



DAIG

Die Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

dagnä

Deutsche Arbeitsgemeinschaft
niedergelassener Ärzte in der
Versorgung HIV-Infizierter e.V.

POST-CROI 2022 LIVE-WEBINAR

22. und 23. Februar 2022



DAIG

Die Deutsche Aids-Gesellschaft e.V.

dagnä

Programm

- 19.00 – 19.25 Uhr **Virologie und Grundlagen**
Dr. rer. nat. Nadine Lübke, Düsseldorf
Diskussion
- 19.25 – 19.50 Uhr **ART – klinische Studien und neue Substanzen, PreP**
Dr. med. Daniel Beer, Aachen
Diskussion
- 19.50 – 20.15 Uhr **STD, Begleiterkrankungen und Komplikationen**
Dr. med. Stefan Mauss, Düsseldorf
Diskussion
- 20.15 – 20.40 Uhr **COVID**
Dr. med. Jan Thoden, Freiburg
Diskussion
- 20.40 Uhr **Ende der Veranstaltung**

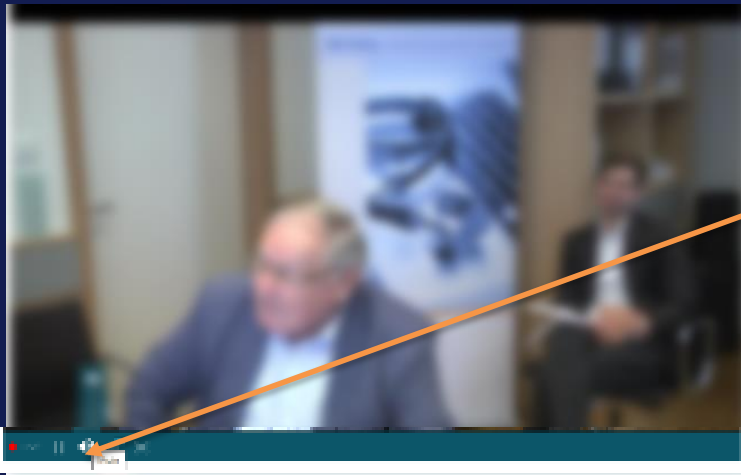


DAIG

Die Deutsche Aids-Gesellschaft e.V.

dagnä

Funktionen & Tipps



Unterhalb des Streamingfensters befindet sich der Chat. Hier können Sie sich mit Ihren Kollegen öffentlich oder privat austauschen und sich an der Diskussion zu den Themen beteiligen oder Fragen stellen!



DAIG

Die Deutsche Aids-Gesellschaft e.V.

dagnä

Wir hoffen, Sie fühlen sich wohl als unser Gast!

Bei Fragen oder Wünschen wenden Sie sich bitte
an den Diaplan Veranstaltungsservice:

02204 – 97 31 01

Wir wünschen Ihnen eine interessante
und abwechslungsreiche Fortbildung!



DAIG

Die Deutsche Aids-Gesellschaft e.V.

dagnä

Zertifizierung

Die Veranstaltung wurde von der
Ärztekammer Hamburg mit 2 CME-Punkten zertifiziert.

Die Teilnahmezertifikate werden Ihnen
in der kommenden Woche von der dagnä per E-Mail zugesendet.
Die CME-Punkte werden automatisch an die Ärztekammer übermittelt.

Bitte verwenden Sie in dieser online-Fortbildung Ihren Vor- und Zunamen und
tragen Sie bitte zwecks Zertifizierung Ihre EFN Nummer ein, damit wir Ihnen Ihr
Zertifikat zukommen lassen können.



DAIG

Die Deutsche Aids-Gesellschaft e.V.

dagnä

Die dagnä/DAIG-Webinar-Reihe wird finanziell unterstützt durch:



GILEAD

€ 12.500,-



JANSSEN

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF JANSSEN-CILGALG

€ 7.500,-



ViiV
Healthcare

€ 5.000,-



MSD

€ 5.000,-



DAIG

Die Deutsche Aids-Gesellschaft e.V.

dagnä

Financial Disclosures

Vortragshonorare und/oder Sponsorengelder von folgenden Firmen wurden erhalten:

- Daniel Beer: AbbVie, GILEAD, Janssen, MSD, ViiV
- Nadine Lübke: GILEAD, MSD, Qiagen, TaKaRa Bio, Theratechnologies, ViiV
- Jan Thoden: AbbVie, GILEAD, Janssen, Pfizer, ucb
- Stefan Mauss: AbbVie, GILEAD, Janssen, MSD, ViiV



DAIG

Die Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

dagnä

Deutsche Arbeitsgemeinschaft
niedergelassener Ärzte in der
Versorgung HIV-Infizierter e.V.

Zoom Meeting



Daniel Beer



Stefan Mauss



J. Tho.



Nadine

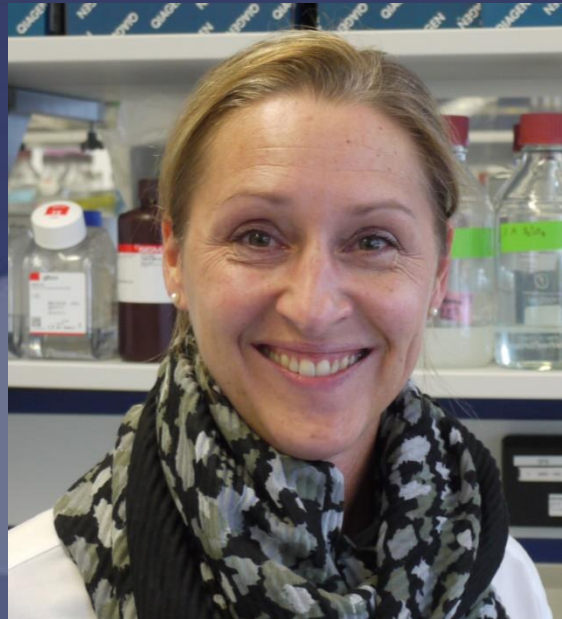


DAIG

Die Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

dagnä

Deutsche Arbeitsgemeinschaft
niedergelassener Ärzte in der
Versorgung HIV-Infizierter e.V.



Virologie und Grundlagen

Nadine Lübke

Spielt Transmitted Drug Resistance noch eine Rolle?

- MeditRes HIV (ART naive PLH diagnostiziert in Frankreich, Griechenland, Italien, Portugal, Spanien)
- 2018-2021
- 2657 Patienten mit Resistenzdaten der Integrase und PRRT

Mutation	n (%)
M184V	23 (0.85)
M184I	5 (0.18)
K65R	1 (0.04)
Any TAM	72 (2.66)

Prevalence of NRTI SDRM

Mutation	n (%)
T66I	1 (0.04)
T66A	1 (0.04)
E138T/K	2 (0.08)
E92Q	1 (0.04)
R263K	1 (0.04)

Prevalence of INSTI SDRM

Drug	n (%)
Raltegravir	62 (2.29)
Elvitegravir	63 (2.33)
Bictegravir	5 (0.18)
Dolutegravir	5 (0.18)

Prevalence of INSTIs CRR

Drug	n (%)
TDF/TAF	24 (0.89)
Abacavir	49 (1.81)
3TC/FTC	31 (1.15)

Prevalence of NRTI CRR

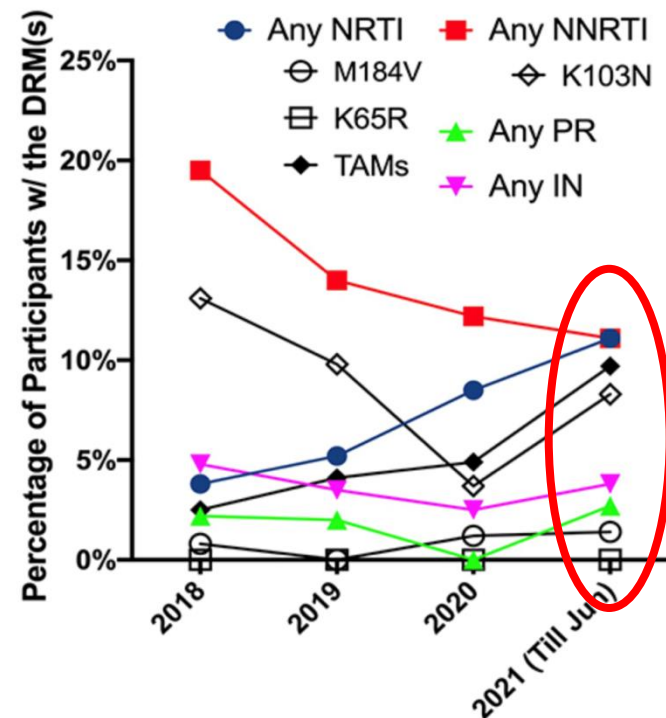
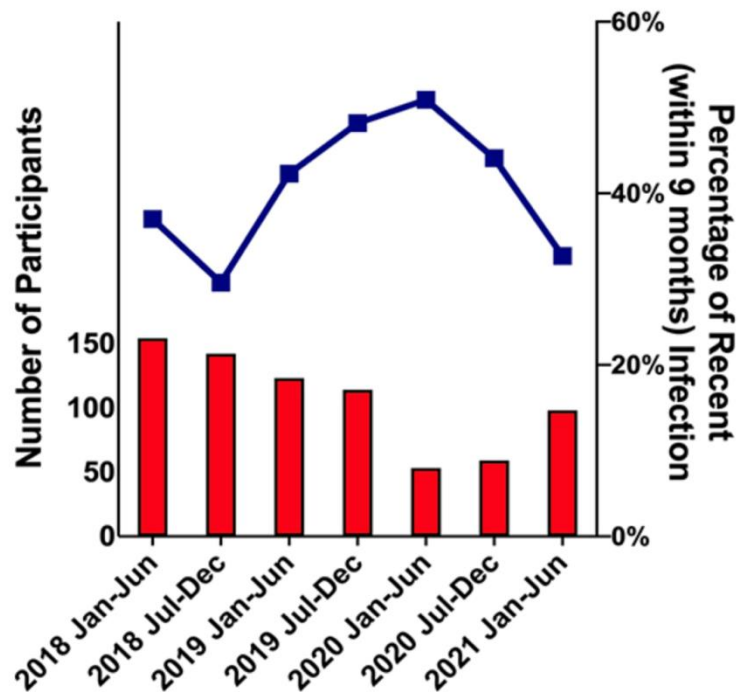
- INSTI SDRMs: 0,23%
- NRTI SDRMs: 3,76%
- INSTI CRR: 2,42%
- NRTI CRR: 1,76%

→ INSTI basierte Regime für First-Line Therapien weiterhin sicher

SDRMs: surveillance DRMs
 CRR: clinically relevant resistance
 (HIVDB Algorithm ≥ 3)

Spielt Transmitted Drug Resistance noch eine Rolle?

- 2018-2021 Neudiagnosen in North Carolina
- 743 Patienten mit Resistenzdaten verschiedener Genregionen



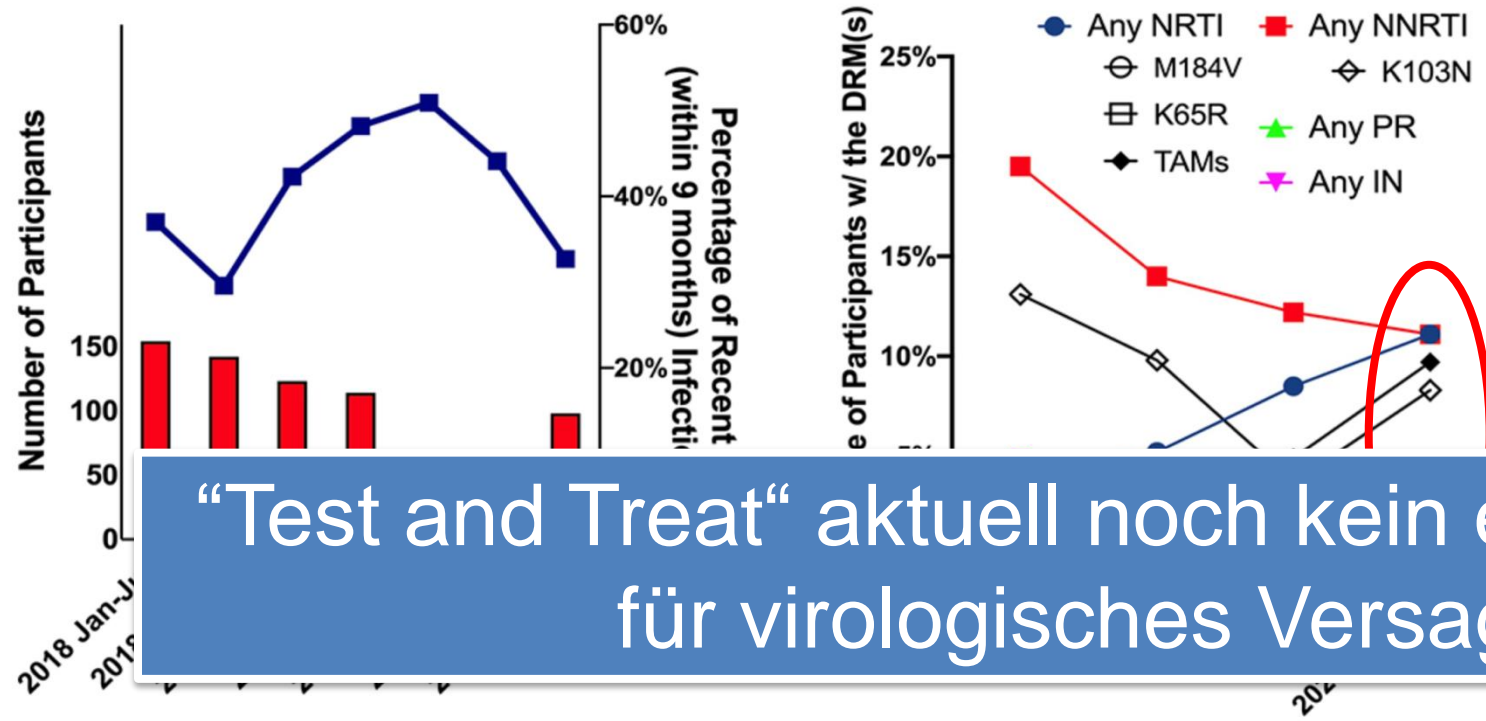
- M184V, K65R und INSTIs DRMs weiter niedrig (<5 %)
- Anstieg TAMs und K103N

→ TDR weiterhin relevant für Therapieentscheidungen

SDRMs: surveillance DRMs
CCR: clinically relevant resistance
(HIVDB Algorithm ≥ 3)

Spielt Transmitted Drug Resistance noch eine Rolle?

- 2018-2021 Neudiagnosen in North Carolina
- 743 Patienten mit Resistenzdaten verschiedener Genregionen



- M184V, K65R und INSTIs DRMs weiter niedrig (<5 %)
- Anstieg TAMs und K103N

→ TDR weiterhin relevant für Therapieentscheidungen

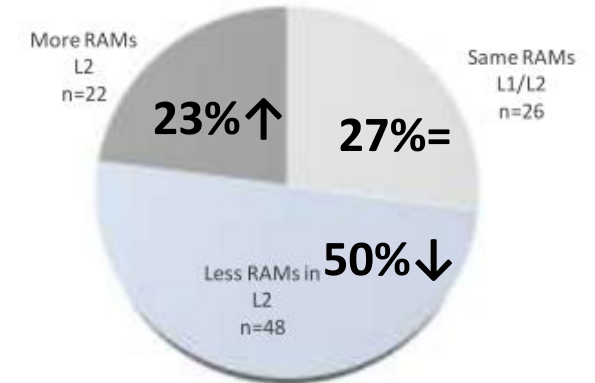
“Test and Treat“ aktuell noch kein erhöhtes Risiko für virologisches Versagen!

(HIVDB Algorithm ≥ 3)

Dynamik des HIV Reservoirs LOWER Studie

- Subanalyse: Evolution von archivierten Resistenz-assoziierten Mutationen (RAMs) in proviraler DNA
 - 96 Patienten mit historischen ≥ 3 Klassenresistenzen
 - Median 10 historische RAMs
 - Provirale Resistenzanalysen 2017 und 2020 ohne ART Wechsel
- Longitudinal hohe intra-individuelle Variabilität
- Therapieentscheidungen nicht ausschließlich durch provirale Resistenzanalyse

Fig. 3a. Change in absolute numbers of RAMs in 2017 (L1) and 2020 (L2)



Follow-Up Analysen der proviralen DNA sinnvoll!

Neues aus der Tanzschule

48-Wochen-Daten der SALSA-Studie

Figure 1. SALSA Phase 3 Study Design

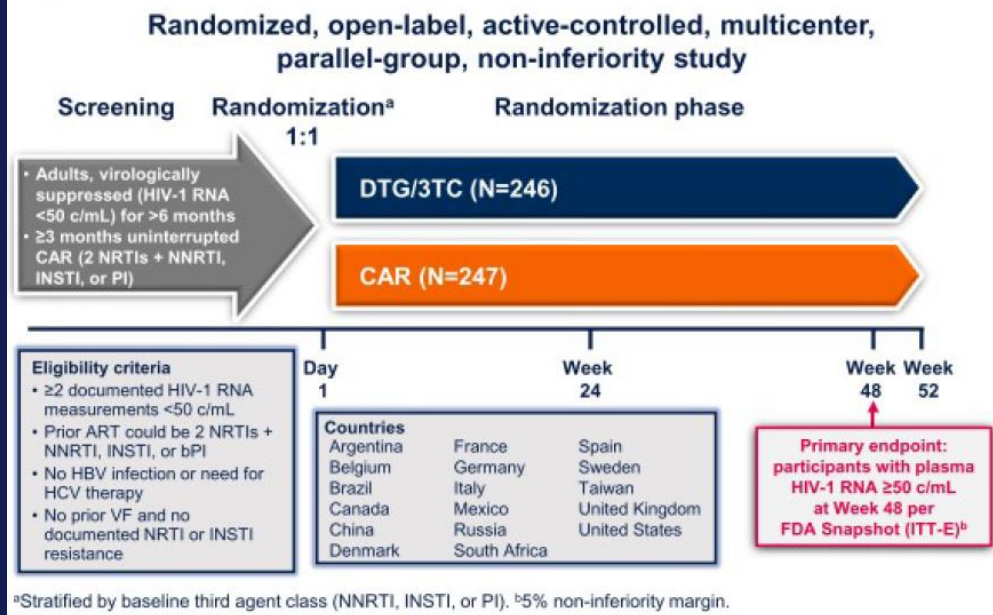


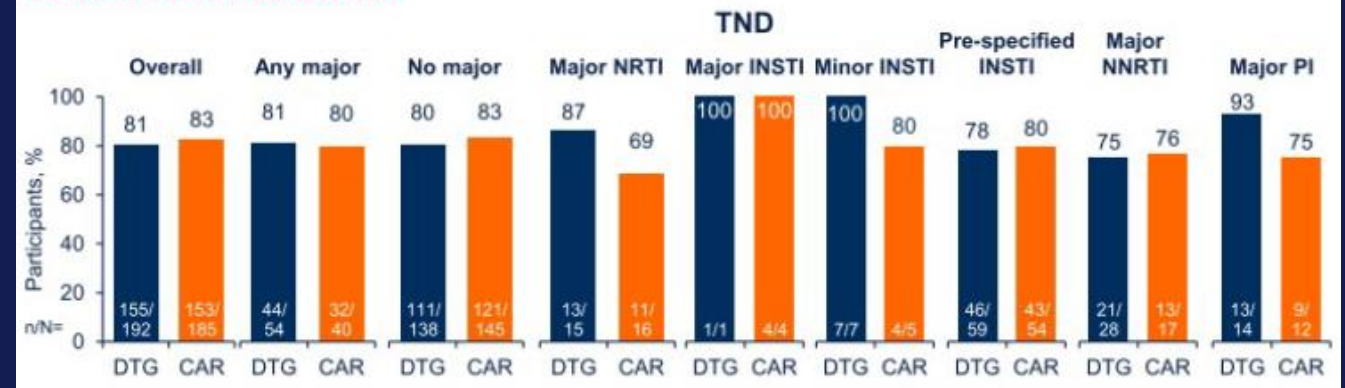
Table. Most Frequent BL IAS Resistance by Class and TND Frequencies for Last On-Treatment VL

Category	DTG/3TC (N=192)		CAR (N=185)		Category	DTG/3TC (N=192)		CAR (N=185)	
	n (%) ^a	TND (%)	n (%)	TND (%)		n (%)	TND (%)	n (%)	TND (%)
NRTI total^b	15 (8%)	13 (87%)	16 (9%)	11 (69%)	INSTI major total^d	1 (<1%)	1 (100%)	4 (2%)	4 (100%)
Any TAM	7 (4%)	6 (86%)	5 (3%)	4 (80%)	Y143H	1 (<1%)	1 (100%)	2 (1%)	2 (100%)
A62V	5 (3%)	4 (80%)	4 (2%)	3 (75%)	Q148R	0	NA	1 (<1%)	1 (100%)
M184V	5 (3%)	4 (80%)	4 (2%)	2 (50%)	Y143C	0	NA	1 (<1%)	1 (100%)
M184I	0	NA	1 (<1%)	1 (100%)	INSTI minor total^d	8 (4%)	8 (100%)	5 (3%)	4 (80%)
NNRTI total^c	28 (15%)	21 (75%)	17 (9%)	13 (76%)	T97A	3 (2%)	3 (100%)	5 (3%)	4 (80%)
PI total^c	14 (7%)	13 (93%)	12 (6%)	9 (75%)	E138K	2 (1%)	2 (100%)	0	NA

Mutations are from Sep/Oct IAS 2019. NA is not applicable.

