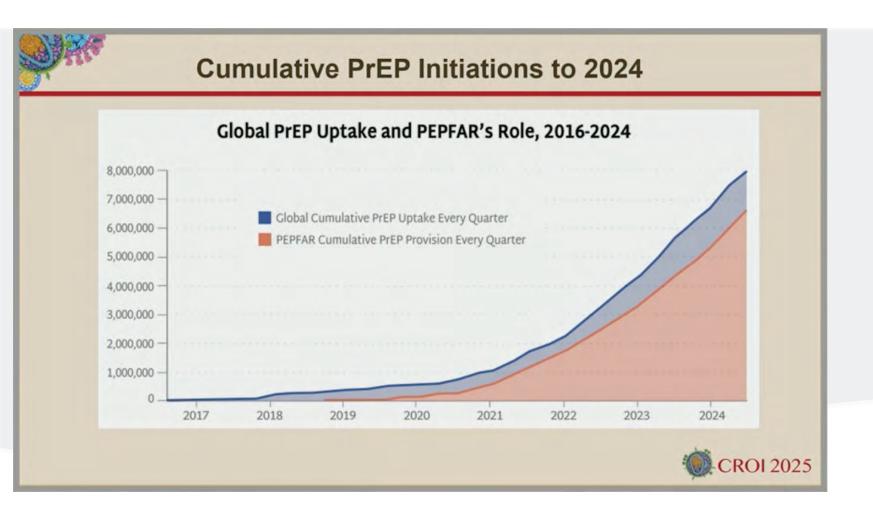
Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e.V.

Prep, Doxy-Pep, Sti und mehr

Auswirkung aktuelle politische Situation USA



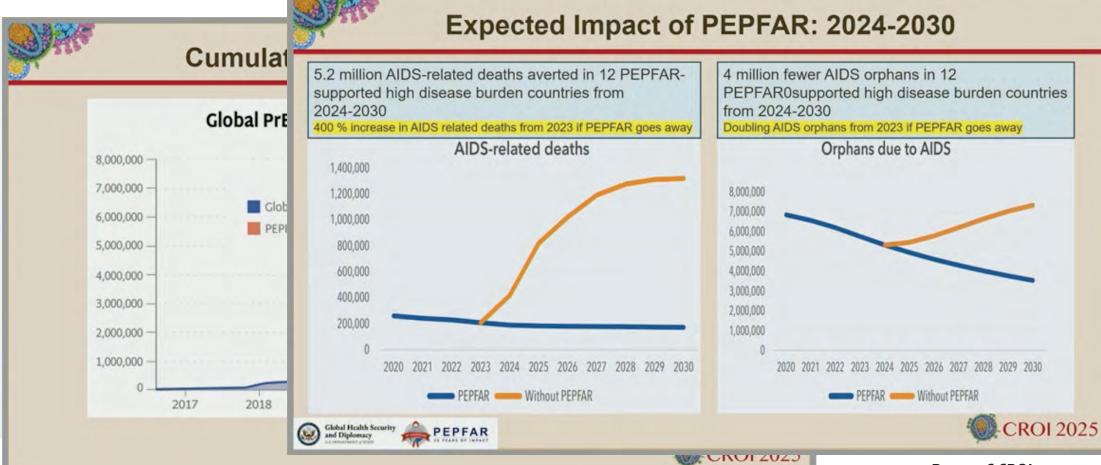




Auswirkung aktuelle politische Situation USA







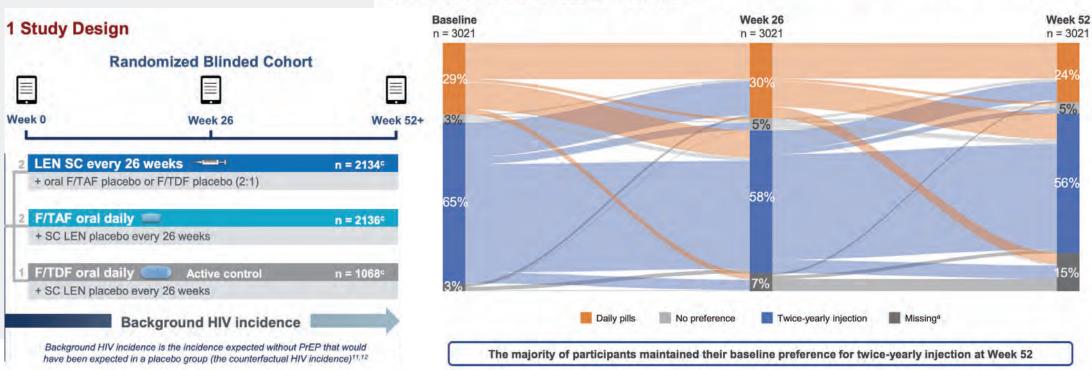
Prep – Purpose 1 (Len)





Welche PrEP-Form bei gleicher Wirksamkeit würden Sie bevorzugen?

Figure 4. Shifts in Preference Through 52 Weeks of Follow-Up Among Participants
With the Potential to Reach Week 52

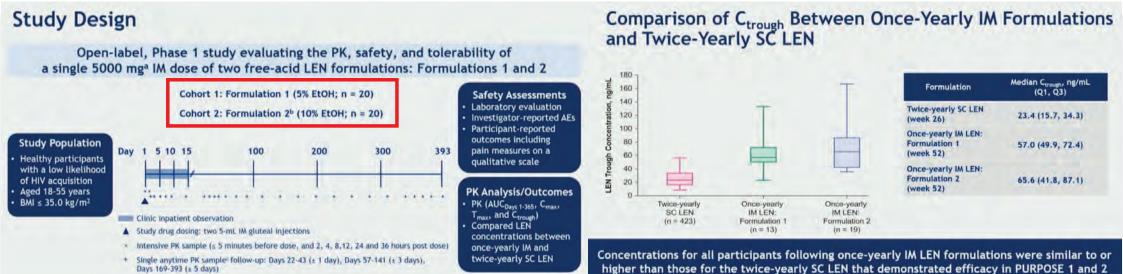


Mansoor, LE et al CROI 2025, 1230

PREP – LEN 1x/Jahr







- Die meisten unerwünschten Ereignisse waren leicht oder mäßig
- keine unerwünschten Ereignisse der Stufe 4 oder Laboranomalien

PREP – 1x/Monat





MK-8527: 1x/Monat PrEP; SHIV-Infektion von Rhesus Macaque und Dosisfindung für Phase 2 Studie

MK-8527: Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Translokationsinhibitor (NRTTI)

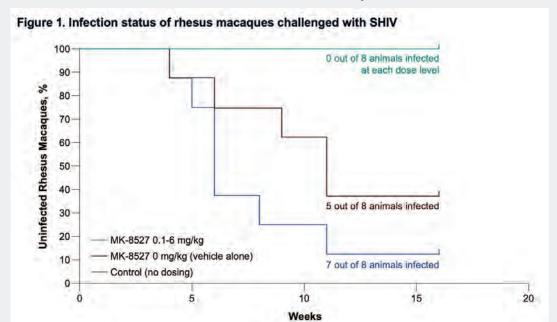


Table 1. Doses ≥6 mg QM are predicted to achieve efficacy thresholds for >90% of population at steady state

MK-8527 QM dose, mg	Percent of population achieving the PK/PD threshold at steady state, ^a %
3	67
6	91
12	99

PD, pharmacodynamics; PK, pharmacokinetics; QM, once monthly.
Based on dosing every 31 days.

 Three oral dose levels of MK-8527 (3, 6, and 12 mg administered QM) were selected for evaluation in a Phase 2 study enrolling participants at low chance of HIV exposure (NCT06045507). The 3-mg dose, despite not being projected to be effective as PrEP, was selected to characterize PK and to further evaluate any PK/PD relationships

- PK Schwellenwert für MK-8527-TP: 0,03 pmol/10⁶ PBMCs
- 3, 6 und 12 mg für Phase 2 Studie ausgewählt

Kapoor, Y et al CROI 2025, 1232

PREP für Cisgender Frauen on Demand

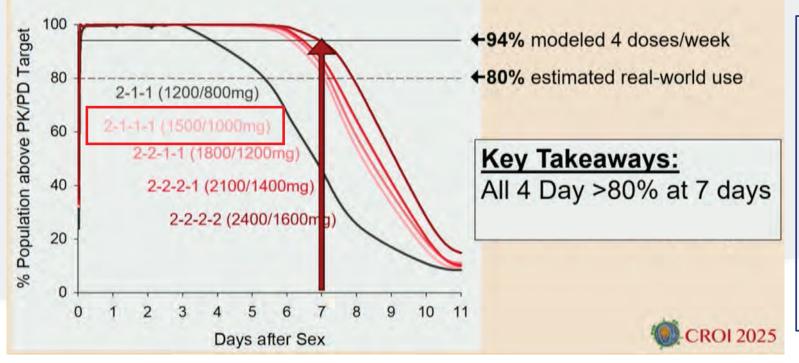




Problem

Vorarbeiten zeigen in einem PK/PD Modell, dass die Wirksamkeit (% Population über PK/PD Target) im IPERGAY-Schema im Rektum 7 Tage nach Sex bei 99% und im FGT (female genital tract) bei 46% liegt.

3 Day Dosing	4 Day Dosing	Total TDF/FTC Dose (mg)
2-1-1		1200/800
2-2-1	2-1-1-1	1500/1000
2-2-2	2-2-1-1	1800/1200
	2-2-2-1	2100/1400
	2-2-2-2	2400/1600



- Schutz wird durch zusätzlichen Tag bei On-Demand Dosierung erhöht
 - 2-1-1-1 guter
 Kompromiss
 zwischen Wirksamkeit
 und Dosis (potent.
 NW)

Cottrell, M et al CROI 2025, 157

Doxy-PEP

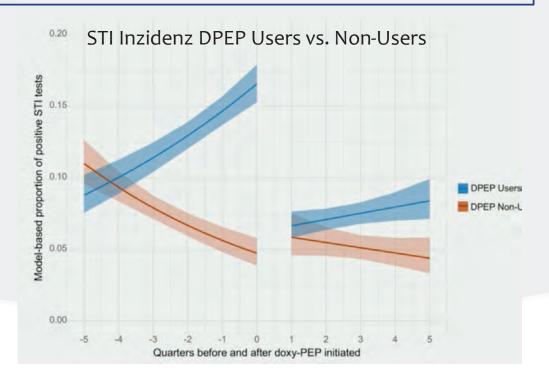




Real World Daten aus der Magnet Clinic in San Francisco: Einfluss der Doxy-PEP auf STI Inzidenz