^aDenominators are those with BL proviral genotype generated. ^bNRTI totals count participants with at least one major NRTI mutation, including in the TAMs subgroup. TAM totals contain at least one TAM mutation. NRTI mutations with overall across arm frequency <1% are not included, except for key M184I. ^cOnly totals are shown for NNRTI and PI IAS major resistance. ^dAll INSTI major and minor mutations >1% are included.

Figure 1. VL <40 c/mL and TND Proportions Were Similar Across Arms by Baseline Class-Based Resistance



Baseline Resistenz:

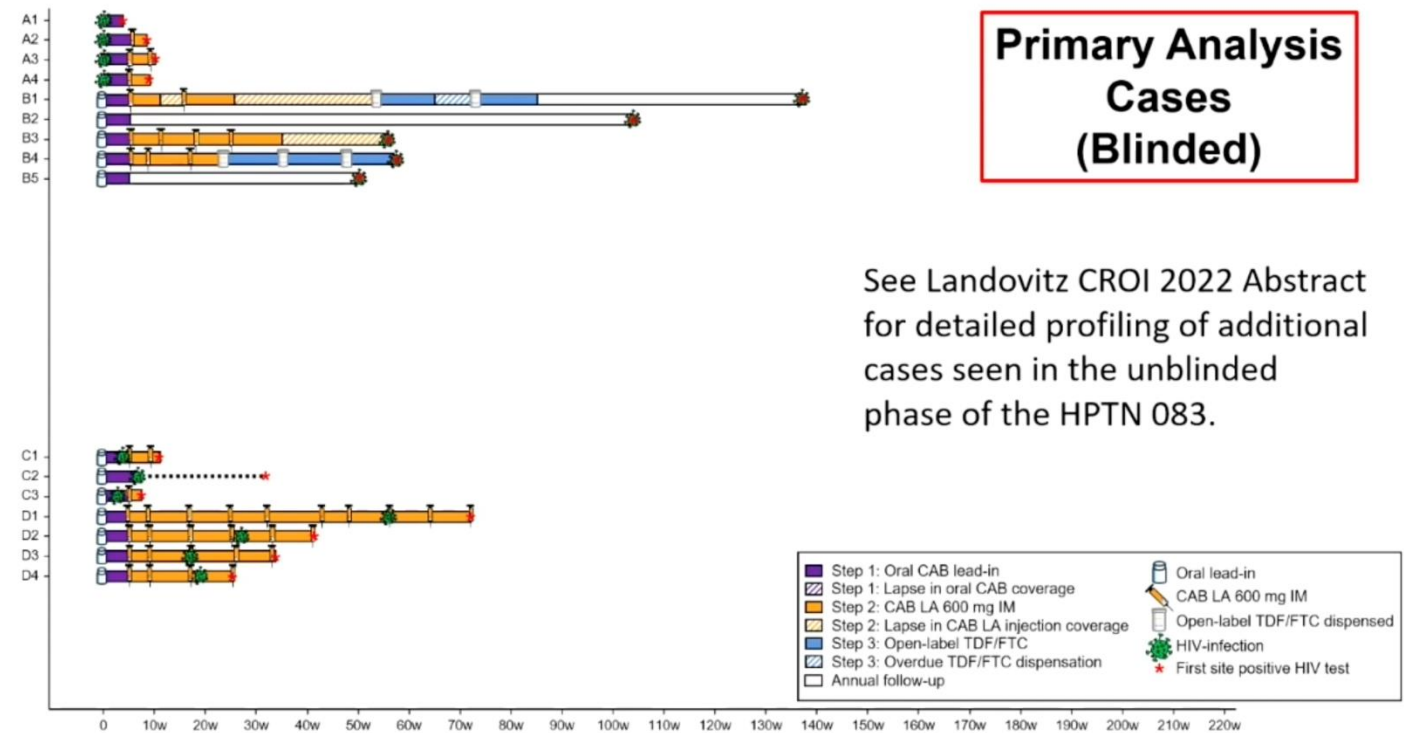
→ kein signifikanter Unterschied zwischen VL <40 und TND

HIV Screening unter PrEP Was ist zu beachten?

Prior testing - HPTN 083 CAB arm

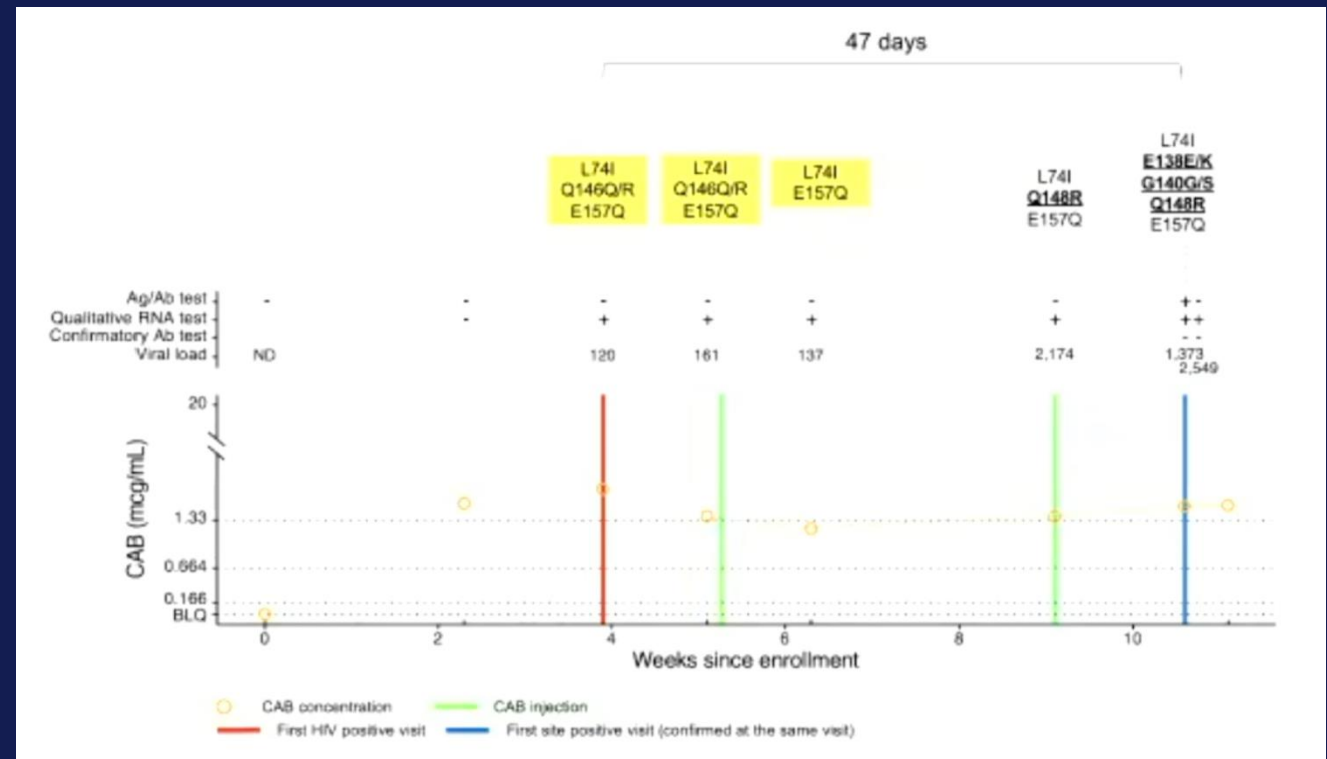
- 16 HIV infections among 2,282 enrolled (4 baseline, 12 incident)
- VL >500 c/mL - GenoSure PRIme assay (Monogram Biosciences)
- 5/16 cases had INSTI resistance (includes 1 baseline case)
- 2 cases had no results (VL <500 at all visits)

083 Cabotegravir Arm Infections



HIV Screening unter PrEP Was ist zu beachten?

- Case C1, Subtyp B
- Long acting CAB:
 - Reduktion der Virusreplikation
 - nur sehr langsamer Anstieg der VL bei Resistenz
 - Verlangsamte Antikörperproduktion
- häufig falsch negative Schnelltests bzw. Ag/Ak Combo-Tests





CAB PrEP – Risiko falsch negatives HIV Screening

- CAB vs. TDF/FTC zur PrEP (HPTN 083, 084)
 - Verzögerter Nachweis einer HIV-Infektion
 - Akkumulation von INSTI Resistenzmutationen
 - Erhöhtes Risiko von HIV Transmissionen

Key Findings

In 5/7 cases, major INSTI RAMs were first detected in samples with low VLs - not just in high VL "breakthrough" samples

Use of a RNA assay for HIV screening would have detected infection before a **major** INSTI RAM was detected (4 cases) or before **additional major** INSTI RAMs accumulated (2 cases)



CAB PrEP – Risiko falsch negatives HIV Screening

- CAB vs. TDF/FTC zur PrEP (HPTN 083, 084)
 - Verzögerter Nachweis einer HIV-Infektion
 - Akkumulation von INSTI Resistenzmutationen
 - Erhöhtes Risiko von HIV Transmissionen

Key Findings

In 5/7 cases, major INSTI RAMs were first detected in samples with low VLs - not just in high VL "breakthrough" samples

Use of a RNA assay for HIV screening would have detected infection before a **major** INSTI RAM was detected (4 cases) or before **additional major** INSTI RAMs accumulated (2 cases)

RNA Analyse zum HIV Screening unter PrEP empfohlen!

HIV Screening

Hat SARS-CoV-2 hier einen Einfluss?

- Einfluss von SARS-CoV-2 Infektionen auf die Reaktivität im HIV Screening Test
- Retrospektive Analyse von 23.278 Krankenakten (Henry Ford Hospital Detroit): März 2020 - August 2021
- 2,6-fach höhere Rate an falsch-positiven HIV Testen in SARS-CoV-2 positiven Patienten

		HIV 4 th generation Test (n=23,278, %)			Overall p-value
		True Positive	False Positive	True Negative	0.005
SARS-CoV-2 PCR Test	Positive	12	16 0,67%	2354	
	Negative	155	54 0,26%	20687	
	Total	167	70	23041	

bNAb Immuntherapie – Wo stehen wir?

- HEATHER trial : 173 MSM unter ART (UK)
- Insgesamt 3138 provirale env Sequenzen (single genome amplification; n=148)
- 46,2% zeigten Resistenzen gegen mindestens einen der beiden untersuchten bNAbs
- Resistenzalgorithmus erforderlich

Participants			
Seroconversion to ART		59 days (range: 3-245 days)	
Env amplification Status (of all participants in cohort)			
Amplified Env		147 (84.9%)	
Clade (% of all participants with amplified Env)			
B clade		106 (72.1%)	
other clades		41 (27.9%)	
Distribution of resistant sequences per participant	Any sequence resistant (% of all participants with amplified Env, n=147)	All sequences resistant (% of all resistant samples)	Mix of WT and resistant sequences (% of all resistant samples)
10-1074	43 (29.2%)	35 (52.2%)	8 (11.9%)
3BNC117	19 (12.9%)	8 (11.9%)	11 (16.4%)
Both	5 (3.4%)	2 (2.9%)	3 (4.4%)

bNAb Immuntherapie – Wo stehen wir?

- HEATHER trial : 173 MSM unter ART (UK)
- Insgesamt 3138 provirale env Sequenzen (single genome amplification; n=148)
- 46,2% zeigten Resistenzen gegen mindestens einen der beiden untersuchten bNAbs
- Resistenzalgorithmus erforderlich

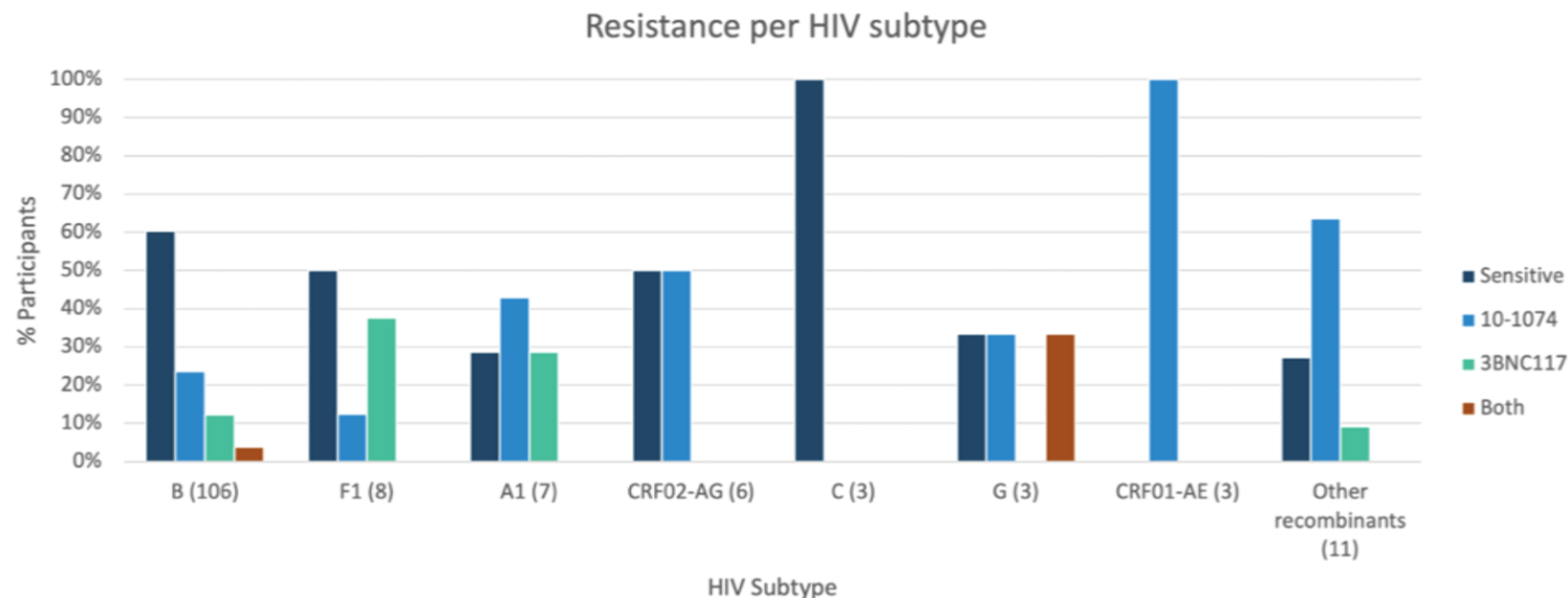


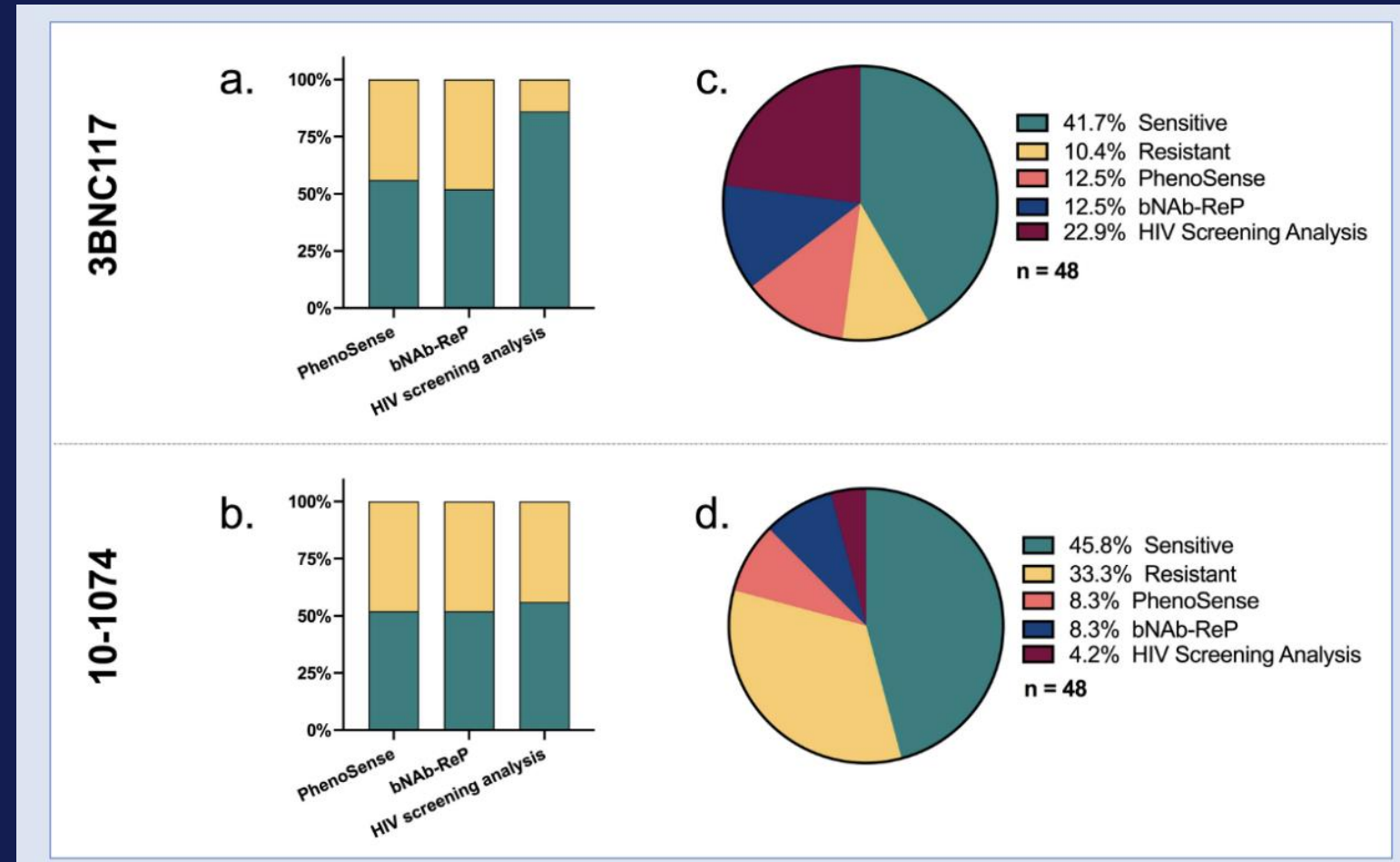
Figure 2: bNAb sensitivity frequency per HIV clade. Numbers of samples available for each clade in brackets.

bNAb Immuntherapie – Wo stehen wir?

Resistenzvorhersage

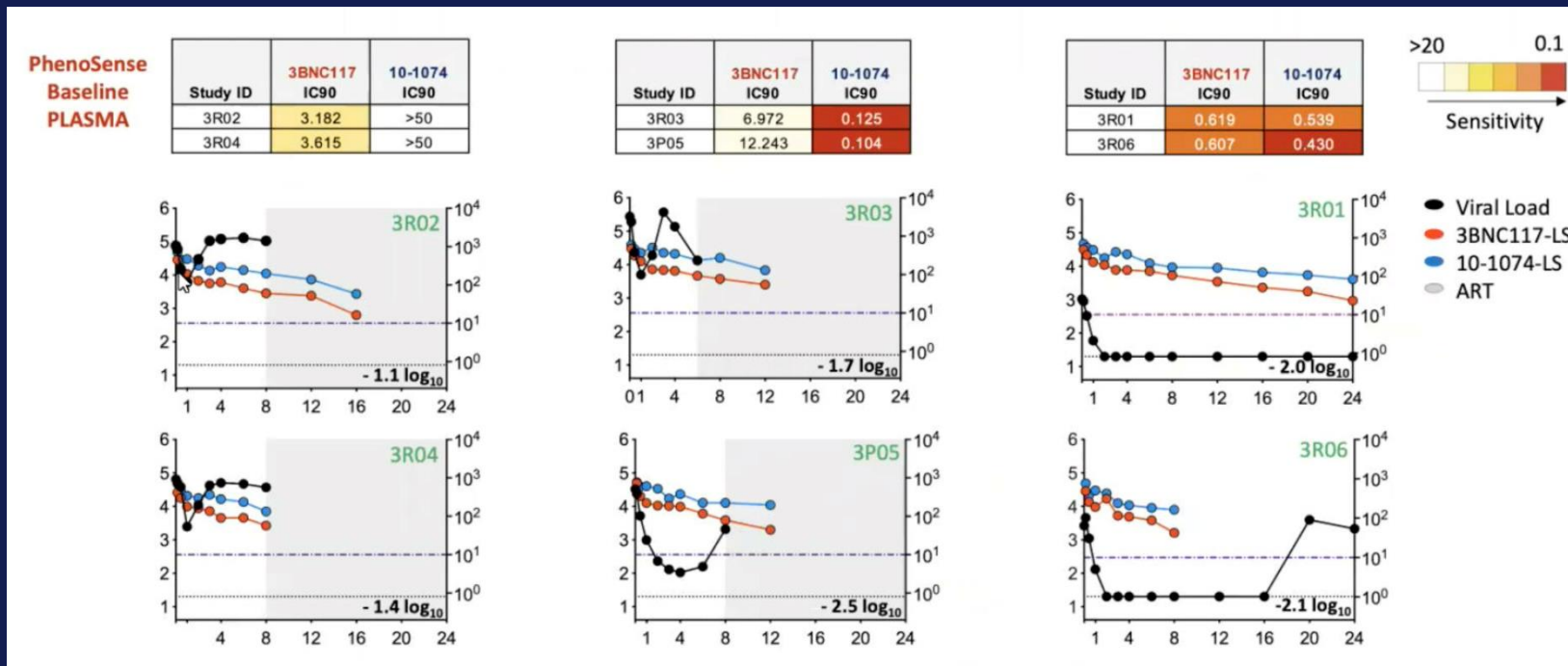
- Vergleich von zwei genotypischen und einer phänotypischen Vorhersagemethoden
- Vorhersage der Empfindlichkeit unterscheidet sich in Abhängigkeit von der Methode
- Positive agreement:
 - 52 % für 3BNC117
 - 79 % für 10-1074

→ Challenge!