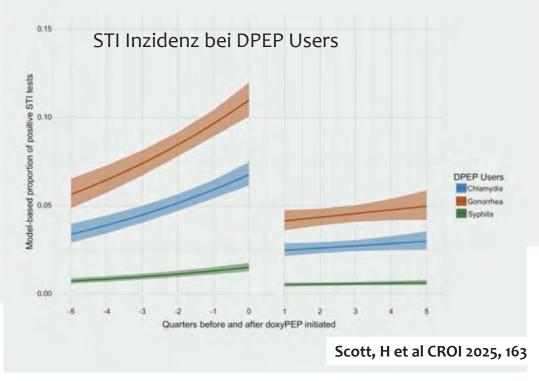
Methode

- DPEP Users: DPEP Beginn nach 29.11.2022
- DPEP Non-Users: keine DPEP bis Ende Studienzeitraum (09/2024)
- STI-Kontrolle ¼-jhrl; 5x vor und nach DPEP Beginn bzw. 1.4.2023



Demographics

- Age median 35
- 33,6% White, 23,9% Hispanic/Latinx
- 89,4% CGM



STOMP – **S**tudy of **T**ecovirimat for **MP**OX clade 2



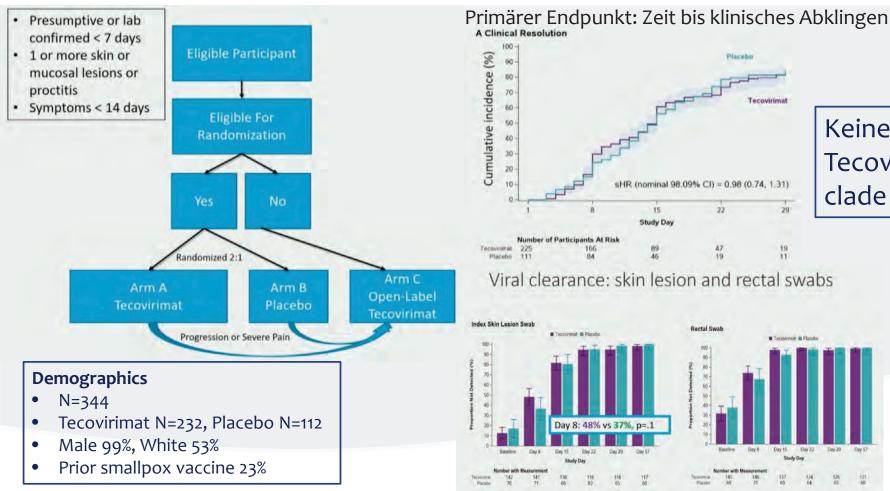


Keine Wirksamkeit von

Tecovirimat in Mpox

clade 2 Infektionen

2:1 Randomized, Blinded, Placebo-controlled (n=530). Gewichtsadaptierte orale Tecovirimat Therapie bei MPox



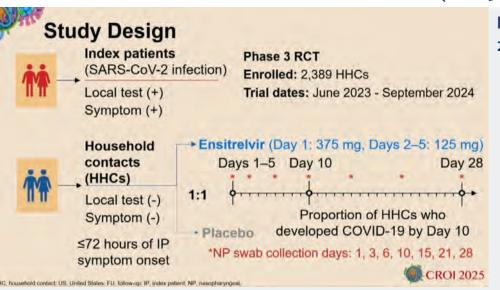
Wilkin, T et al CROI 2025, 201

COVID19-PEP Ensitrelvir

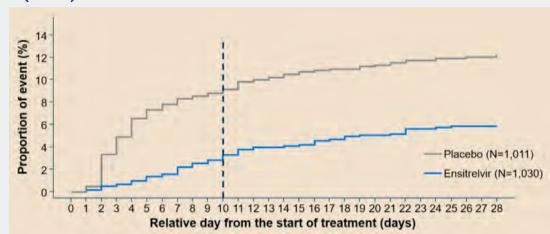




SCORPIO-PEP Phase III Placebo-Controlled Trial (n= 2.389)



Primärer Endpunkt: Haushaltskontakt mit Covid-19 Infektion bis Tag 28 (mITT)



Subgruppenanalyse: mit oder ohne Hochrisiko für einen schweren Verlauf

	Ensitrelvir (N=1,030)	Placebo (N=1,011)		
High risk present, n (%)	382	374		
COVID-19 development	9 (2.4)	37 (9.9)		
Risk ratio*	0.2	4		
P-value**	<0.0001			
High risk absent, n (%)	648	637		
COVID-19 development	21 (3.2)	54 (8.5)		
Risk ratio*	0.3	9		
P-value**	0.0001			

Die Einnahme von Ensitrelvir (zugelassen in Japan zur Therapie) bis 72h nach Covid-19 Kontakt im eigenen Haushalt reduziert besonders bei Hochrisiko-Patienten für einen schweren Verlauf das Covid-19 Infektionsrisiko.



About us

Our work

Commissioning

Get involved

Search news

You can use the filters to show only news items that match your interests

Keyword

News

NHS and local government to roll out world-first vaccine programme to prevent gonorrhoea

1 21 May 2025

Patient care Vaccination







Diskussion



SPIELPLAN PREMIEREN MENSCHEN

+++ Mehr Informationen +++

FR 06 JUN

DEPOT

17.00

VOL. 8 • FOR THE VERY LAST TIME!

BRITNEY X FESTIVAL

WHERE IS THE LOVE?!

Ein Theater-, Polit- und Popfestival über Feminismus, Gender, Diversity und Sex

FESTIVAL

TICKETS

WOCHENENDPASS





Cure/Remission, Non-Suppressive Viremia, Resistenz

Impfeffekt durch bNAbs?

RIO: RCT zu 2 langwirksamen bNAbs bei früh behandelten PWH



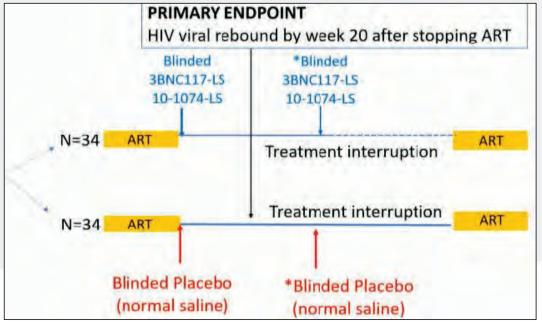


Einschluss

- CD4 Nadir >500 oder ART in PHI, CD4/CD8 >1
- Virale Suppression ≥ 12 Monate

Ausschluss

prognostizierte Resistenz auf 10-1074 (Envelope DNA Sequenzierung)



Viral rebound bis Woche 20 Viral rebound nach Inj. 2 Hazard ratio: 0.09, 95% CI (0.04, 0.21) Hazard ratio: 0.09, 95% CI (0.04, 0.21) No Viral Rebound (%) No Viral Rebound (%) 70 70 60 60 50 50 40 40 30 30 Arm 20 p < 0.0000Placebo 20p < 0.0001 10 10 Time from ATI (weeks) Time from ATI (weeks)

Kein Rebound bis Wo. 20:

22/34 vs. 3/34 (HR: 0.09; 95% CI: 0.04, 0.21, p<0.0001)

Kein Rebound bis Wo. 48 bzw. 72 (in ART-Pause): 14/34 und 7/34 vs. 2/34 und 2/34

Viral rebound: erster Zeitpunkt von 6 konsekutiven Virslasten >1,000 oder zwei Viruslasten >100,000 cp/ ml

Fidler S et al CROI 2025, 100

Impfeffekt durch bNAbs?

RIO: RCT zu 2 langwirksamen bNAbs bei früh behandelten PWH

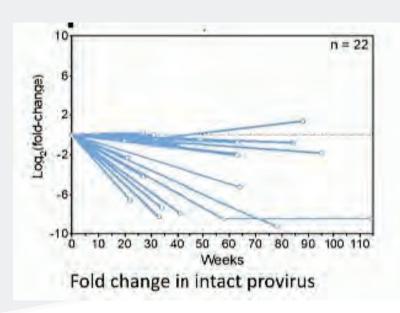




Fazit

- Unter bNAbs: Drei Viertel (Kaplan-Meier Schätzung) ohne Rebound bis Woche 20
- Nach bNAbs: ein Drittel ohne ART für 72 Wochen
- Keine SAEs
- CAVE: VL-Rebound trotz engmaschigem Monitoring als höher als erwartet (n=5 im Placeboarm >1 Mio. HIV-RNA cp/ml)

- Booster Effekt der Immunfunktionen* (Gag-spez. CD4- und CD8-Zellen)
- Abnahme des intakten Reservoirs

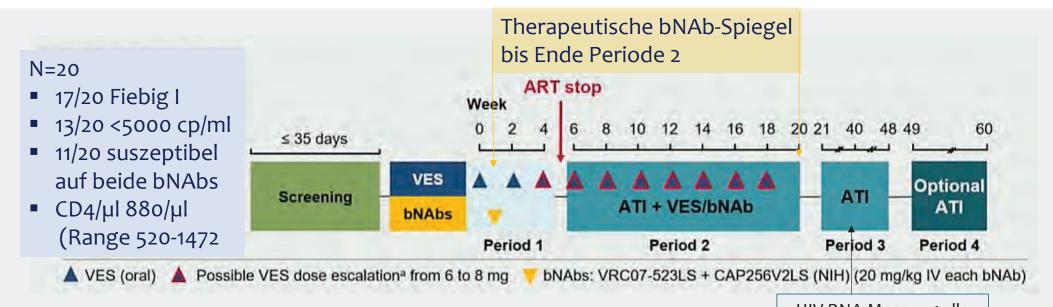


First-in-Africa Cure Study

2 bNAbs plus Vesatolimod (TLR7 Agonist) bei sehr früh behandelten südafrikanischen Frauen mit HIV







ART Restart Kriterien

- 8x >1000 cp/ml (ohne 0.3 log Abfall)
- Bestätigte Viruslast >100.000 HIV RNA cp/ml
- <350 CD4/µl</p>