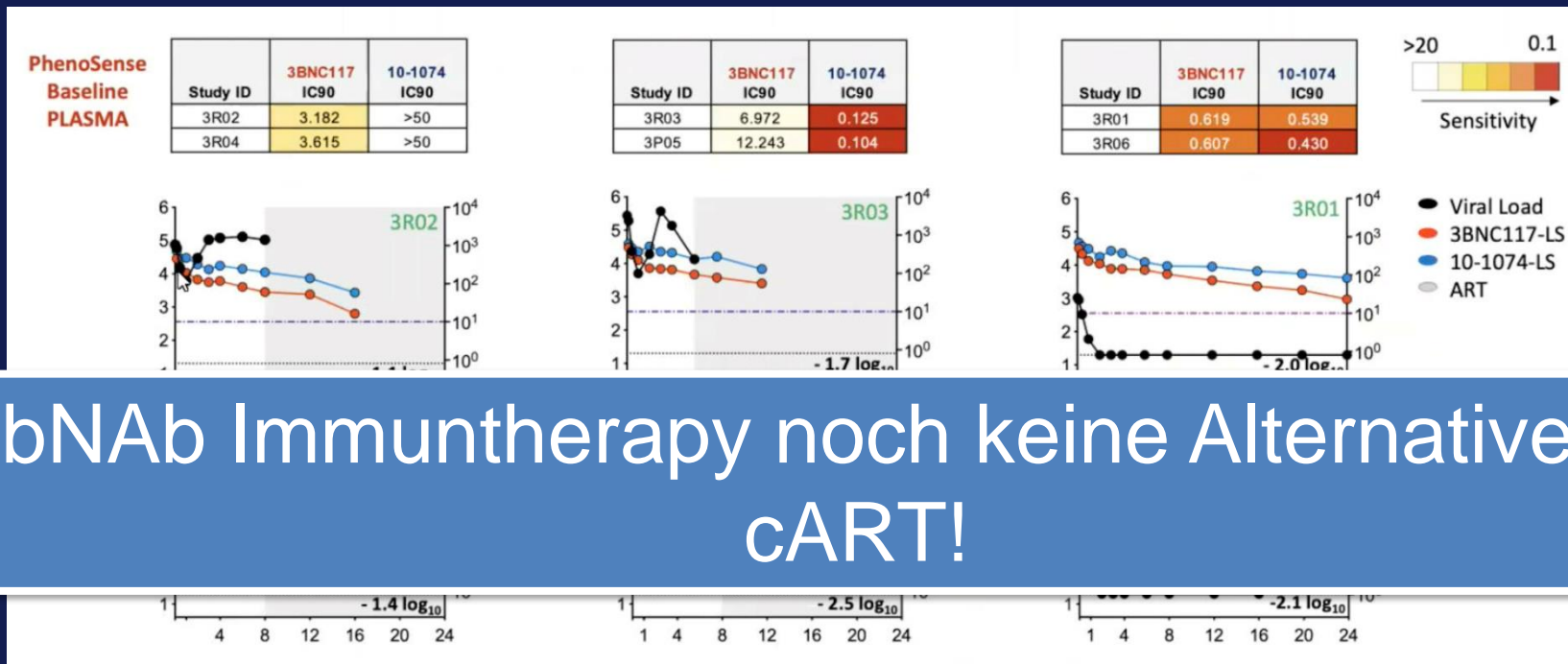
bNAb Immuntherapie – Wo stehen wir?

- Rockefeller University: long-acting (LS) 3BNC117 (CD4bs) und 10-1074 (V3) in HIV-1 infizierten ohne ART
- n=6 → alle Patienten zeigten nach bNAb Gabe eine VL Abfall
- 2/6 erreichten eine komplette Suppression der HIV VL → abhängig von baseline Resistenz



bNAb Immuntherapie – Wo stehen wir?

- Rockefeller University: long-acting (LS) 3BNC117 (CD4bs) und 10-1074 (V3) in HIV-1 infizierten ohne ART
- n=6 → alle Patienten zeigten nach bNAb Gabe eine VL Abfall
- 2/6 erreichten eine komplette Suppression der HIV VL → abhängig von baseline Resistenz

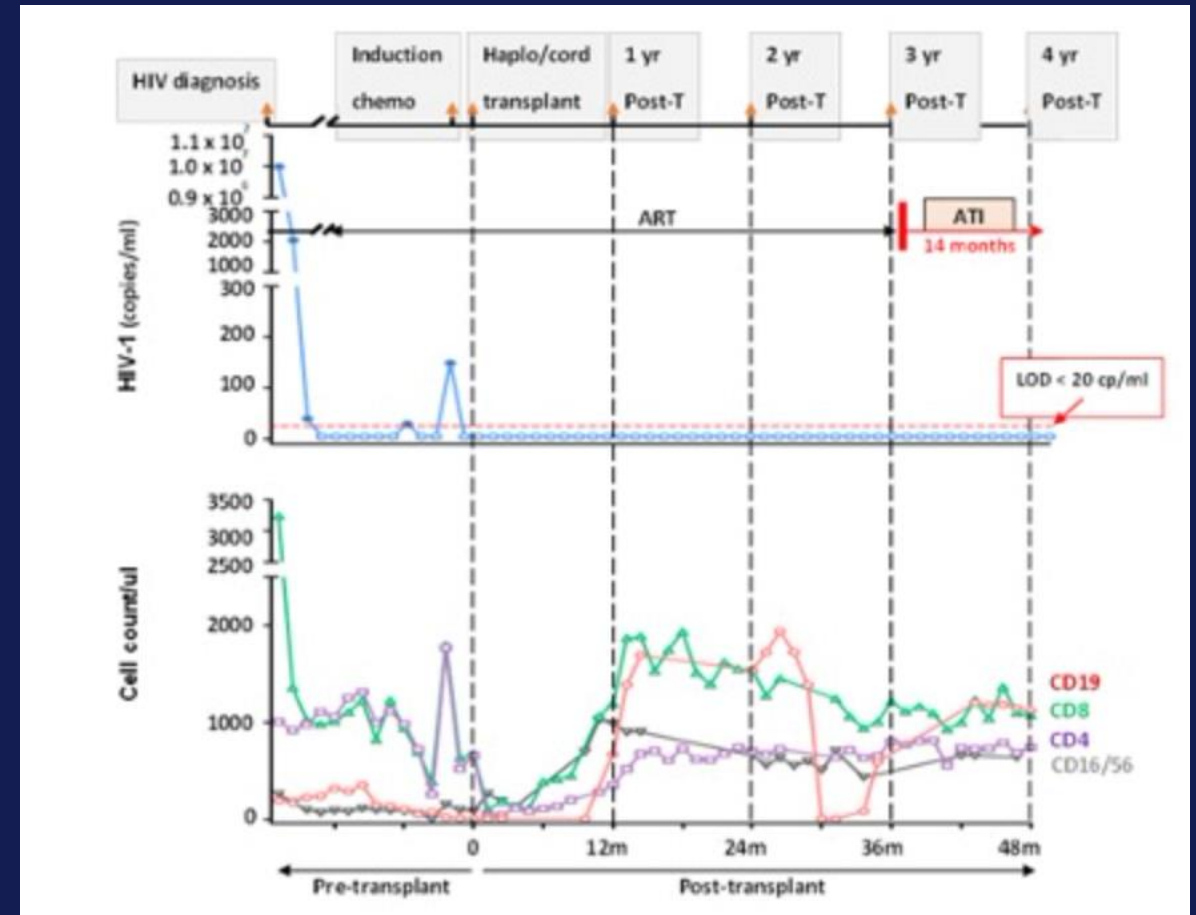


bNAb Immuntherapie noch keine Alternative zur cART!



Cure – 4. Fall einer HIV-1 Remission Heilung durch Nabelschnurblut

- 59 jährige Frau
 - 2013: HIV ED 2013
 - 2017: High-risk AML unter ART
 - 2017: CCR5 Δ 32/ Δ 32 haplo-cord SCT
 - D100 post SCT: AML Remission mit 100% CCR5 Δ 32/ Δ 32 Chimerismus
 - ATI 37 Monate nach SCT
- seit 14 Monaten kein Nachweis von HIV-1
- Vorteil Nabelschnurblut:
 - Material archiviert und verfügbar für Screening
 - Weniger HLA Matches notwendig (< GVHD)





DAIG

Die Deutsche Aids-Gesellschaft e.V.

dagnä

Diskussion



DAIG

Die Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

dagnä

Deutsche Arbeitsgemeinschaft
niedergelassener Ärzte in der
Versorgung HIV-Infizierter e.V.



ART und PrEP

Daniel Beer

Ohne Telomer wird's schwer!

Telomerlänge unter TDF vs. TAF

- CHARTER-Projekt, n = 121 PWH
- Bestimmung der Telomerlänge nach ~12,4 Jahren ART

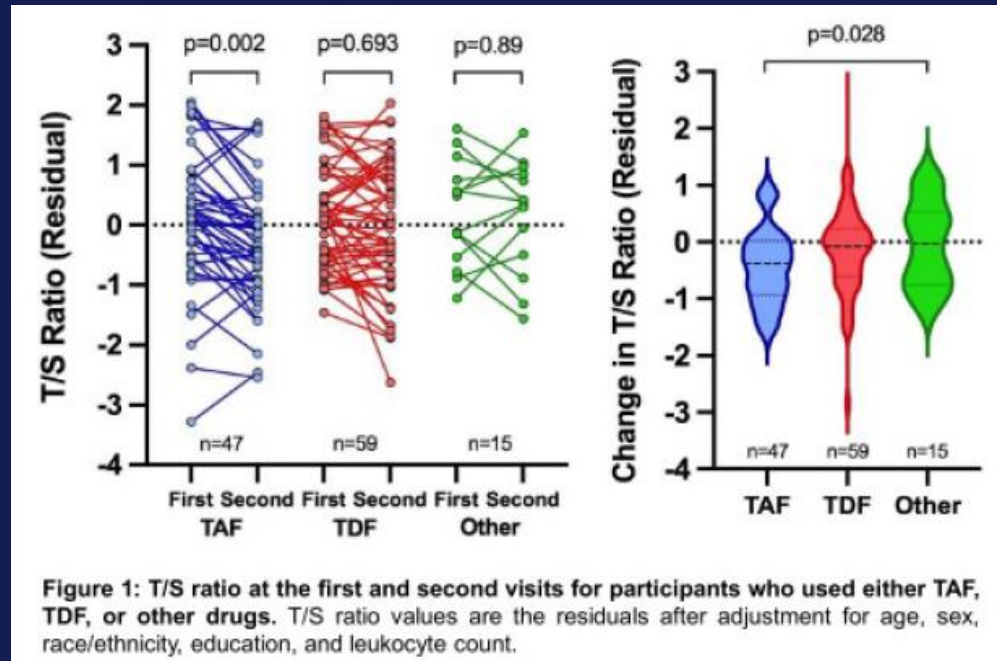


Table 1. Demographic, Disease, and Treatment Characteristics at second visit.
¹Mean(SD), two sample t test, ²Proportion, Fisher's exact test

Characteristic	TAF Group (n=47)	TDF Group (n=59)	p-value
Age (years) ¹	57.2 (7.6)	56.5 (6.6)	0.59
Sex (female) ²	5 (10.6%)	5 (8.5%)	0.75
Ethnicity (Hispanic) ²	4 (8.5%)	4 (6.8%)	1.00
Race (Black) ¹	21 (44.7%)	23 (38.9%)	0.69
Education (years)	12.9 (2.6)	13.2 (2.8)	0.74
Body Mass Index ¹	27.2 (7.8)	23.3 (9.3)	0.02
Leukocyte count (x10 ³ /μL) ¹	6.1 (2.0)	6.4 (2.2)	0.50
Duration of HIV infection (years) ¹	23.9 (6.2)	22.9 (6.2)	0.39
AIDS Diagnosis ²	39 (83.0%)	53 (89.8%)	0.39
Total duration of all ART (months) ¹	200.9 (68.3)	210.3 (60.4)	0.95
Duration of current regimen (months) ¹	11.0 (9.8)	66.8 (54.2)	<0.001
Emtricitabine Use ²	47 (100%)	32 (54.2%)	<0.001
Plasma HIV RNA (≤ 200 cp/mL) ²	41 (87.2%)	55 (93.2%)	0.40
Nadir CD4+ T-Cell Count (/μL) ¹	122.0 (120.0)	101.2 (112.8)	0.36
CD4+ T-Cell Count (/μL) ¹	548.0 (320.8)	635.8 (305.8)	0.16
CD4/CD8 Ratio ¹	0.86 (0.58)	0.82 (0.44)	0.76

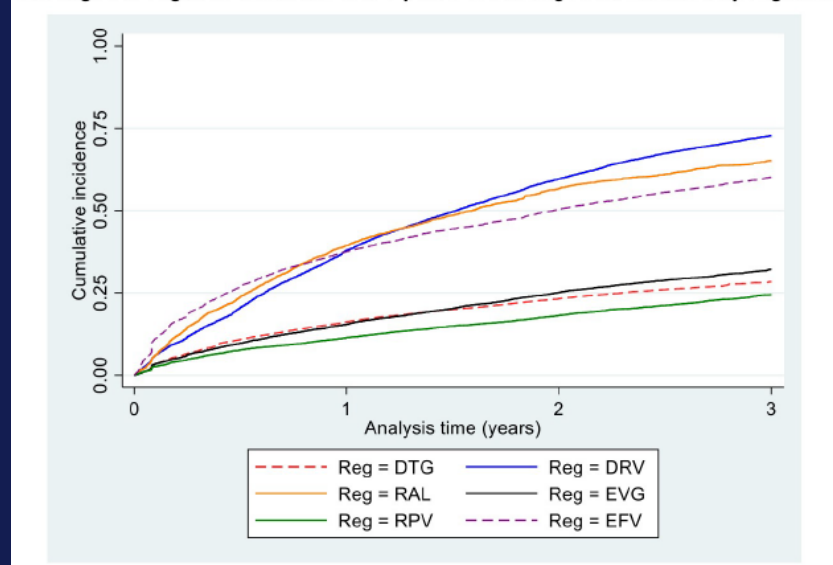
- mehr Telomerverlust bei Patienten unter TAF vs. TDF
- Limitation: nicht alle Patienten zu Beginn auch auf TAF

Man weiß nicht, was soll es bedeuten...

Kohortendaten zu Switch und Mortalität unter ART aus Nordamerika und Europa

- Metanalyse von 20 HIV-Kohortenstudien (ART-CC und UK Collaborative HIV Cohort)
- n = 50.722 ART-naive, 21% weiblich, ART- Start 2013-2018
- 1.081 Todesfälle (2,1%) bei 151.651 PY Follow-up

FIGURE: Kaplan-Meier estimates of the cumulative incidence of switching from starting ART regimen within the first 3 years of starting ART, stratified by regimen



→ trotz Adjustierung: Hinweise für erhöhte Mortalität unter RAL
→ Confounder ?

TABLE: Hazard ratios (95% CIs) for mortality for each 3rd drug comparison, using multiple imputation to account for missing data.

Analysis	Mortality	Virologic failure
RPV vs DTG	0.78 (0.55-1.10)	1.31 (1.16-1.48)
DRV vs DTG	0.98 (0.77-1.25)	1.50 (1.35-1.66)
RAL vs DTG	1.49 (1.15-1.94)	1.60 (1.41-1.81)
EVG vs DTG	0.79 (0.60-1.05)	1.39 (1.23-1.56)
EFV vs DTG	0.75 (0.53-1.07)	1.56 (1.38-1.75)
RPV vs EVG	0.93 (0.68-1.28)	0.94 (0.85-1.05)
DRV vs EVG	1.17 (0.92-1.50)	1.08 (0.99-1.19)
RAL vs EVG	1.86 (1.43-2.42)	1.15 (1.02-1.30)
EFV vs EVG	0.87 (0.64-1.18)	1.12 (1.01-1.25)
DRV vs RPV	1.19 (0.91-1.57)	1.15 (1.04-1.27)
RAL vs RPV	1.99 (1.49-2.66)	1.22 (1.08-1.38)
EFV vs RPV	0.93 (0.68-1.27)	1.19 (1.07-1.33)
RAL vs DRV	1.62 (1.33-1.98)	1.06 (0.96-1.18)
EFV vs DRV	0.82 (0.63-1.07)	1.04 (0.94-1.14)
RAL vs EFV	2.12 (1.60-2.81)	1.03 (0.91-1.15)

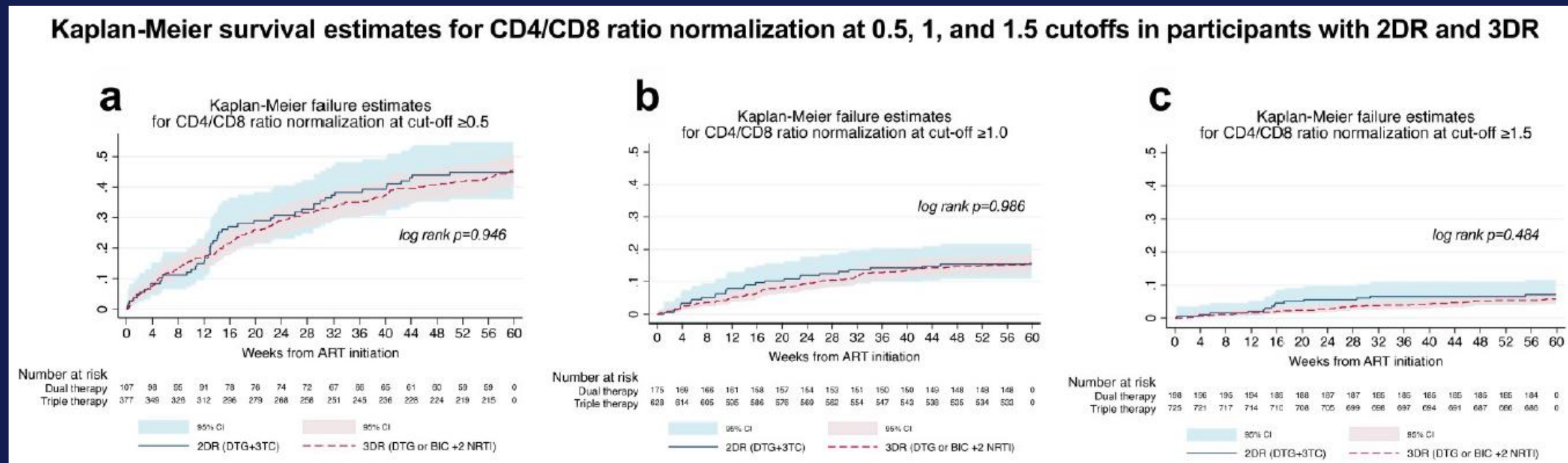
Rilpivirine (RPV), Darunavir (DRV), Raltegravir (RAL), Elvitegravir (EVG), Dolutegravir (DTG), Efavirenz (EFV).

RATIOnell verordnet?

2DR vs. 3DR in First-line – Recovery CD4+/CD8+-Ratio



- Spanische Kohorte (CoRIS), n = 2.214 ART-naive, prospektive gematchte Analyse
- 2DR (DTG+3TC) vs. 3DR (mit BIC oder DTG)
- Medianes Alter 37 Jahre, 88% Männer, CD4/CD8-Ratio median 0,3



→ kein signifikanter Unterschied in Bezug auf CD4/CD8-Ratio zu Woche 48

Es geht auch ohne Nukes!

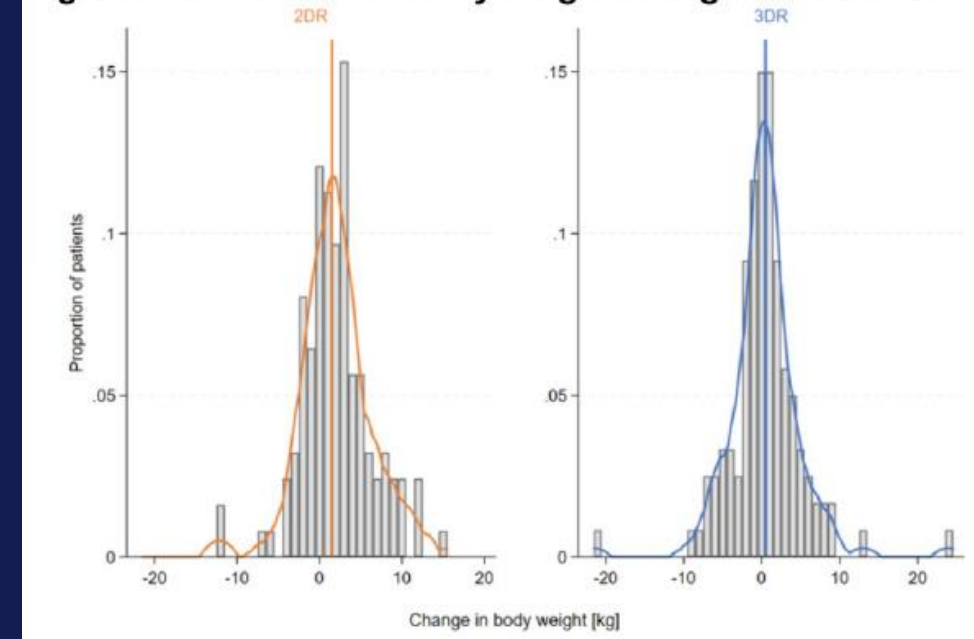
NRTI-freie 2DR-ART – metabolische / renale Vorteile?