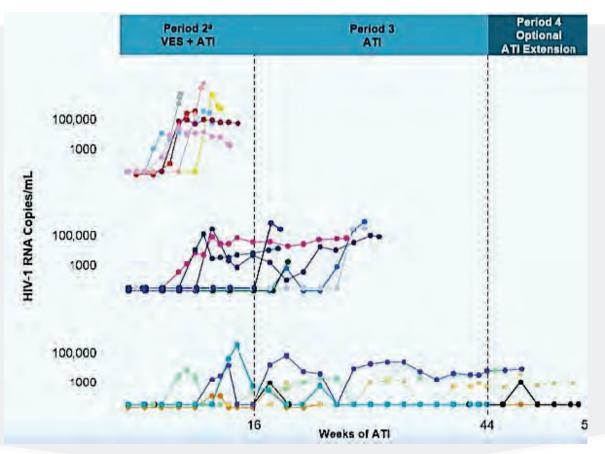
HIV RNA Messung alle 2 Wochen, bei Rebound Kontrolle nach 1 Woche

First-in-Africa Cure Study

2 bNAbs plus Vesatolimod (TLR7 Agonist) bei sehr früh behandelten südafrikanischen Frauen mit HIV







- 12/20 (60%) "typischer" Virus-Rebound
- 6/30 (30%) ohne ART bis W48 (44 Wo. ATI)
- 4/20 (20%) ohne ART bis Studienende (55 Wo. ATI)
- 4/20 (20%) Controllers weiter ohne ART nach Studienende (im Median 1.5 Jahre; Range 1.2-2.4 Jahre)
- 1 Abbruch wg. Zytokin-Release Syndrom (assoziiert mit VES)

ATI, analytical treatment interruption

HIV Remission nach Stammzell-Transplantation: 2 neue Fälle (n=7+2)





Publizierte HIV Remission-Fälle

CCR5d32/d32 Spender:

City of Hope Patient, New York Patient, Düsseldorf Patient, London Patient, Berlin Patient

CCR5WT/d32 Spender: 2nd Berlin

Patient

CCR5WT/WT Spender: Geneva

Patient

Publizierte Rebound-Fälle

Meist CCR5WT/WT Spender

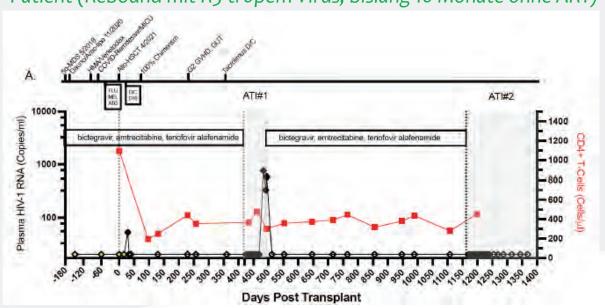
Mögliche Kofaktoren:

CCR5d32/d32 Spender, Konditionierung, Graft-versus-Host-Disease, Einsatz von JAK-Inhibitoren, T-Zell-Donor-Chimerismus

HIV Remission: 2 neue Fälle nach Stammzell-Transplantation

CCR5d32/d32 Spender:

- (1) Sibling Donor: Oslo Patient (24 Monate ohne ART)
- (1) Sustained HIV Remission despite transient rebound riremia: Chicago Patient (Rebound mit R5-tropem Virus; bislang 10 Monate ohne ART)



Rubinstein P et al CROI 2025, 531 Trøseid M et al CROI 2025, 532

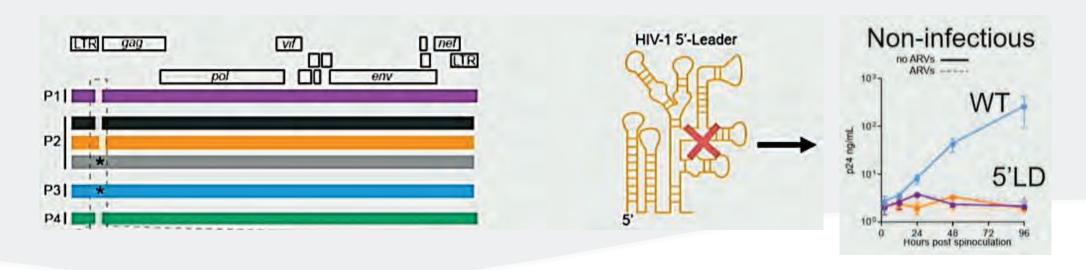
Non-suppressive Virämie unter ART

5'-Leader-Defekte – verantwortlich für >80 % der persistierenden Virämie





- N=33 PWH mit intermittierender/persistierender Plasma-Virämie (20-1500 cp/mL)
- Single genome sequencing (U5-gag und PRO/RT (P6-RT)-Regionen): RAMs, 5'L-Defekte (Mutationen, Deletionen), Klonalität
- Einfluss von 5'L-Defekten auf die Virusinfektiosität (gezielte Mutagenese von pNL4-3)



Box JR et al CROI 2025, 100

Non-suppressive Virämie unter ART

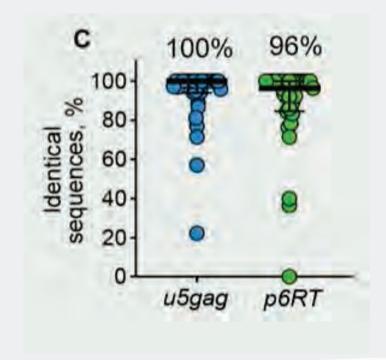
5'-Leader-Defekte – verantwortlich für >80 % der persistierenden Virämie