- randomisierte, multizentrische Studie (D), open-label, Phase IIIb
- n = 263 PatientInnen mit 2NRTIs+DRV/r, VL <50cpm für mind. 24 Wochen
- Switch auf DTG+DRV/r (2DR) oder weiter 2NRTI+DRV/r (3DR)

	2DR	3DR	p-Wert
MDRD-eGFR [mL/min/1.73m ²]	-7.8 (-17.4 to -0.3)	-0.4 (-8.8 to +5.7)	0.0002
Creatinine-CKD-EPI-eGFR [mL/min/1.73m ²]	-8.0 (-17.0 to -0.6)	-0.7 (-9.4 to +4.5)	0.0002
CKD-EPI Creatinine-Cystatin eGFR [mL/min/1.73m ²]	-6.7 (-14.4 to +5.3)	-2.7 (-10 to +4.3)	0.1572
Cycstatin C [mg/L]	0 (-0.1 to +0.1)	0 (0.0 to +0.1)	

Figure2: Distribution of body weight changes at week 48

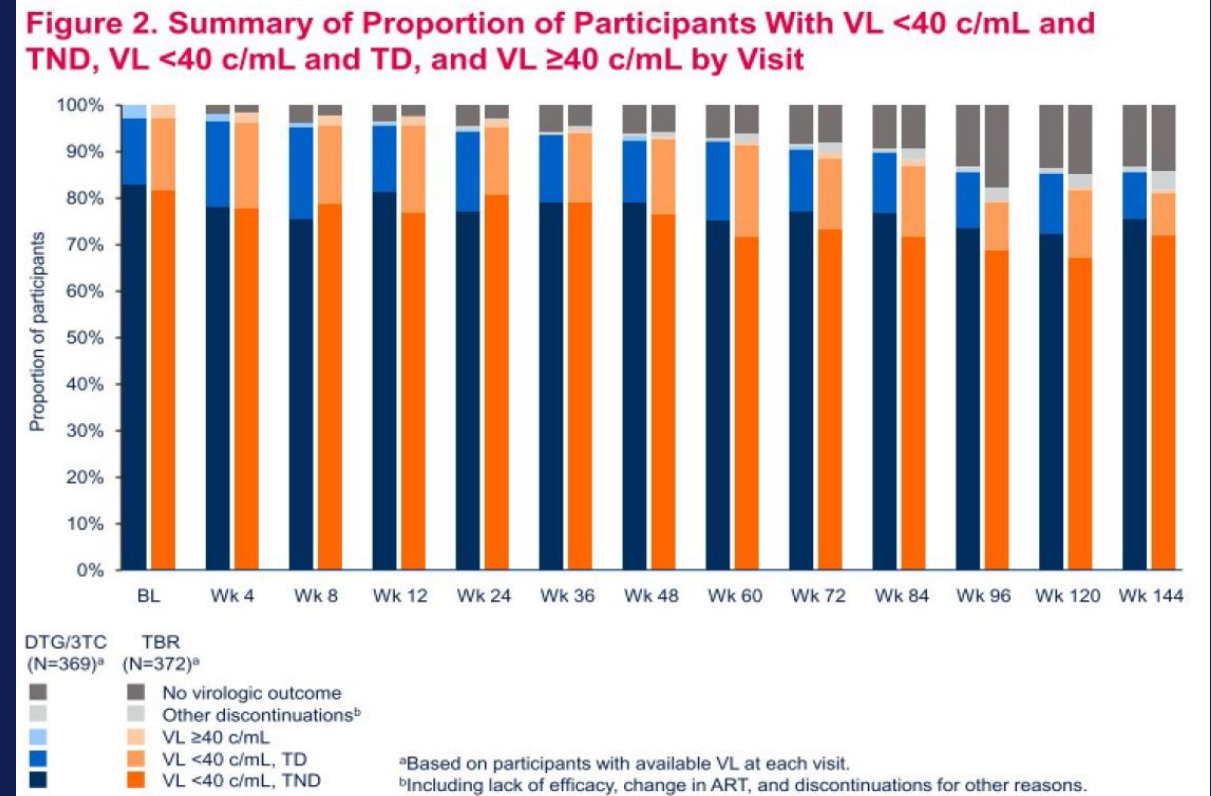
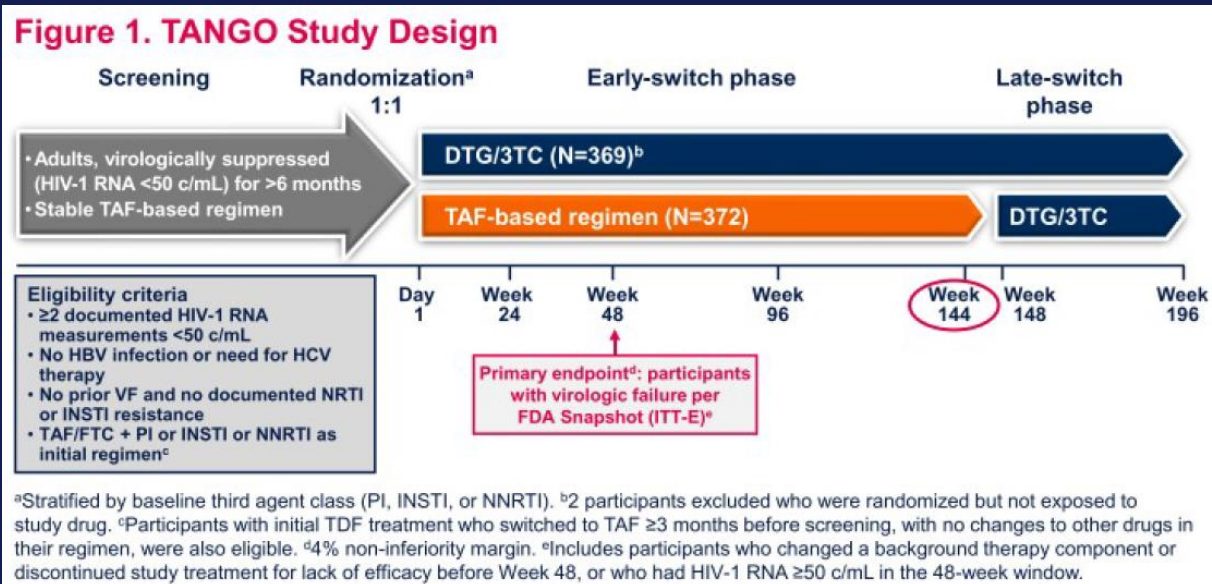


- 2DR ohne Vorteil in Bezug auf Cholesterinstoffwechsel oder renale Endpunkte
- Gewichtszunahme +2,0kg (2DR) vs. 0,2kg (3DR)

Neues aus der Tanzschule

144-Wochen-Daten der TANGO-Studie

Switchstudie, n = 741 PatientInnen mit TAF-haltigem Regime



→ kein sign. Unterschied in Bezug auf TND vs. TD

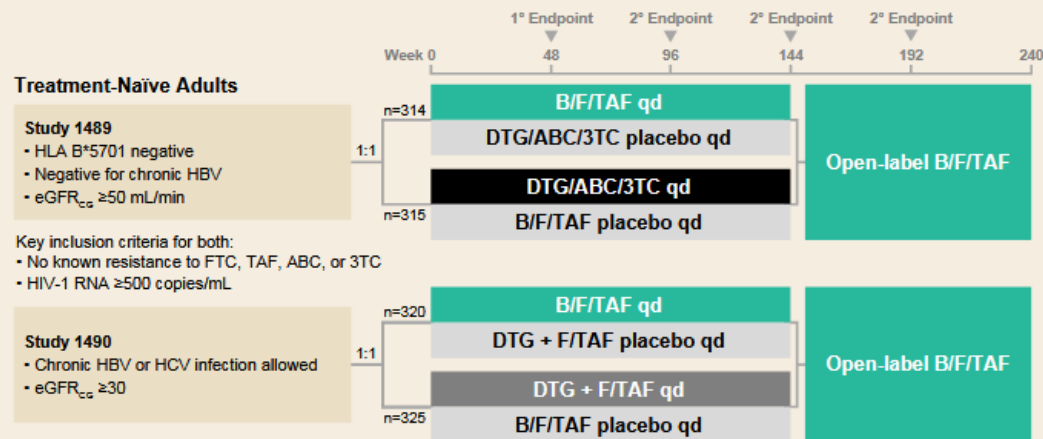
→ Viruslast = meistens blips

(5% (DTG/3TC) vs. 7% (TBR))

Lang... nachbeobachtet

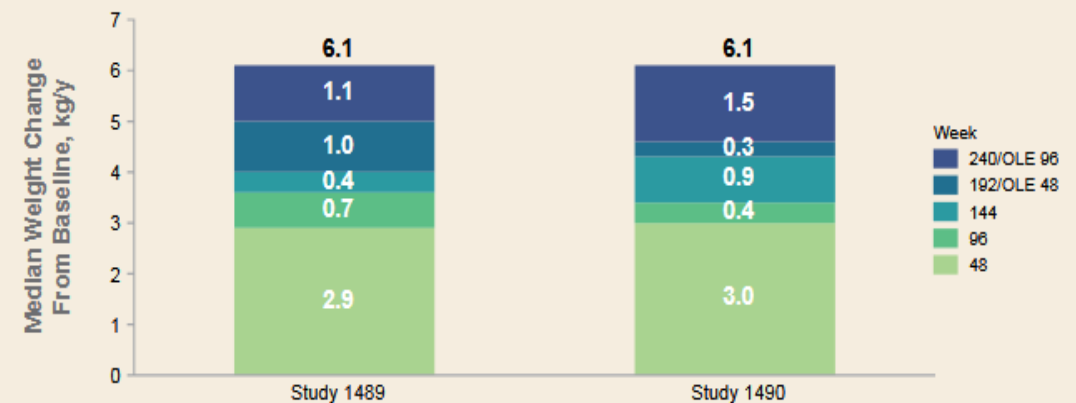
5-Jahres-Daten zu B/F/TAF

Study Designs: Randomized, Double Blind, Active Controlled



3TC, lamivudine; ABC, abacavir; eGFR_{cre}, estimated glomerular filtration rate by Cockcroft-Gault equation; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HLA, human leukocyte antigen.

Weight Changes From Randomized Phase Baseline Through Week 240*



*Includes only participants initially randomized to B/F/TAF.

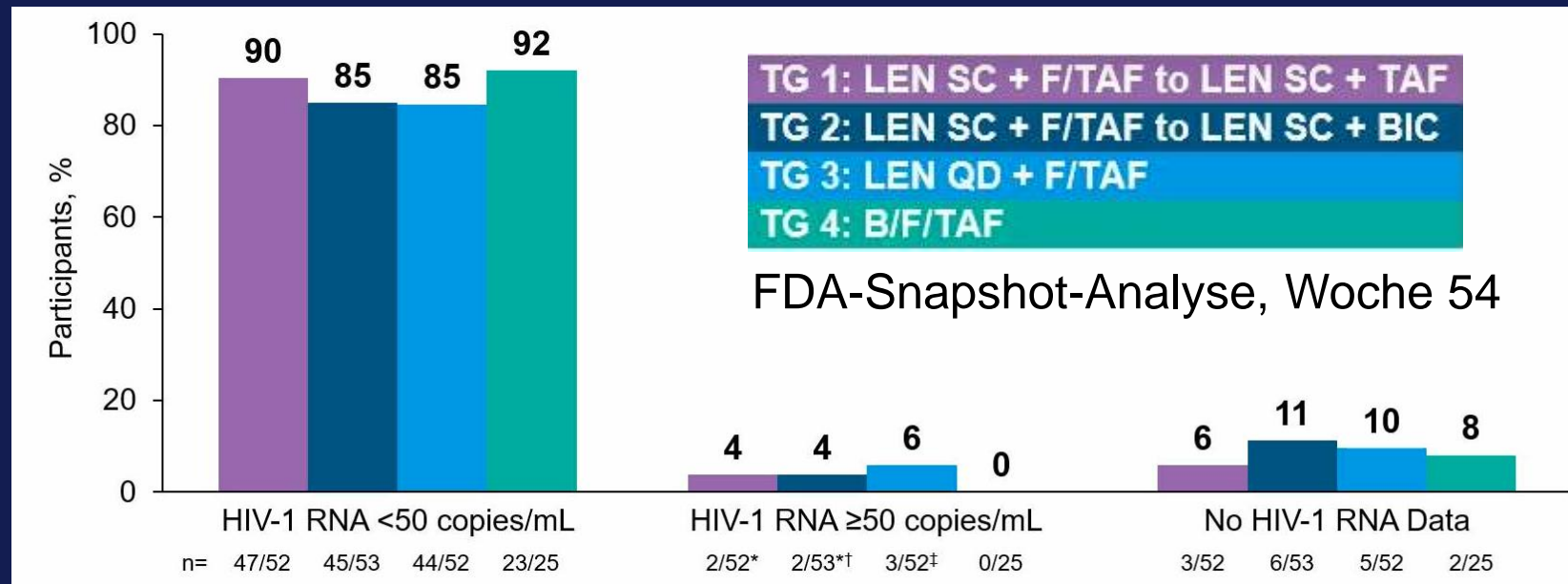
→ gutes virologisches Ansprechen, keine neuen Resistenzen bis zu Woche 240

→ geringer Anstieg des Gesamtcholesterins bei stabiler Cholesterin:HDL-Ratio

→ stabile eGFR und Knochendichte im Verlauf

Lang...wirksam

Neue Daten zu Lenacapavir in der First-line – Woche 54-Daten aus der CALIBRATE-Studie



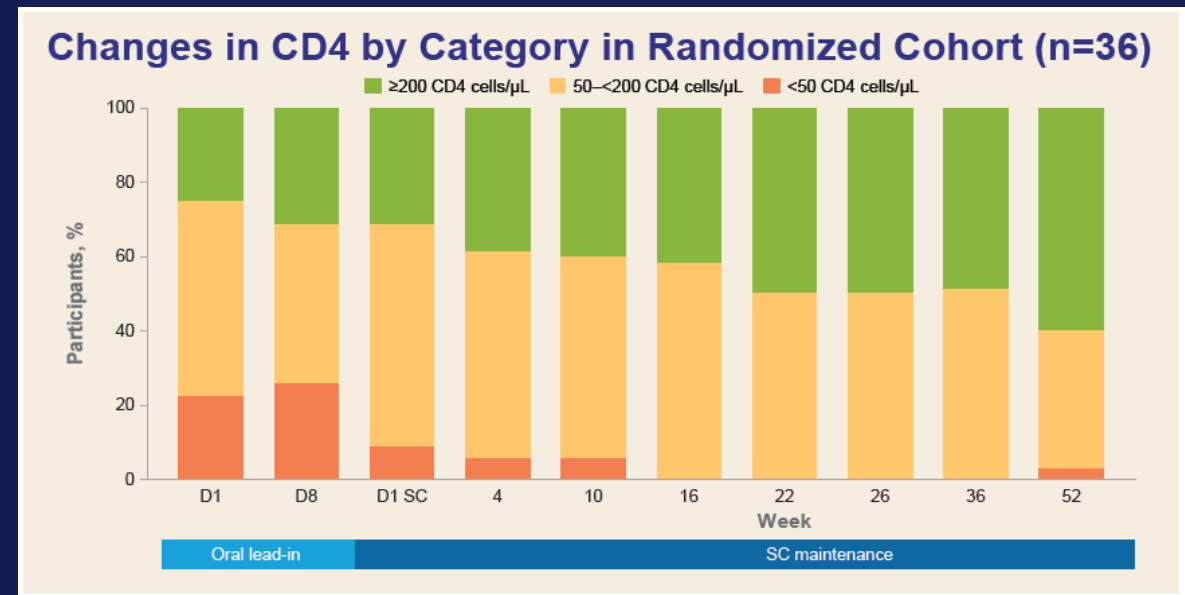
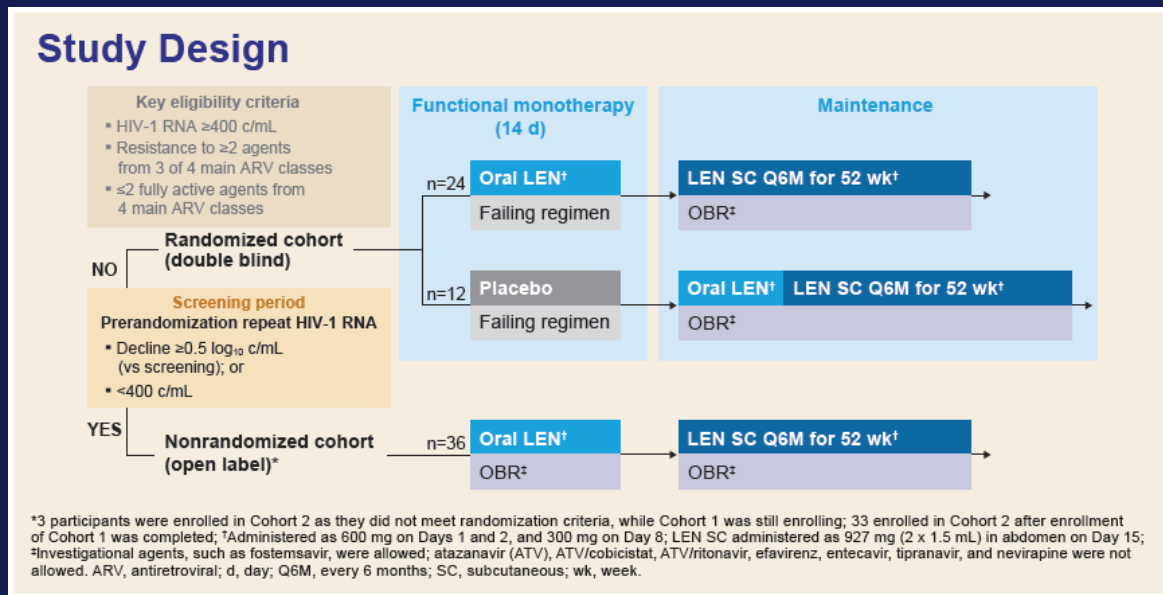
→ schnelles virologisches Ansprechen (VL<50cpm zu Woche 4: ~80%)

→ 2 Resistenzen in TG 2/3 (Q67H+K70R+M184M/I zu Woche 10 bzw. Q67H zu Woche 54)

→ geringe Rate systemischer UAW (Übelkeit/Diarrhoe ~10%)

Mit dem Rücken zur Wand !

Neue Daten zu Lenacapavir bei Heavily Treatment experienced – CAPELLA-Studie Woche 54



- gutes virologisches Ansprechen: VL ≤ 200 cpm: 86%, VL ≤ 50 cpm 83% (rand. Kohorte, n=36)
- gute lokale Verträglichkeit der s.c.-Injektionen (Schwellung/Schmerz/Erythem für wenige Tage)
- kein Hinweis für Kreuzresistenzen zu anderen ARV inkl. anderer Entry-Inhibitoren \$



DAIG

Die Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

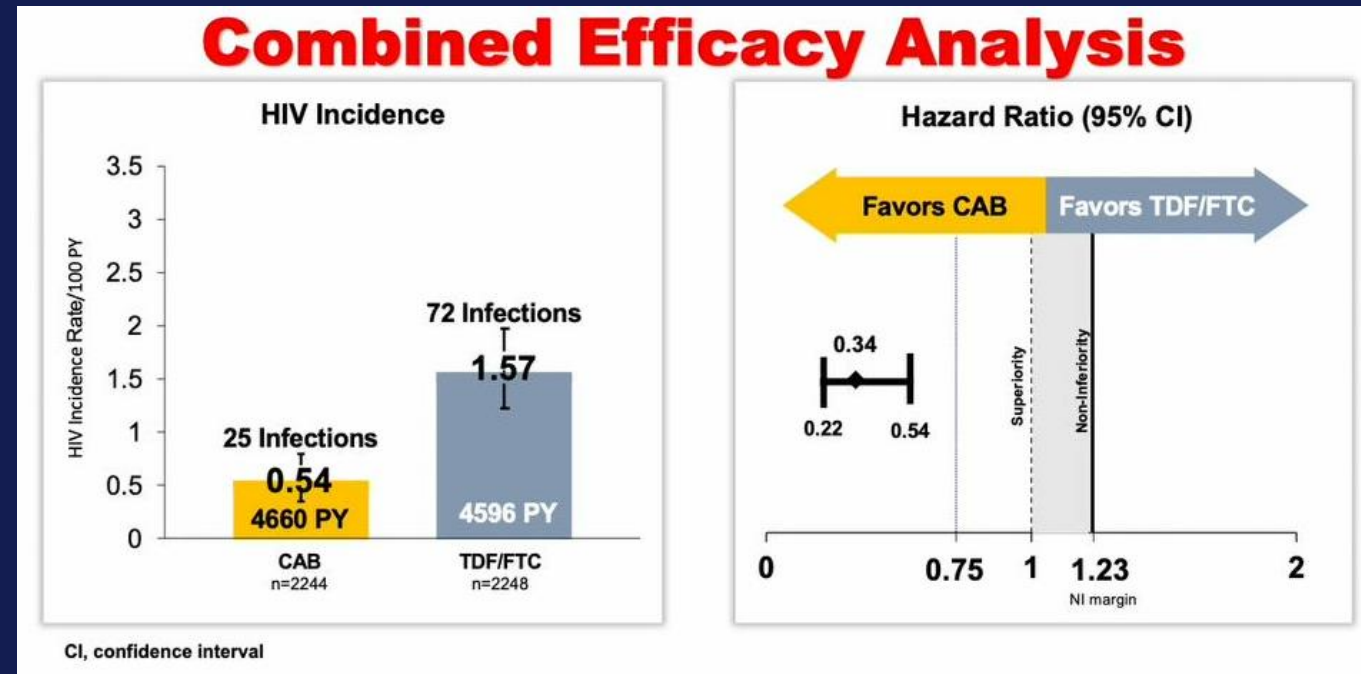
dagnä

Deutsche Arbeitsgemeinschaft
niedergelassener Ärzte in der
Versorgung HIV-Infizierter e.V.