Ergebnisse

- Keine RAMs
- Mutationen im 5'-Leader Bereich in 94% der HIV-1-Proviren
 - → Effizienz des RNA-Spleißens ↓
 - → Produktion nicht-infektiöser Viruspartikel
 - → In vitro keine Virusreplikation
- Virusexpression durch klonal expandierte T-Zellen: im Mittel 90% identische Sequenzen (1-3 Zellklone)
- Plasmaklone gehäuft bei PWH unter langjähriger ART

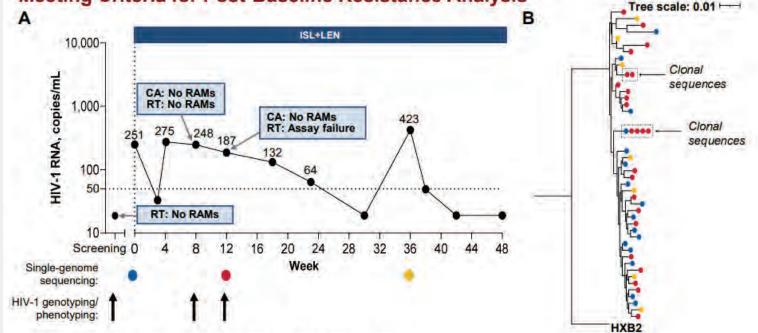


NCTo5052996, Phase 2 Studie Bsp. Virämie unter ISL/LEN QW ohne RAMs









LEN RAMs are L56I, M66I, Q67H/K/N, K70H/N/S/R, N74D/S, A105S/T, T107A/C/N/S.

In Figure 3A, the horizontal dotted line denotes the HIV-1 RNA 50 copies/mL limit which defined virologic rebound in this study. Figure 3B shows the phylogenetic tree of plasma HIV-1 RNA single genome sequences, rooted to HXB2 consensus sequence. In Figure 3B, clonal sequences are indicated with dashed line boxes. CA, capsid; ISL, islatravir; LEN, lenacapavir; RAM, resistance-associated mutation; RT, reverse transcriptase.

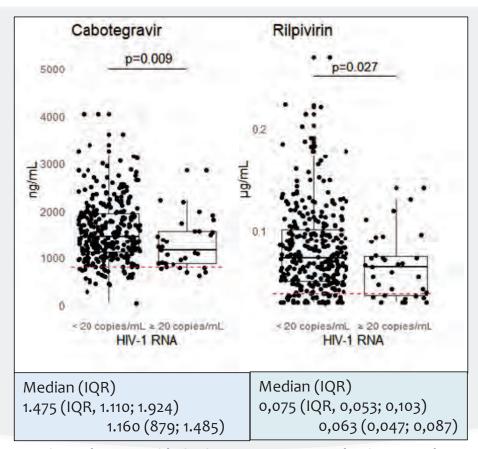
- Keine vorbestehenden NRTI- oder NNRTI-RAMs
- Ausreichende ISL- und LEN-Plasmaspiegel
- Single-Genome Analyse longitudinaler Plasmasequenzen: 15% (7/47) identische HIV-1-RNA-Sequenzen
- → Hinweis auf klonale T-Zell-Expansion als Ursache der Low Level Virämie

Long-acting CAB+RPV

Trough-Konzentrationen von RPV und CAB und Low Level Virämie







619 Spiegelmessungen bei 186 PWH im Verlauf (ab Injektion 2)

САВ	≥20 cp/mL
<800 ng/ml	18,2%
≥800 ng/ml	9,8%

RPV	≥20 cp/mL
<38 ng/ml	18,8%
≥38 ng/ml	9,5%

Mehr Details:

→ HIV-GRADE Meeting, Sa 21.3.2024, DÖAK, Wien

P-values refer to a modified Wilcoxon test to account for clustering of data.

Noe S et al CROI 2025, 654

ACTG-Kohortenstudie A5381

Rolle von Nukleokapsid (NC)-Mutationen bei virologischem Versagen unter TDF/3TC/DTG





- ART-naive und vorbehandelte PWH (>10 Jahre) mit >1000 HIV RNA cp/ml vor TDF/3TC/DTG
- Gepaarte Baseline (BL)- und VF-Proben von 57 PWH mit bestätigtem VF
- Full-Genome Sequencing (Illumina MiSeq; verwendeter Cut-off: 20%)
- Site-directed NC- und Integrase (IN)-Mutanten → Phänotypisierung (DTG-Empfindlichkeit)

- → Neuselektion von
 NC-Mutationen bei
 10 von 57 (17 %)
- → 2/10 (#1 und #2) NCund INSTI-Mutationen bei VF

	Nucleocapsid	% Frequency	Integrase	% Frequency	
Participant	Drug Resistance Mutation*	VF**	Drug Resistance Mutation*	Entry	VF
1	A30T, M46I	57, 69	H51Y	<5	9
2	<u>N271</u>	77	R263K, M50I	<5	100, 100
3	N8H	21	E157Q	100	100
4	K11_V13delinsI, K41N	21, 85	no	-	-
5	N8_R10del, K20R, Q45R	30, 27, 29	M50I	91	81
6	V13I	81	no	-	-
7	R7_N8insGQ, N8_Q9delinsL	24,28	no	-	-
8	V13I, K39R, M46I	32, 100, 90	M50I	10	21
9	K34R	23	M50I	14	36
10	K41R	92	M50I	99	96

*Underline denotes in vitro selected mutations in NC and bold denotes major drug resistance mutations in IN

^{**}NC mutations were not detected (≥20%) at study entry

ACTG-Kohortenstudie A5381

Rolle von Nukleokapsid (NC)-Mutationen bei virologischem Versagen unter TDF/3TC/DTG





Labor-generierte Klone mit NC-N27I bzw. IN-M50I/R263K:

- 1.8- bzw. 2.4-fache DTG-Resistenz
- Triple-Mutante: **5.8-fache** DTG-Resistenz
- Andere NC-Mutationen (3-5-fache Resistenz)*
- NC-Mutationen → beschleunigte Kinetik der Integration (Zeitfenster für die Bindung von INSTIs↓)*
- → Neuselektion von
 NC-Mutationen bei
 10 von 57 (17 %)
- → 2/10 (#1 und #2) NCund INSTI-Mutationen bei VF

	Nucleocapsid	% Frequency	Integrase	% Frequency	
Participant	Drug Resistance Mutation*	VF**	Drug Resistance Mutation*	Entry	VF
1	A30T, M46I	57, 69	H51Y	<5	9
2	<u>N271</u>	77	R263K, M50I	<5	100, 100
3	N8H	21	E157Q	100	100
4	K11_V13delinsI, K41N	21, 85	no	-	-
5	N8_R10del, K20R, Q45R	30, 27, 29	M50I	91	81
6	V13I	81	no	-	-
7	R7_N8insGQ, N8_Q9delinsL	24,28	no	-	-
8	V13I, K39R, M46I	32, 100, 90	M50I	10	21
9	K34R	23	M50I	14	36
10	K41R	92	M50I	99	96

*Underline denotes in vitro selected mutations in NC and bold denotes major drug resistance mutations in IN

Penrose KJ et al CROI 2025, 156

*Hikichi1 et al CROI 2025, 155

^{**}NC mutations were not detected (≥20%) at study entry

Real-World Data

Ansprechen auf DOR-haltige ART trotz historischer Resistenzen

Einschluss

- PWH unter suppressiver ART (HIV-1-RNA ≤50 cp/ml) mit Switch auf eine DORhaltige ART (2019 -2022)
- Historische NNRTI-RAMs in RNA und/oder DNA

Ergebnisse

- \rightarrow 25/102 (25%) mit DOR-RAMs
 - "possible resistance" 9/25 (36%)
 - "major resistance" 16/25 (64%)
- → Kein virologisches Versagen bis Woche 48 bzw. 96 (alle <50 cp/ml, ohne Blips)</p>

ANRS: I= possible resistance R= resistance
Stanford HIVdb: SP Potential Low Level
Resistance; I Low Level Resistance;
I R Intermediate Resistance;
R High Level Resistance

1	PWH	DOR- containing regimen	Past NNRTI-RAMs profiles	Resistance interpretation: ANRS-MIE /Stanford	Time since the last detection of NNRTI- RAMs (years)	Detection of archived NNRTI-RAMs at moment of switch
-	1	DOR/TDF/3TC	E138G; Y181C+H221Y	IJΙ	15.3	ND
	2	DOR+DTG/3TC	V179I+Y181C+G190A+H221Y	I/ IR	0,0	V179I+Y181C+G190A+H221Y
	3	DOR+DTG	Y181C+G190A	I/ I	7,8	ND
	4	DOR+DTG	K103N; K101E+Y181C+G190A	I/ IR	6,7	K103N
>	5	DOR + RAL	L100I+E138A+Y181C+G190A	I/ IR	19,1	ND
-	6	DOR/TDF/3TC	Y181C+H221Y	I/ IR	11,6	ND
	7	DOR/TDF/3TC	Y181C+H221Y	I/ IR	13,5	ND
E	8	DOR+RAL	A98S+K101E+G190A	IJΙ	12,2	A98S
	9	DOR+ DRV/r + MVC	V90I; K101E+Y181C	IJΙ	17,3	ND
E	10	DOR/TDF/3TC	L100I+K103N	R/ IR	18,5	ND
-	11	DOR + ABC/3TC	E138A+ V179I+Y181C+M230L	R/R	8,0	ND
	12	DOR/TDF/3TC	K103N+Y181C+H221Y	R/I	0,0	ND
-	13	DOR+DTG	Y181C; K103N +H221Y+M230L	R/R	16,2	ND
	14	DOR+DTG	L100I+K103N	R/ IR	17,7	ND
-	15	DOR + DTG	Y188L	R/R	0,1	ND
	16	DOR+DTG	L100I+K103N	R/ IR	19,0	K103N
	17	DOR/TDF/3TC	V179D+G190A/S+H221Y	R/I	15,8	ND
	18	DOR + DTG/3TC	A98G+K103N+Y181C	R/ IR	19,9	ND
	19	DOR+ 3TC+ MVC	L100I+K103N	R/ IR	1,8	K103N
-	20	DOR/TDF/3TC	E138K+G190E	R/R	0,0	E138K+G190E
	21	DOR+DTG	K101E±K103N+V179I+Y181C +G190A+H221Y	R/R	4,8	ND
1	22	DOR/TDF/3TC	V106A	R/R	4,4	ND
	23	DOR/TDF/3TC	K103N+Y181C	R/ SP	18,4	ND
E	24	DOR/TDF/3TC	G190E	R/R	0,0	G190E
	25	DOR/TDF/3TC	K103N+Y181C	R/ SP	0,0	K103N+Y181C