PrEP

HPTN 083-Update: CAB-LA noch immer überlegen

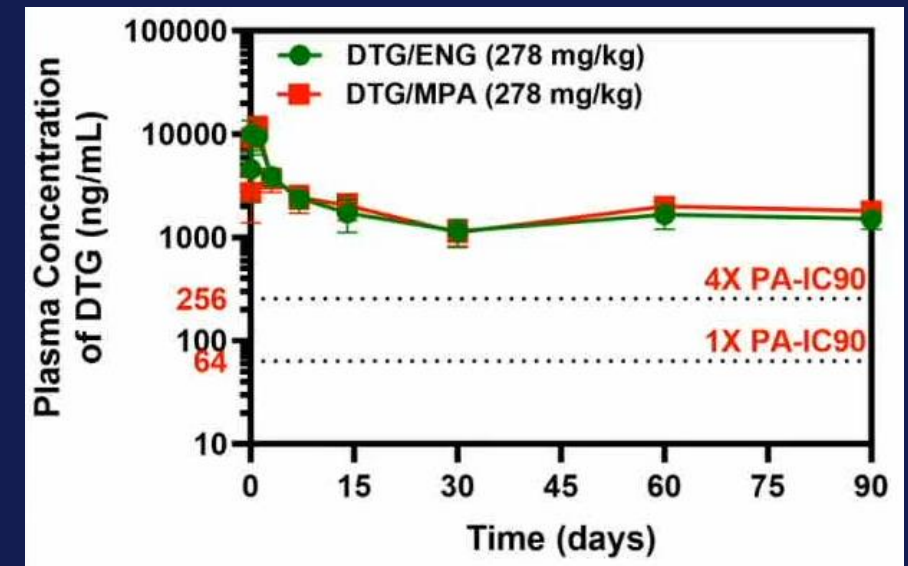
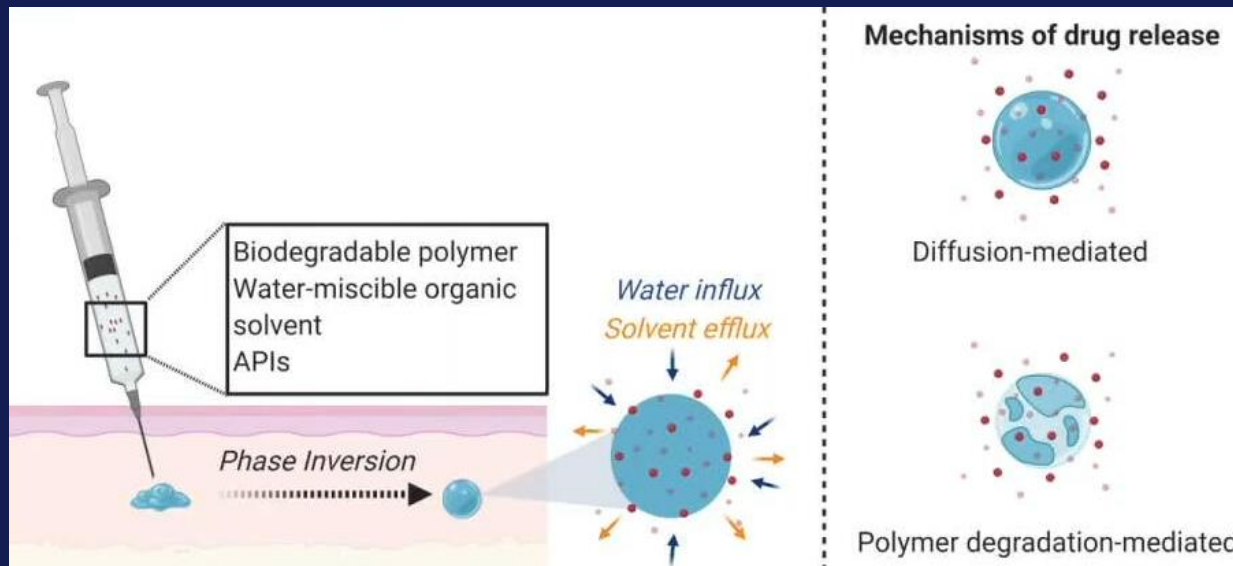
- randomisierte, multizentrische, doppel-blinde Studie, 12/2016 – 06/2020 (STOPP DSMB), Data cut: 05/2021
- n = 4.492 ProbandInnen, TDF/FTC qd p.o. vs. CAB-LA Q8W i.m.



- insgesamt 7 „breakthrough“-Infektionen im CAB-Arm trotz regelhafter Injektionen
- Zunahme der HIV-Inzidenz in beiden Armen. Adhärenzproblem/Selection-Bias?

Neue Buchstabenkombinationen – auch im Bereich der PrEP

- in-situ forming implant (ISFI) als multipurpose prevention technologies (MPT) = Kontrazeption + HIV-PrEP
- 90-Tage PK- und Safety-Studie im Mausmodell, n=48,
- Etonogestrel (ENG) oder Medroxyprogesteronacetate (MPA) + CAB oder DTG

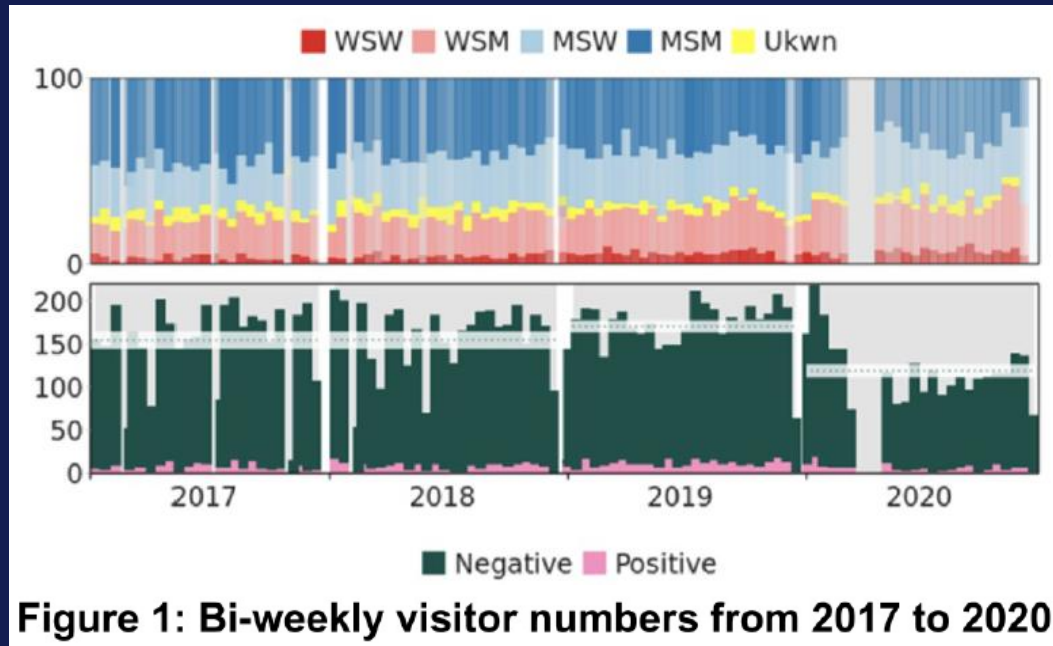


- sehr gute Spiegel im Mausmodell, geringe lokale Inflammation
- Studien in Primaten geplant
- zusätzliche PrEP-Studien zu Carbotegravir und Doravirin als ISFI ^{1,2}

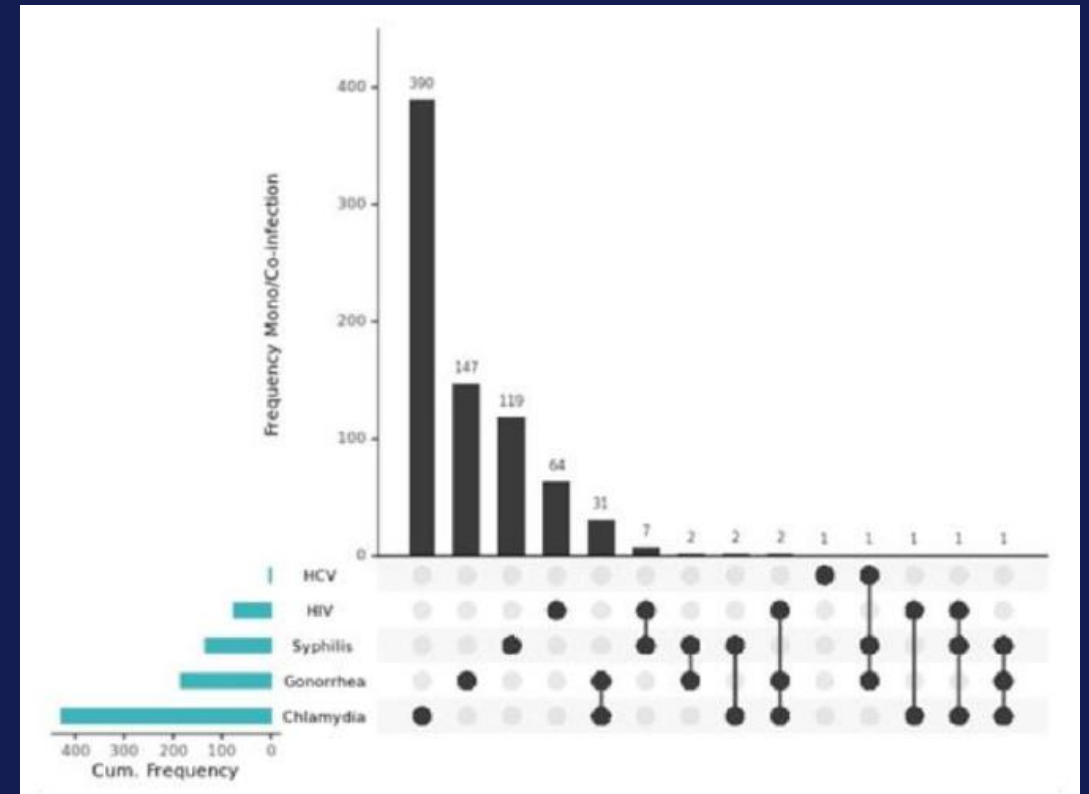
Augen zu und durch!

STI-Testverhalten in Pandemiezeiten

- Daten des Checkpoints Köln 2017-2020, n= 15.153



- deutlicher weniger (40%) KlientInnen in 2020
- prozentual weniger MSM (46% → 35%), dafür prozentual mehr WSW und MSW
- Positivrate insgesamt 5%, 75 reaktive HIV-Tests (davon 77% bei MSM)





DAIG

Die Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

dagnä

Diskussion



DAIG

Die Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

dagnä

Deutsche Arbeitsgemeinschaft
niedergelassener Ärzte in der
Versorgung HIV-Infizierter e.V.

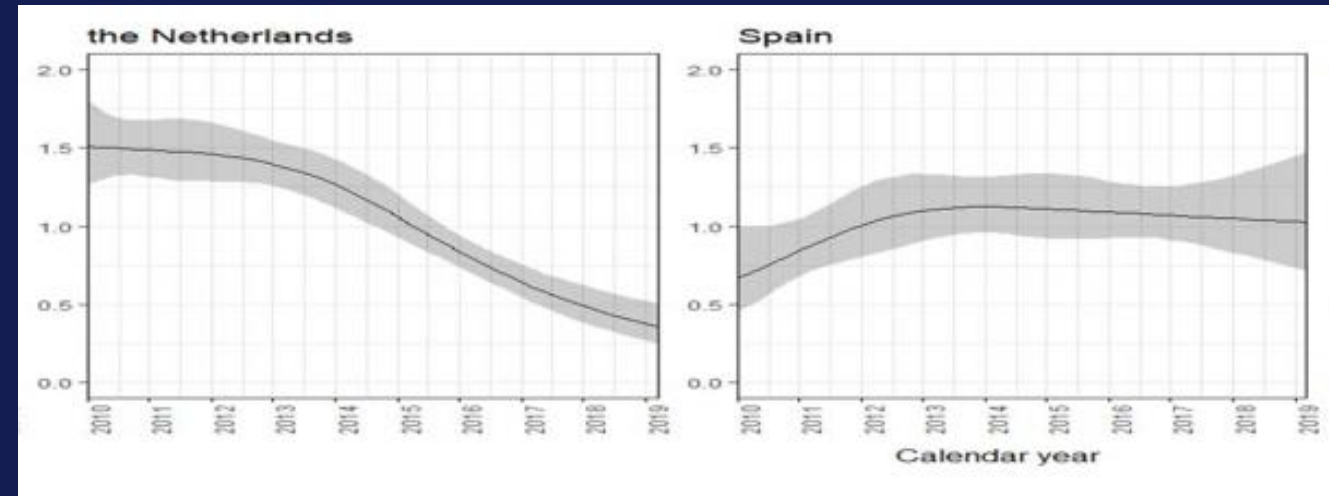


Koinfektionen und Komorbiditäten

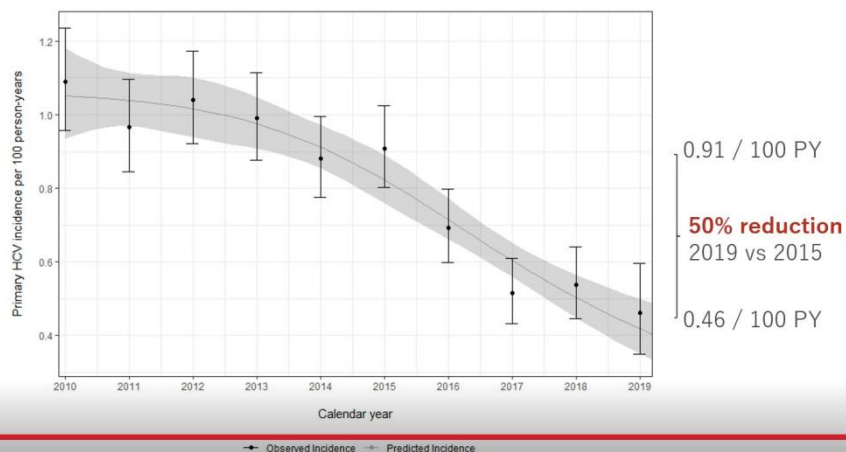
Stefan Mauss

Inzidenz der akuten HCV Infektion in der Ära der DAA prä-COVID (Spanien, Frankreich, Niederlande, Schweiz, Australien)

- 6 Kohorten
- Zeitraum 2010 – 2019
- N=45943
- Akute HCV + = 2051

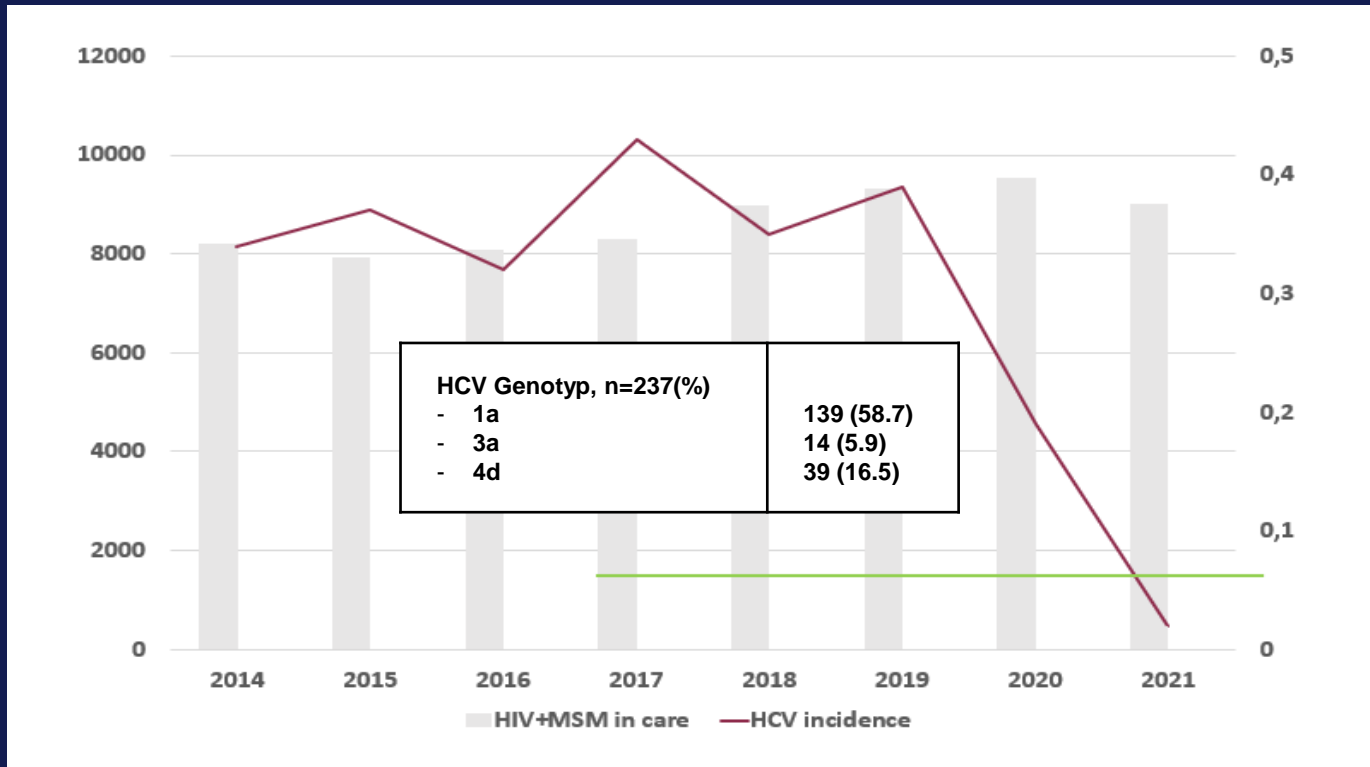


Trends in primary HCV incidence: pooled



- Die akute HCV Infektion ist vor COVID in der Kohorte rückläufig, aber das ist regional unterschiedlich

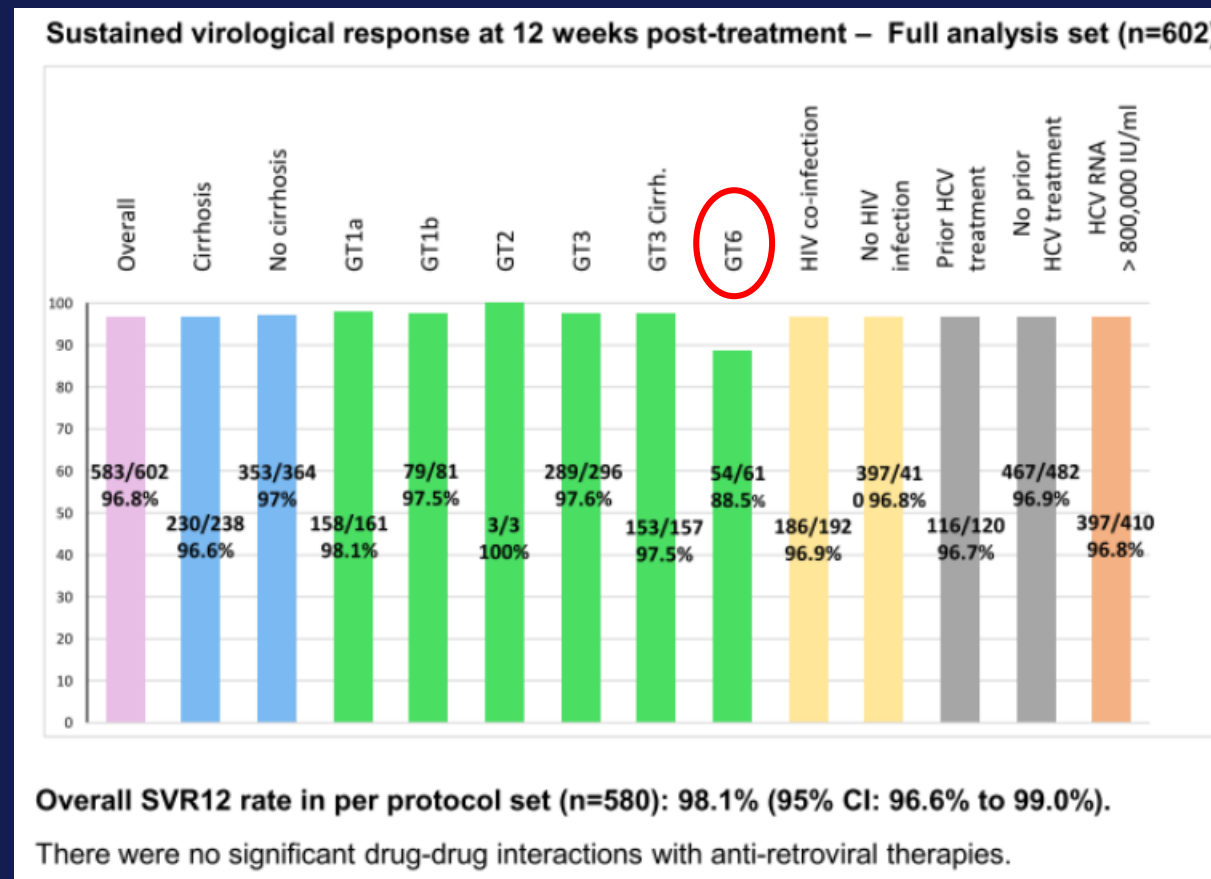
Inzidenz der akuten HCV Infektion in der Ära der DAA und COVID-19



- 6 Zentren in Deutschland
- >8000 HIV+ positive Patienten
- Inzidenz fällt nicht mit DAA Einführung, sondern erst mit COVID
- Aber Testung und Betreuung in den Praxen nicht wesentlich eingeschränkt