Abdi B et al CROI 2025, 734

Virologischer Erfolg unter INSTI trotz INSTI-RAMs im Provirus



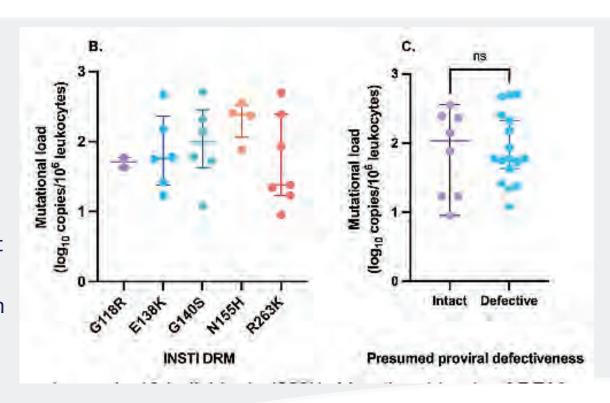


Einschlusskriterien bei proviraler Resistenztestung

- (i) Viruslast < 50 Kopien/ml
- (ii) INSTI-basiertes Regimes
- (iii) Mindestens eine INSTI-RAM

Ergebnisse

- Bei 18/26 PWH (69 %) RAMs assoziiert mit vermutlich defekten Proviren
- N=8 PWH mit historischem virologischem Versagen unter INSTI-basierter ART (4/8 mit vermutlich intakten Proviren)
- Mutationslast der RAMs in defekten und intakten Proviren vergleichbar



DORAVI-O Study

Einsatz von DOR bei HIV-1 Gruppe O?

Hintergrund

 Natürliche Y181C-Mutation bei HIV -1/ Gruppe O (ca. 1%; West Central Africa)

Phänotypisierung 28 klinischer Non-M Isolate (26x Gruppe O, 1xN, 1xP)

- 7/28 (25%) Isolate (6 O, 1 P): Fold-change (FC)
 ≥1000 (Referenz IC50 12 nM)
- 21/28: MW / Median der IC50 133 / 37 nM
- 8/28 (5x Gruppe O): FC 1

Genotypisierung (RT)

- Überwiegend klassifiziert als "intermediäre" DOR-Resistenz (A98G (96%) und Y181C (75%))
- 1 Isolat (HIV-1/O BCF 108; A98G, Y181C, G190A und H221Y): IC 50 >10.000 nM, FC >1000
- → Keine klare Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp

HIV1 group	Strain Identity	Tropism	HIV-1 O subgroup	Y181	IC50 (nM)	MPI (%)
0	RBF130	R5	Н	C	0.204	87.3
0	BCF057	R5	T	Υ	0.619	84.6
0	BCF001	R5	Н	C	1.15	92.9
0	BCF100	R5	Н	C	1.73	68.8
0	BCF006	DM	T	Y	2.67	97.8
0	BCF112	R5	Н	C	3.44	68.1
0	RBF189	R5	Н	C	5.28	94.1
0	BCF178	R5	Н	С	9.18	82.3
0	BCF113	R5	Н	С	25.6	81.8
0	BCF183	R5	Н	С	30.1	78.7
0	BCF002	R5	Н	C	37.4	60.5
0	BCF010	R5	T	Y	62	85.1
0	YBF16	R5	T	Y	64.1	95.7
0	BCF011	R5	T	Y	130	71.7
N	YBF30	R5		Y	147	96.4
0	BCF009	R5	Н	C	225	74.2
0	YBF26	R5	Н	C	232	75.9
0	YBF35	R5	T	Y	302	64.9
0	ANT70	R5	Н	C	416	71.4
0	YBF17	R5	Н	C	498	54.3
0	BCF111	R5	H	С	597	77.9
0	BCF008	R5	Н	С	>1,000	90.4
0	BCF013	R5	H	С	>1,000	61.3
0	YBF18	DM	Н	C	>1,000	66
0	BCF101	R5	Н	С	>1.000	54.2
0	BCF108	R5	Н	С	>10,000	60
Р	RBF168	R5		Y	>10,000	34.4
0	BCF109	R5	Н	С	>10,000	50.5

Derman B et al CROI 2025, 740







Diskussion



SPIELPLAN PREMIEREN MENSCHEN

+++ Mehr Informationen +++

FR 06 JUN

DEPOT

17.00

VOL. 8 • FOR THE VERY LAST TIME!

BRITNEY X FESTIVAL

WHERE IS THE LOVE?!

Ein Theater-, Polit- und Popfestival über Feminismus, Gender, Diversity und Sex

FESTIVAL

TICKETS

WOCHENENDPASS