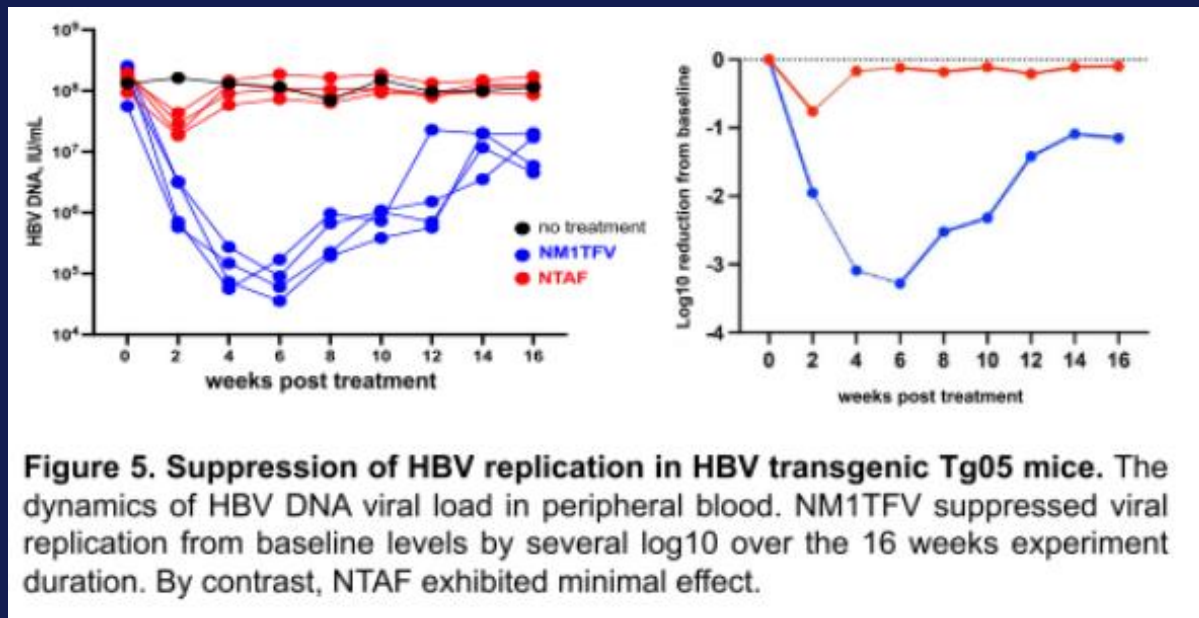
HCV Therapie – einer geht noch (zumindest in Asien)

Ravidasvir (200mg) / Sofosbuvir (400 mg) (12/24 Wochen)



- Pangenotypisches Regime mit (leichter) GT6 Schwäche
- HIV+ 97%, HIV- 97%
- Kostengünstiges nicht generisches Regime (ca. 100 USD)

Long acting HBV Therapie – nanoTAF als Depotinjektion

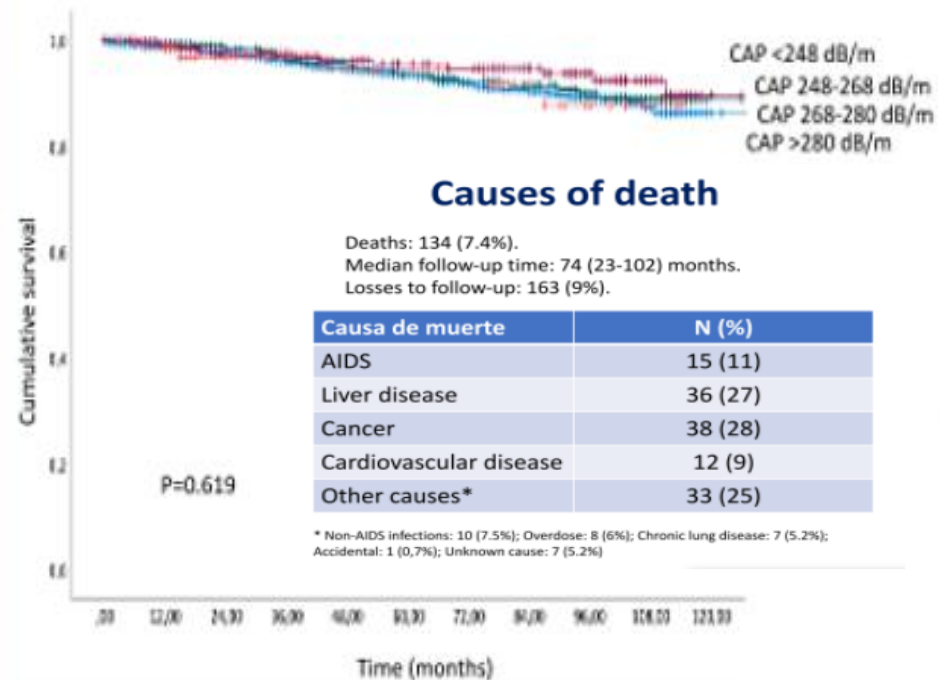


- HBV ist in der Regel eine langjährige Therapie
- Depotinjektionen mit Partikeln von nanokristallinem TAF in lipophilem Medium
- Nanopartikel in entsprechender Formulierung sind eine mögliche parenterale long acting Option

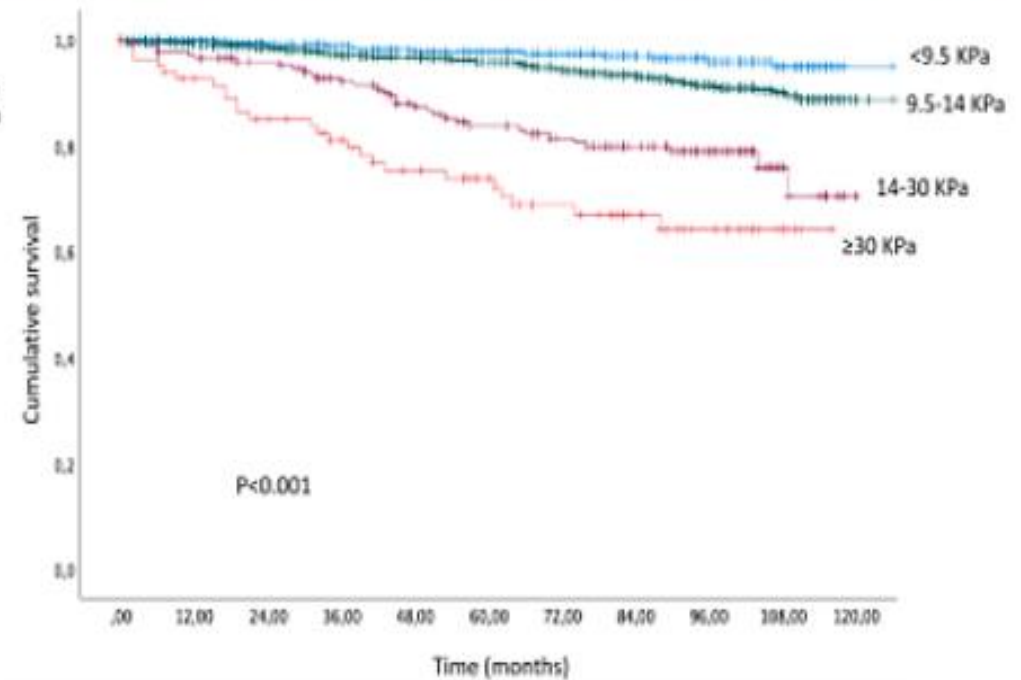
Leberfibrose ist tödlicher als Leberverfettung

- N=1810, medianes follow up: 74 Monate, drop out 9%
- trizentrisch, prospektiv, HCV und HBV eingeschlossen
- Todesfälle n=134
- Leider keine Zahlen zu den Subgruppen oder der Zeitachse

Survival according to steatosis grade (n=1810)



Survival according to liver stiffness (n=1810)



Salsa - TDF hält schlank

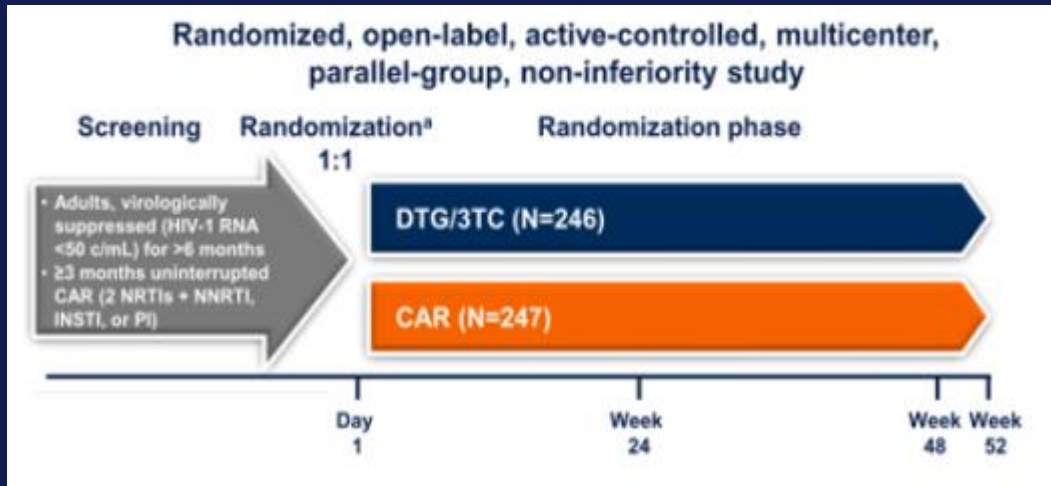
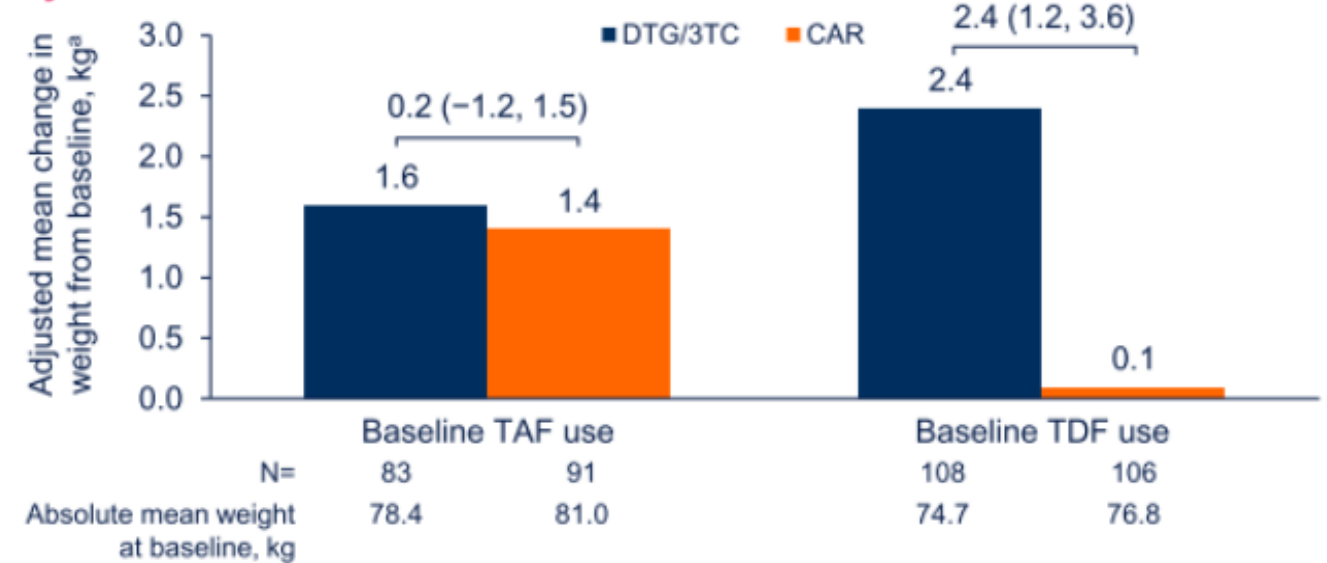
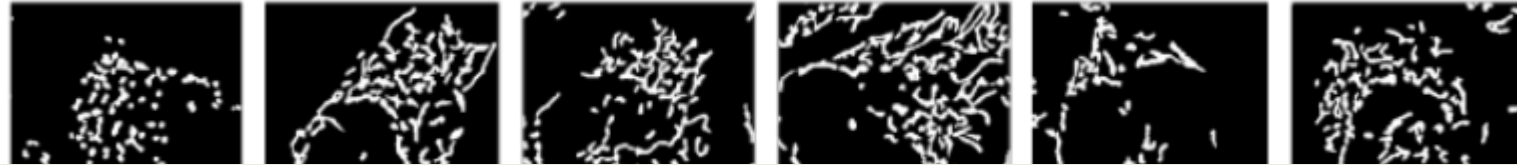


Figure 2. Adjusted Mean Change in Weight From Baseline to Week 48 by Baseline TAF or TDF Use



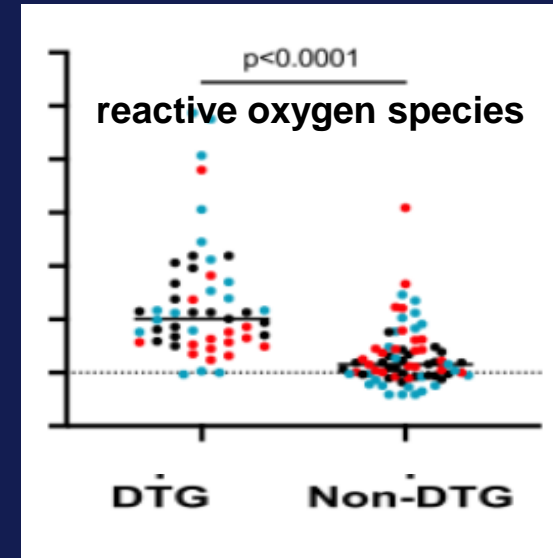
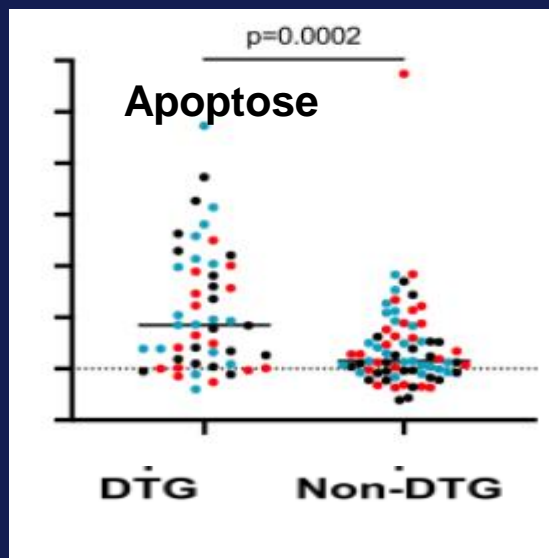
- Mittlere Gewichtszunahme W48: DTG/3TC 2.1 kg vs. CAR 0.6 kg
- Gewichtszunahme >10% W48: DTG/3TC 27/230 (12%) vs. CAR 9/224 (4%)

Dèja vue 1 – (reversible) MITOX mit DTG?

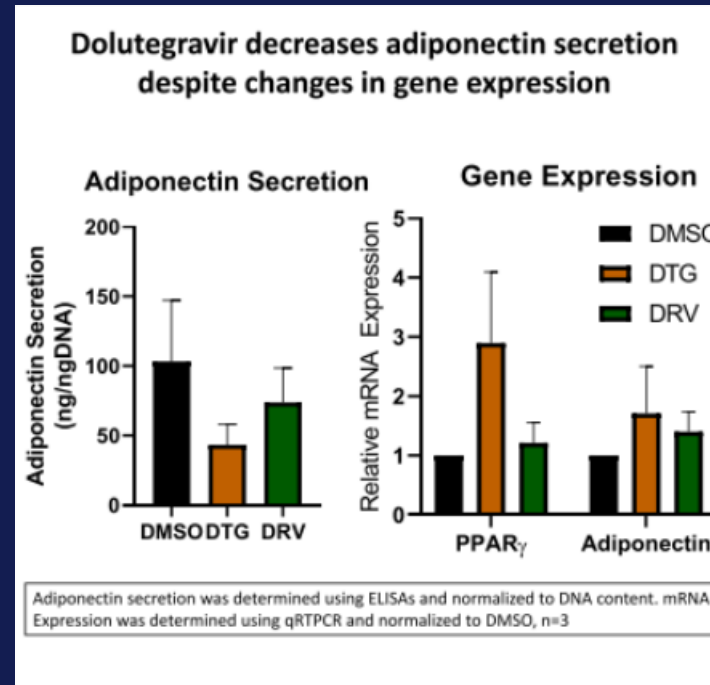
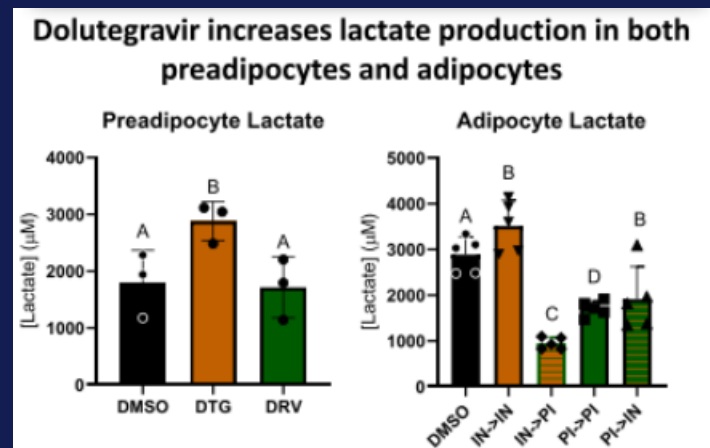
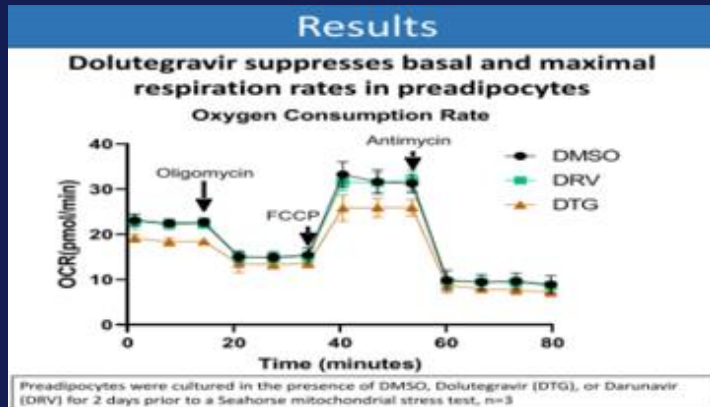


- Bisher nur in menschlichen Lungenfibroblasten gezeigt
- Reversibler Effekt
- Klinisches Korrelat?

- Menschliche Lungenfibroblasten
- Mitochondriale Morphologie
- Apoptose/ROS



Dèja vue 2 – MITOX mit DTG (humane Adipozytenkultur)?



- Überprüfung mit weiteren Substanzen erforderlich
- Klinisches Korrelat der MITOX?
- Reduzierte Insulinsensitivität bisher nicht generell den InSTI zugeordnet

- Adiponectin erhöht Insulinsensitivität und die hepatische Lipolyse
- Adiponectin ist bei Diabetes mellitus Typ 2 erniedrigt

Antiinflammatorische Medikamente und CVD

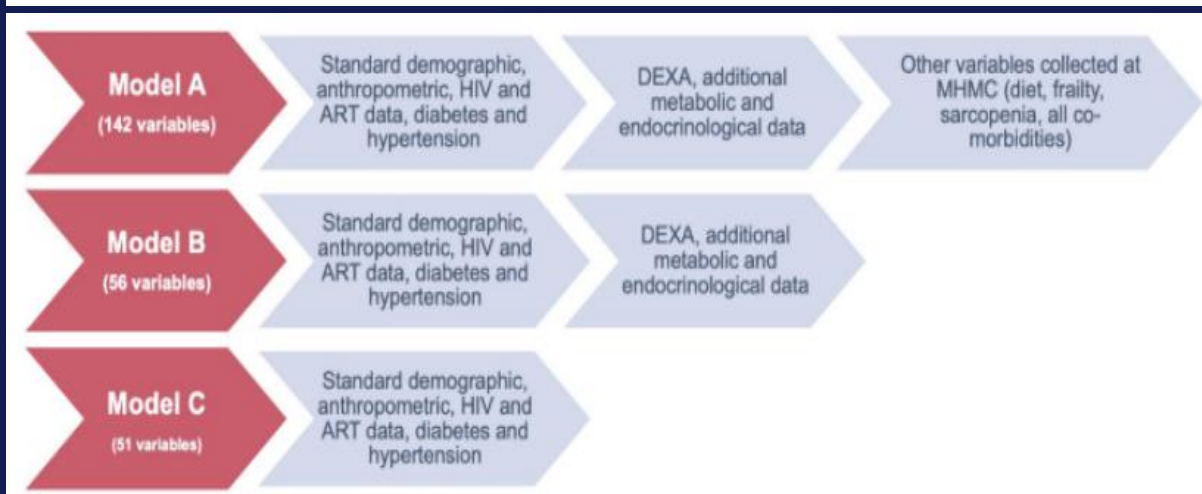
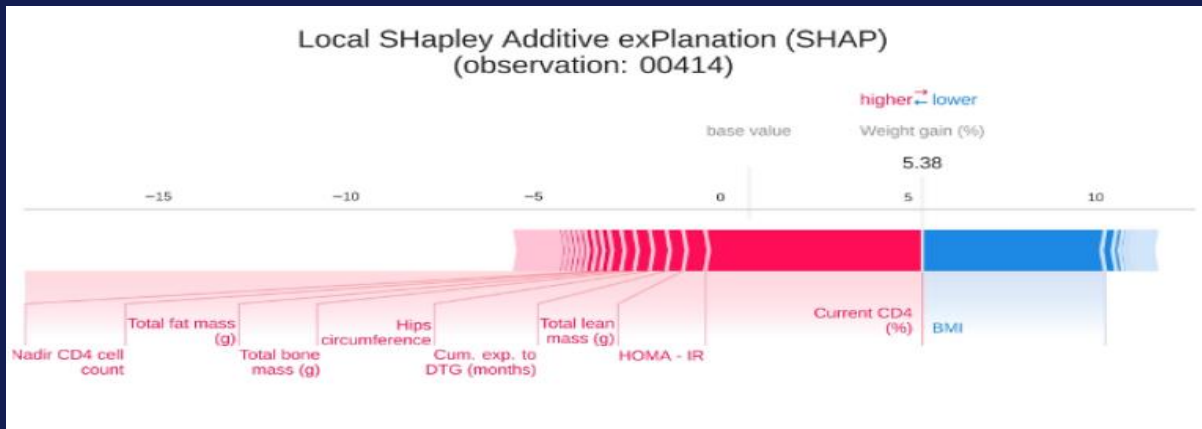
Hazard Ratios (HR) for CVD outcomes associated with rheumatic therapy exposure and CVD risk factors from the multivariate model adjusting for RD diagnosis

Exposure	No.	HR	95%CI		p-value
Multiple medication	216	2.121	1.259	3.575	0.0047
NSAIDs	2216	1.694	1.196	2.400	0.0030
Steroid	585	2.332	1.575	3.452	<0.0001
Immunomodulator	21	1.539	0.392	6.041	0.5368
Hypouricemic agents and colchicine	105	3.445	2.137	5.553	<0.0001
Smoking	811	2.212	1.581	3.095	<0.0001
Hypertension	744	1.257	0.924	1.712	0.1372
Hyperlipidemia	337	0.779	0.487	1.248	0.2939
Diabetes	80	2.352	0.967	5.747	0.0591
Aspirin	124	2.127	1.212	3.731	0.0077
RD	362	1.154	0.823	1.620	0.4048
VACS Index	3930	1.014	1.010	1.019	<0.0001
Male sex	3800	1.257	0.6337	2.493	0.5120

- n=3930, VAMC Atlanta
- monozentrisch, retrospektiv
- Exposition 2000-2002, f-up -2019
- Keine bekannte CVD
- Ereignisse n=660
(40% MI, 27% DCM, 17% ZNS, 16% pAVK)
- **NSAID, Steroide sind ein Risiko für CVD (auch) bei HIV+ Patienten**

Machine learning um Gewichtszunahme >5% vorher zusagen

- Modena Metabolic HIV Clinic
- N=3516 (18874 Zeitpunkte)



Metric name	Meaning	Definition	Model A	Model B	Model C
Sensitivity (recall, true positive rate)	Ability to correctly identify patients with WG who do experience WG	$TP/(TP+FN)$	94.5%	93.0%	10.0%
Specificity (selectivity, true negative rate)	Ability to correctly identify patients without WG who do not experience WG	$TN/(FP+TN)$	98.9%	98.6%	96.1%
Positive predictive value (precision)	Probability of experiencing WG if the model classifies a patient as "positive"	$TP/(TP+FP)$	94.5%	93.0%	33.9%
Negative predictive value	Probability of not experiencing WG if the model classifies a patient as "negative"	$TN / (FN+TN)$	98.9%	98.6%	84.2%
Accuracy	Closeness of the predicted value to a observed value	$(TP+TN)/(TP+FN+FP+TN)$	98.1%	97.7%	81.7%
$F_{\beta=0.5}$	Measure of accuracy, taking into an account sensitivity and positive predictive value	$((1+\beta^2) TP)/((1+\beta^2) TP + \beta^2 FN + FP)$	94.5%	93.0%	22.9%
ROC AUC	Ability to identify a patient with or without WG with proposed ML models	$\int TPR d(FPR)$	96.7%	95.8%	53.0%

- TAF und InSTI tragen nur untergeordnet zur Gewichtszunahme bei
- Bei der Vielzahl der benötigten Variablen ist machine learning nur bei digitaler Datenerfassung realisierbar

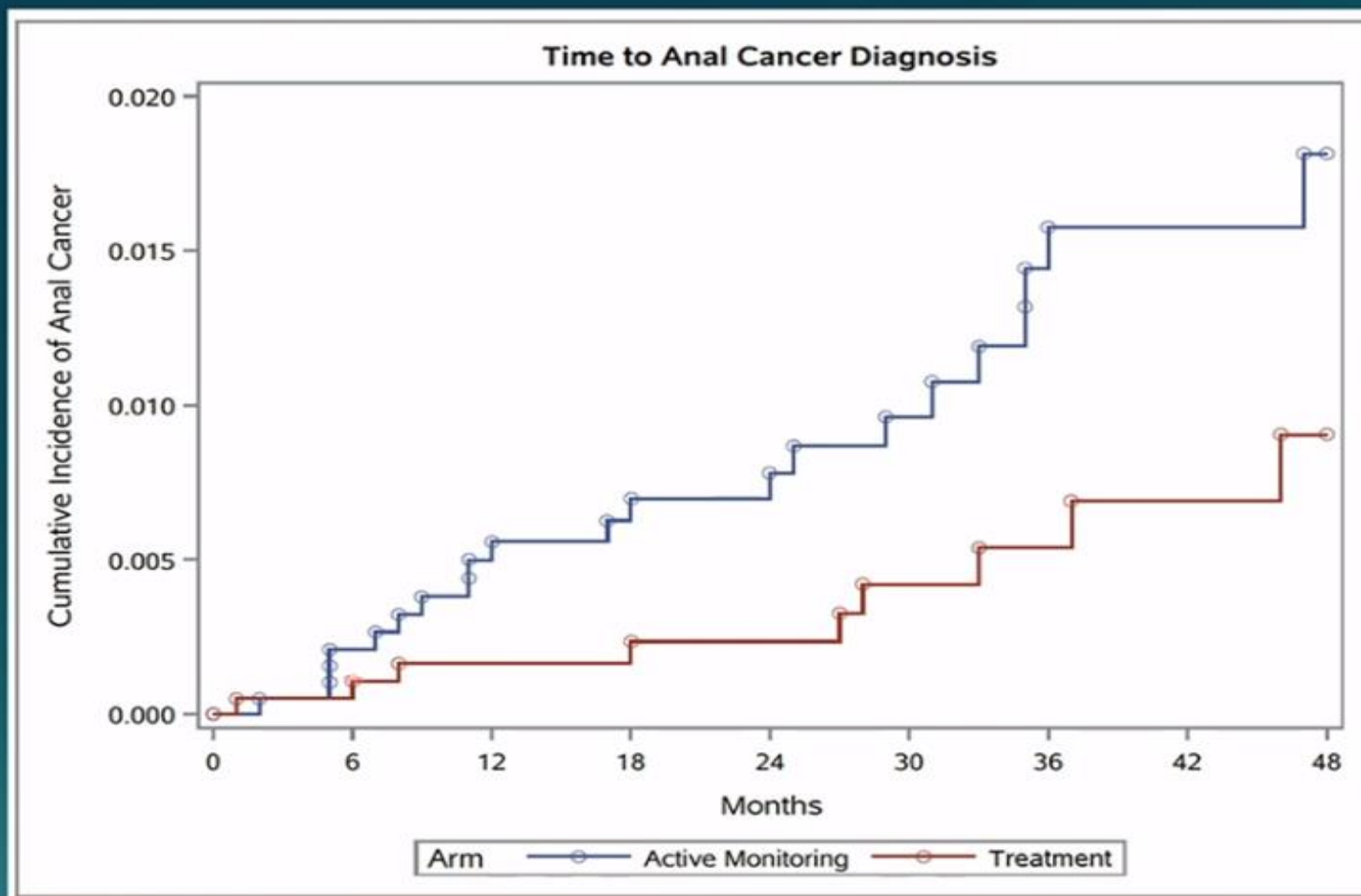
Therapie oder Monitoring des HSIL – ANCHOR study

Demographics of randomized population (1)

	Randomized population N=4,446		P value
	Treatment arm N=2,227	Active monitoring arm N= 2,219	
Median age at randomization (years, IQR)	51.0 (44.0-57.0)	51.0 (44.0-57.0)	0.79
Median years at randomization since HIV diagnosis (years, IQR)	17.0 (10.0-24.0)	17.0 (10.0-25.0)	0.96
Months of follow-up (median, IQR)	25.3 (11.7 – 42.0)	27.2 (12.0 – 42.1)	0.77
Gender identity N (%)			0.30 ²
Male	1793 (80.5)	1782 (80.3)	
Female	346 (15.5)	365 (16.5)	
Transgender	85 (3.8)	68 (3.1)	
Neither male nor female	2 (0.1)	2 (0.1)	
Decline to answer	1 (0.0)	2(0.1)	



Kaplan-Meier curve of time-to-confirmed cancer cases





ANCHOR-Study

- Aufwendiges Screening mit hochauflösender Anuskopie
-> nicht in der Regelversorgung breit vorhanden
- Warum Läsionen beobachten?
- Inzidenz des Analcarcinoms erstaunlich niedrig
- Einfache Therapie, teils fraglich wirksam -> kein Laser, topische medikamentöse Therapie



DAIG

Die Deutsche Aids-Gesellschaft e.V.

dagnä

Diskussion



DAIG

Die Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

dagnä

Deutsche Arbeitsgemeinschaft
niedergelassener Ärzte in der
Versorgung HIV-Infizierter e.V.



SARS-CoV-2 / COVID-19

Jan Thoden



DAIG

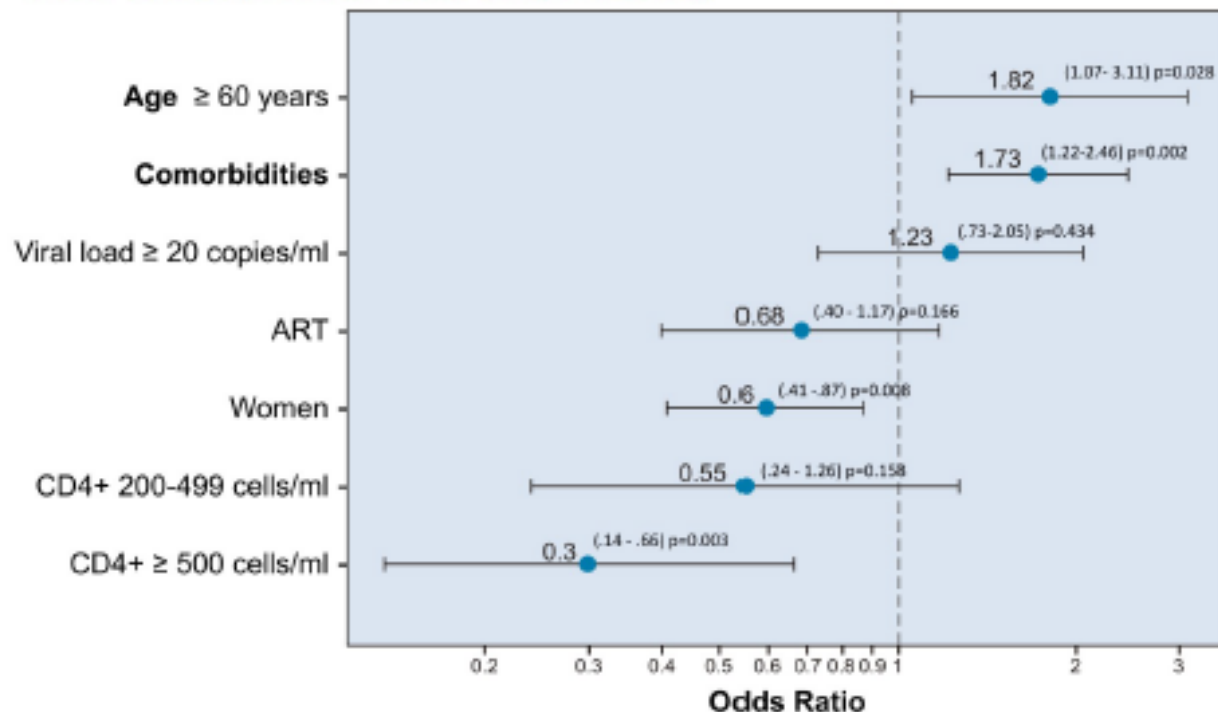
Die Deutsche Aids-Gesellschaft e.V.

dagnä

Krankheitslast / SARS-CoV-2-Impfungen bei PLWH

Gründe für Hospitalisierung durch COVID-19 bei PLWH

Figure 2. Adjusted Odds Ratios of factors associated with hospital admission due to COVID-19 among PLWHIV in the COVIDARE study



Argentinien (N = 844 Pt.)

- PLWH mit SARS-CoV-2-Infektion
- 21.8% Hospitalisierung

Risikofaktoren:

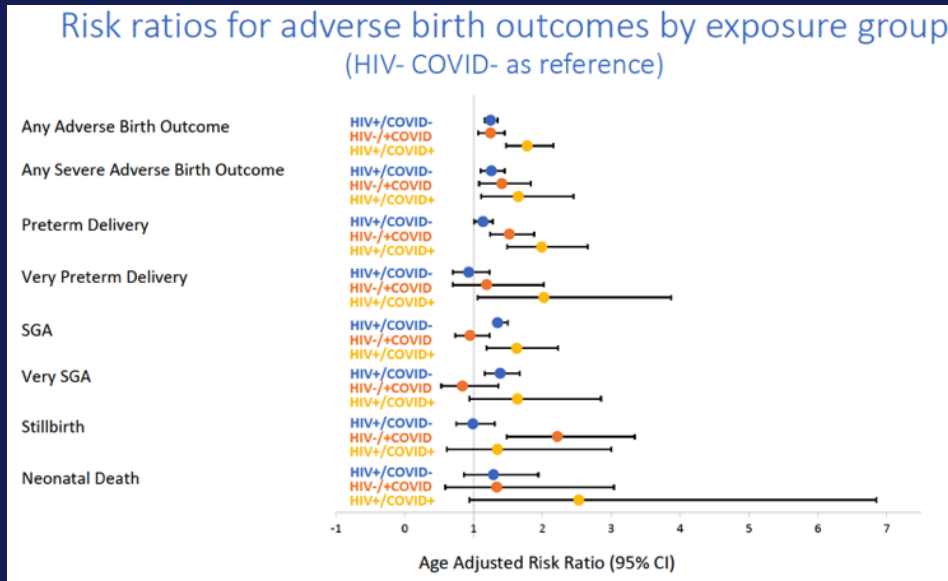
- Alter ≥ 60+
- Begleiterkrankungen

Signifikant weniger Aufnahmen bei:

- Frauen
- CD4 ≥ 500

Kein Einfluss der HI-VL oder ART

COVID-19 in Schwangerschaft (PLWH) Relevant für Mutter und Kind!



Botswana / Tsepamo (N = 11149 / 10090 HIV-Status)

- N = 530 (5.3%) SARS-CoV-2+; 141 HIV+; 389 HIV-

Ergebnis:

- Erhöhte maternale Sterblichkeit bei COVID-19 (4%)
- Nicht erhöht durch HIV!
- Adverse birth Outcomes:

5.5% Totgeburten (2-fach erhöht)

Risiko höher, wenn Mutter HIV+/COVID-19+

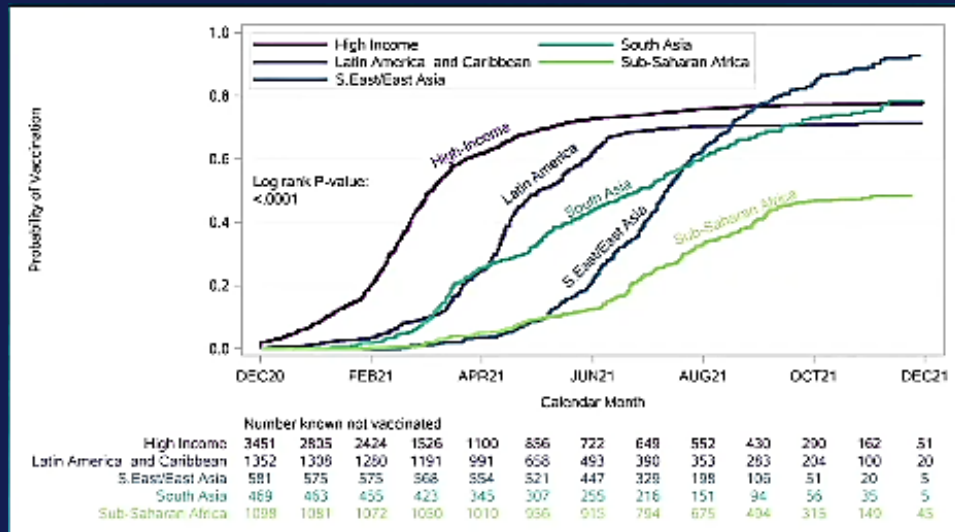
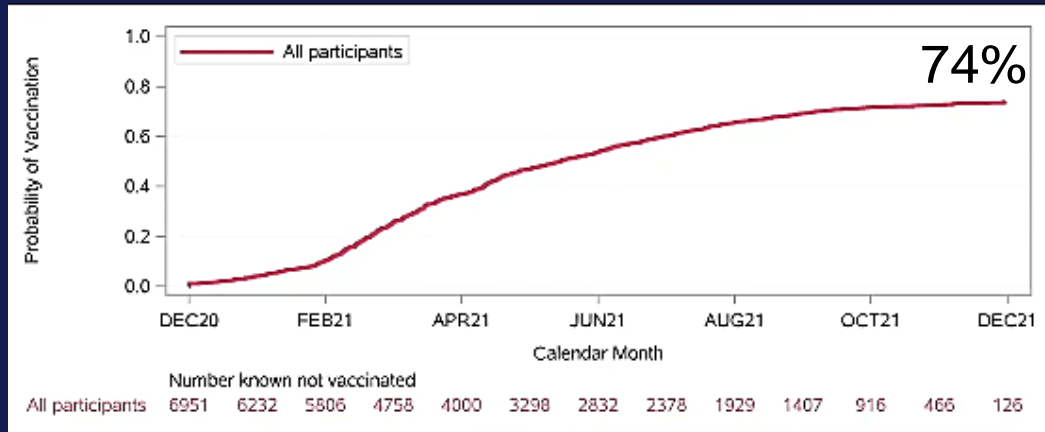
Risiko Delta > pre-Delta (Omikron?)

		COVID Status		Age Adjusted Risk Ratios (CI 95%)
		COVID+	COVID-	
Maternal Deaths				
	Overall	19 (4%)	12 (0.1%)	31.6 (15.4, 64.7)
HIV Status				
97% ART	HIV+	4 (3%)	3 (0.1%)	23.3 (5.3, 102.8)
	HIV-	15 (4%)	9 (0.1%)	35.6 (15.7, 81.0)
Variant				
	Pre-Delta	3 (2%)	5 (0.1%)	13.9 (3.4, 57.2)
	Delta	15 (5%)	5 (0.1%)	56.3 (20.5, 154.7)

	HIV+ COVID+ (N=144)	HIV+COVID- (N=2277)	Age Adjusted Risk Ratio (CI 95%)
Any Adverse Birth Outcome	62 (43.1%)	692 (30.4%)	1.78 (1.47, 2.16)



Globale Impfquote bei PLWH



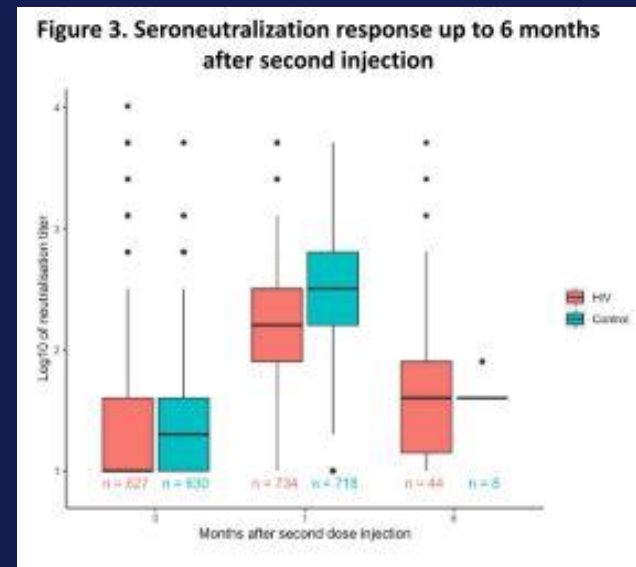
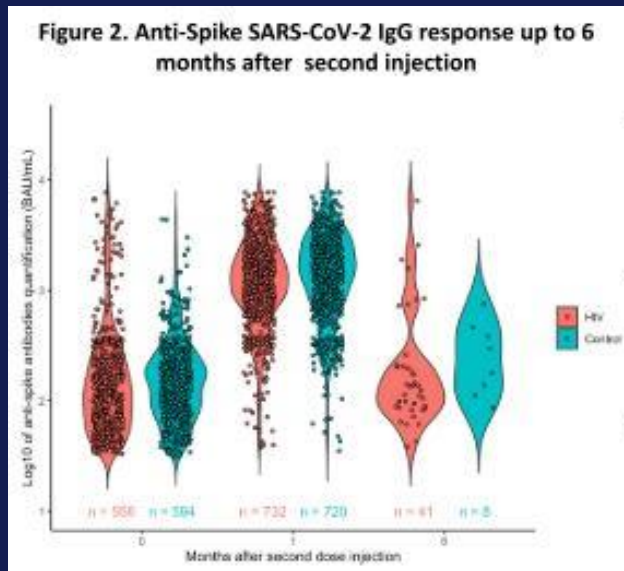
Reprive Trial (N = 7770 Pt.)

- Deutliche regionale Unterschiede der Impfquote
- PLWH: Impfquote entsprechend der Region
- Höhere Quoten bei:

Männern, höherem Alter, höherem BMI, langjähriger ART

Gutes, aber doch etwas geringeres Ansprechen?

- COVID-19 Impfung effektiv bei HIV, aber niedrigere Immunaantwort
- 754 PLWH vs. 720 Kontrollen, mind. 2 Impfungen



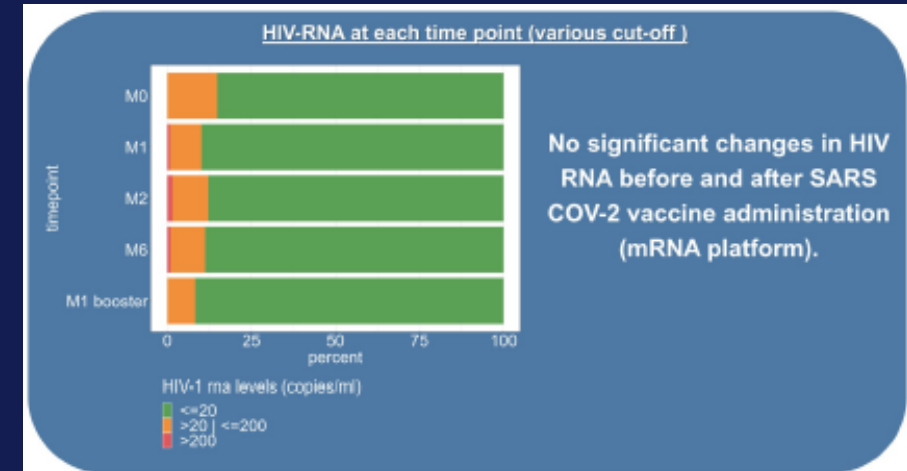
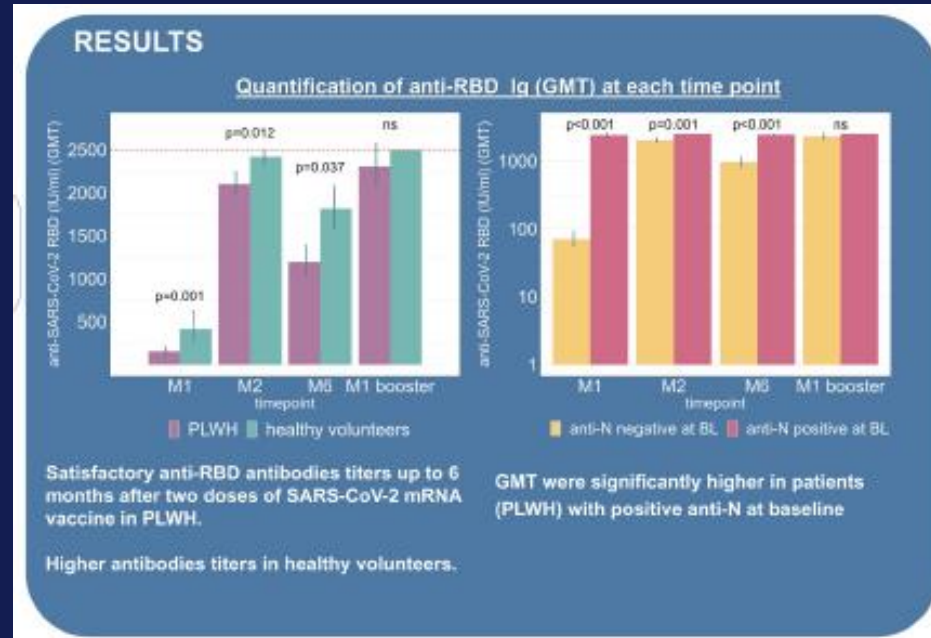
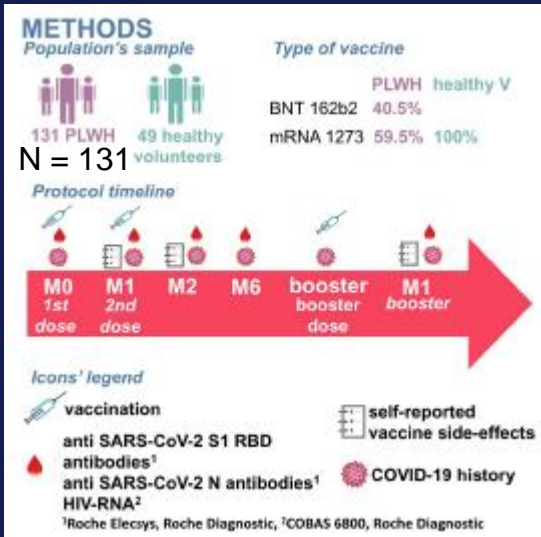
- Insgesamt gutes aber etwas niedrigeres Impfansprechen bei PLWH
- Signifikant schlechter bei fortgeschrittener Infektion (14/22 CDC C)

RESULTS

Table 1. Characteristics of PLWHIV non-responders to anti-COVID-19 vaccine at one month after the second dose.

Age (years)	Sex	BMI (kg/m ²)	Others comorbidities	HIV classification	CD4 (cells/mm ³)	HIV viral load (cop/mL)
46.4	Woman	23.9	-	C	< 200	239
56.4	Man	22.1	Diabetic	C	< 200	0
53.1	Man	25.5	-	C	< 200	20
61.4	Man	22.0	-	C	< 200	20
68.6	Man	20.1	-	C	[200; 500[0
66.2	Man	31.9	Diabetic, Obese	C	[200; 500[0
55.8	Man	19.8	-	C	≥ 500	0
42.4	Woman	32.4	Obese	C	≥ 500	0
53.8	Man	20.1	Cancer	C	[200; 500[20
51.6	Man	20.4	-	C	< 200	20
50.4	Woman	50.4	Obese	C	< 200	2283
57.4	Man	20.5	-	C	< 200	0
65.3	Man	31.3	Obese	C	≥ 500	0
59.3	Man	24.2	-	C	< 200	20
57.6	Man	20.3	-	B	[200; 500[20
62.2	Man	22.8	-	B	≥ 500	0
36.3	Man	22.8	Diabetic	B	[200; 500[0
22.3	Man	20.3	-	A	≥ 500	0
38.8	Man	26.3	-	A	≥ 500	0
59.0	Man	18.0	-	A	≥ 500	0
67.4	Woman	24.3	-	A	≥ 500	0
69.0	Man	21.5	-	A	≥ 500	0

Mehr Blips nach SARS-CoV-2 Impfung? Ausreichende Impfantwort bei PLWH?



- PLWH unter ART entwickeln gute Anti-RBD-Ak auf die Grundimpfungen / Booster
- Impfansprechen besser, wenn zu Baseline Anti-N-Ak nachweisbar
- Nur geringe Schwankungen der HIV-RNA ohne klin. Relevanz oder verminderten Impf-Ak



DAIG

Die Deutsche Aids-Gesellschaft e.V.

dagnä

SARS-CoV-2: Therapien?



SARS-CoV-2: Gestern hot, heute „S

Problem: Schnellebigkeit im SARS-CoV-2-Feld, Stichwort: C

Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies That Have Received Emergency Use Authorizations From the Food and Drug Administration

These authorized anti-SARS-CoV-2 mAb products are listed alphabetically as follows:

1. Februar 2022

- **Bamlanivimab plus etesevimab:** These are neutralizing mAbs that bind to different, but overlapping, epitopes in the spike protein RBD of SARS-CoV-2.
 - The broad distribution of bamlanivimab plus etesevimab has been paused in the United States because the Omicron variant has markedly reduced in vitro susceptibility to bamlanivimab and etesevimab, and, therefore, this regimen is not expected to provide clinical benefit for patients with Omicron infection.⁶

- **Casirivimab plus imdevimab:** These are recombinant human mAbs that bind to nonoverlapping epitopes of the spike protein RBD of SARS-CoV-2.
 - The broad distribution of casirivimab plus imdevimab has been paused in the United States because the Omicron variant has markedly reduced in vitro susceptibility to casirivimab and imdevimab, and, therefore, this regimen is not expected to provide clinical benefit for patients with Omicron infection.⁷

- **Sotrovimab:** This mAb was originally identified in 2003 from a survivor of SARS-CoV infection. It targets an epitope in the RBD of the spike protein that is conserved between SARS-CoV and SARS-CoV-2. Sotrovimab retains in vitro activity against the Omicron variant.⁸

- **Tixagevimab plus cilgavimab:** These are recombinant human anti-SARS-CoV-2 mAbs that bind to nonoverlapping epitopes of the spike protein RBD of SARS-CoV-2. Although available in vitro data suggest that the Omicron variant remains susceptible to this combination, more data are needed to fully assess the activity of this regimen when the Omicron variant is circulating at high frequency.^{4,9,10}

About CROI

Presenters

Registration

465, 532, 534, 557, 763, 764, 765, 766,

ion: 680

sion: 28, 684, 685,

Neutralizing

Newborn: 67

Next generat

NfKb: 340

NGS: 554

Nigeria: 791

NK cells: 279, 280, 286, 305, 308, 306, 307,

Suchen

Zurück Weiter

Acrobat Reader

Dokument wurde von Adobe Acrobat Reader durchsucht. Keine Treffer.

OK

First Confirmed Case of Omicron Detected in the United States

Media Statement

For Immediate Release: Wednesday, December 1, 2021

Contact: [Media Relations](#)

(404) 639-3286

The California and San Francisco Departments of Public Health have announced that the first confirmed case of COVID-19 among an individual in California was caused by the Omicron variant. The individual was a traveler who returned from South Africa on November 27 and had mild symptoms that are improving, is self-quarantining and has not been hospitalized. All close contacts have been contacted and have tested negative.

their research for CROI 2022. General abstracts will account for the largest percentage of accepted abstracts (usually about 50% of general abstracts submitted are accepted).

Late-Breaking Abstract Deadline on January 5, 2022: Data analyzed after the general abstract submission deadline should not be submitted unless they meet a high threshold of scientific merit. The selection criteria are much more rigorous than for general abstracts, and late-breaking abstracts are accepted.

Po statt Vene?

Sotrovimab i.m. zur Vereinfachung der Logistik?

COMET-TAIL (N = 764), Phase III, non-inferiority trial (ongoing)

- Vergleich Sotrovimab 500 mg IV oder IM (500 mg (bzw. 250 mg gestoppt)).
- **Ziel:** Krankheitsprogress / Hospitalisierung > 24h oder Tod (< 29 Tage)

Primary Efficacy Endpoint

Hospitalization >24 hours or death through Day 29, due to any cause

	Sotrovimab 500 mg IV (N=382)	Sotrovimab 500 mg IM (N=379)
Key inclusion/exclusion criteria violations,* n (%)	4 (1)	3 (<1)
Progression status, n (%)		
n	378	376
Hospitalized >24 hours and/or death	5 (1.3)	10 (2.7)
Hospitalized >24 hours	5 (1.3)	10 (2.7)
Death	0	2 (0.5)
Alive and not hospitalized >24 hours	365 (96.6)	356 (94.7)
Missing†	8 (2.1)	10 (2.7)
Sotrovimab 500 mg IM vs 500 mg IV: Hospitalization >24 hours and/or death		
Risk difference (%)‡	1.07	
95% CI	(-1.25, 3.39)	

*Fully vaccinated, immunocompetent participants who were randomized in violation of amendment 2 (IV, n=4; IM, n=1) and 2 participants in the IM arm who did not have a positive SARS-CoV-2 result.
†Missing progression status = participants who were randomized but not dosed (n=6) or withdrew prior to Day 29 (n=12) and had not had a progression event.
‡Analysis performed using binomial regression model with identity link function and with treatment (500 mg IV, 500 mg IM), age (<65, ≥65 years), and sex (male, female) as covariates.

In the 250 mg IM group, 10/183 (5.5%) of participants were hospitalized >24 hours through Day 29.

Day 29 analysis DCO: October 28, 2021.

Ergebnisse:

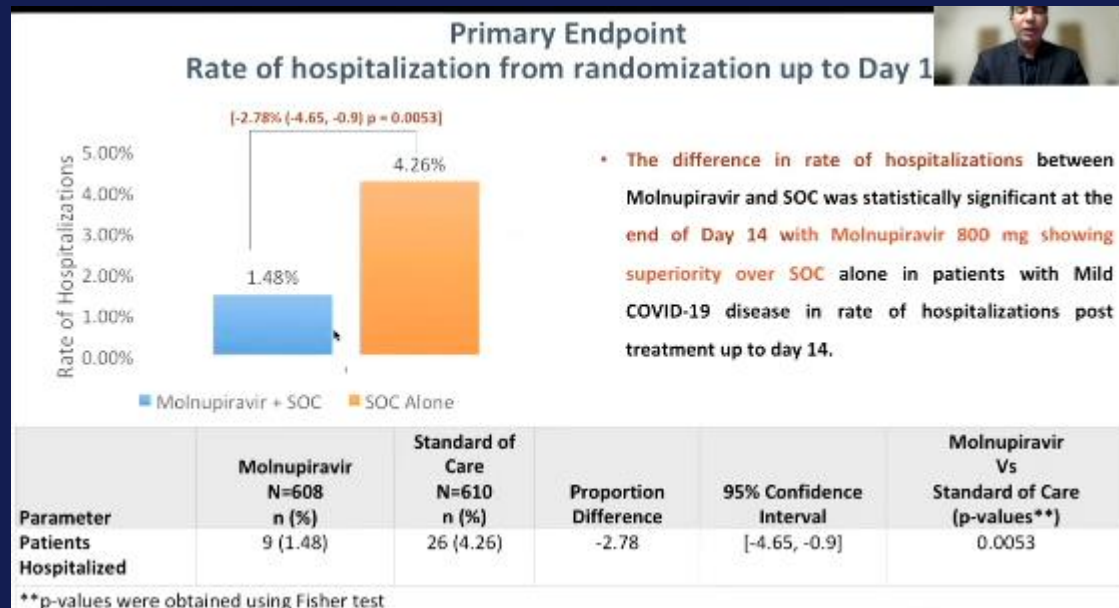
10/376 (2.7%; 2 Tote) Pt. im 500 mg IM-Arm
5/378 (1.3%) im IV-Arm erreichten Endpunkt
Gute Verträglichkeit IM

→ Sotrovimab IM nicht unterlegen
Alternative im ambulanten Setting?
Hausbesuche?

Molnupiravir bestätigt Wirksamkeit

Phase III; Indien (N = 1218), Phase III, open label randomized controlled

- Einschluss: SARS-CoV2-PCR+ (mild)
- Ziel: Hospitalisierung bis zu Tag 14; Progress auf WHO-Skala

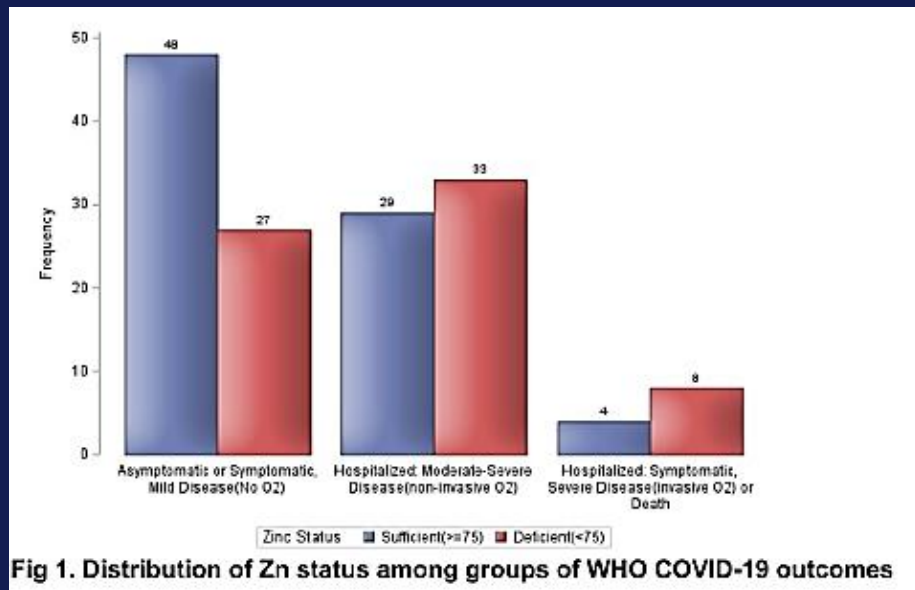


Ergebnisse:

- Niedrigere Hospitalisierungsrate unter Molnupiravir
- Raschere klinische Verbesserung
- Frühere PCR-Negativierung
- gute Verträglichkeit

“Herr Doktor, was kann ich denn noch tun?” Zink?

- **Zink** als Antioxidanz bzw. antiinflammatorisch?
- **N = 149**: Zink, sTNFaRII, I-FABP in akuter Infektion



	COVID-19 Outcome		p-value
	UHR (95% CI)	AHR (95% CI)	
Zinc ng/mL**	0.11 (0.04, 0.28)	0.24 (0.06, 0.92)	0.037
Age (years)* **	2.47 (1.47, 4.16)	3.63 (1.34, 9.83)	0.01
Female	1.04 (0.66, 1.63)	1.30 (0.67, 2.52)	0.44
non-White	3.83 (2.30, 6.40)	2.66 (1.27, 5.57)	0.01
Comorbidities (Any)	5.92 (1.85, 18.89)	1.62 (0.35, 7.52)	0.54
sTNF-RII**	4.08 (2.17, 7.66)	2.17 (1.10, 4.31)	0.026

* UHR=Unadjusted Hazard Ratio; AHR=Adjusted Hazard Ratio
** Natural log-transformed
*** Log(base)2 transformed

→ Zink-Mangel korreliert mit höheren sTNF-RII-Spiegeln → schlechterer Verlauf d. Infektion (WHO Score)



Welche Substanz könnte man noch recyceln?

TOGETHER Trial (N > 3700 Pt., ongoing)

- Suche nach potenziellen Therapien für Frühphase der SARS-CoV-2-Infektion (symptom. Pt.)

Hier: Fluvoxamin, Metformin and Ivermectin

- Ziel: Prävention der Hospitalisierung (> 6h – 28d); Viral Clearance bis Tag 7, Mortalität, AE ...

Ergebnisse:

Fluvoxamin → 79/741 Pt. vs. 119/756 Placebo (mit Event)

Metformin → 34/215 Pt. vs. 28/203 Placebo

Ivermectin → 100/679 Pt. vs. 111/679 Placebo

→ 32% Reduktion der Hospitalisierung unter Fluvoxamin



DAIG

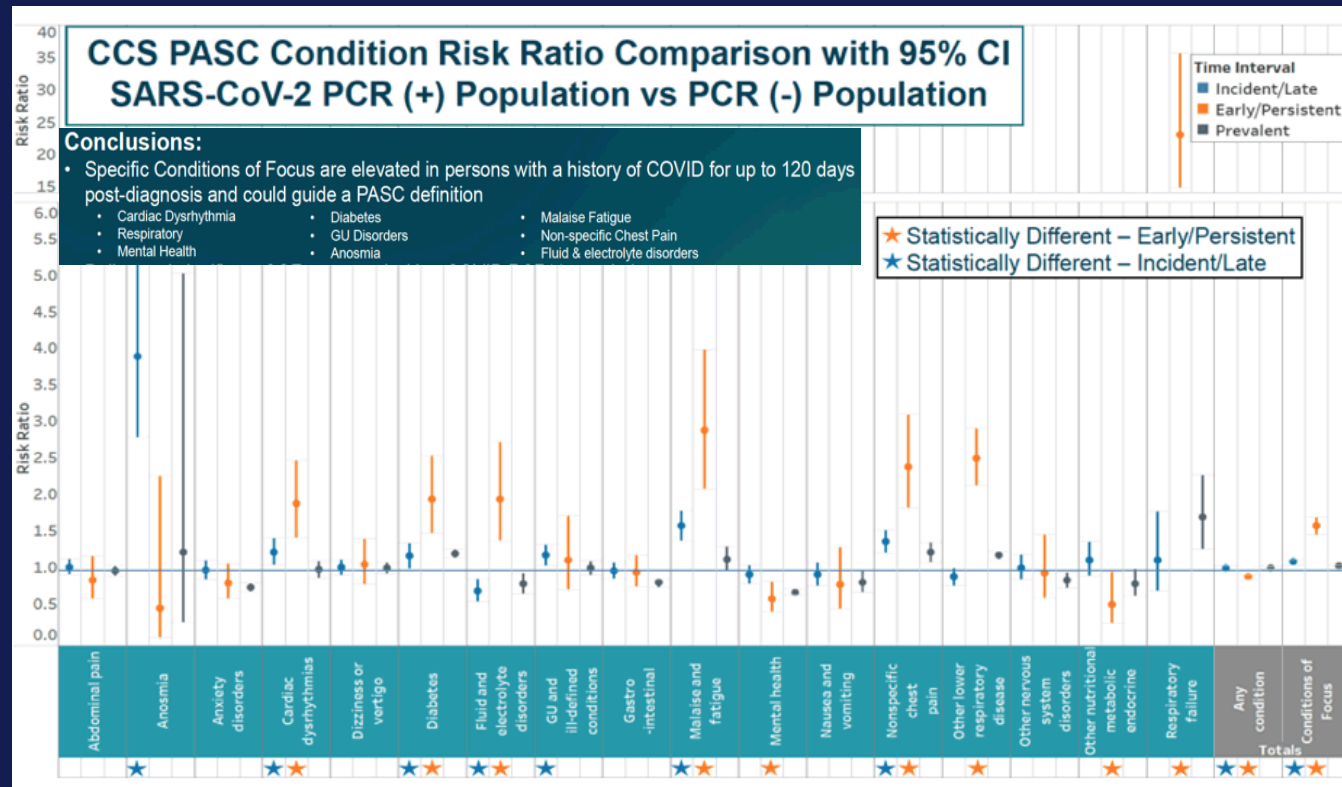
Die Deutsche Aids-Gesellschaft e.V.

dagnä

POST-/LONG-COVID

Was bedeutet Long-COVID? PASC?

- **Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (PASC):** Neu aufgetretene oder persistierende Symptome im Zusammenhang mit COVID-19, nach Genesung oder > 30 Tage nach Diagnose
- Kaiser-Permanente, N = 28118 Fälle / 70,293 COVID-19 negat. Kontrollen

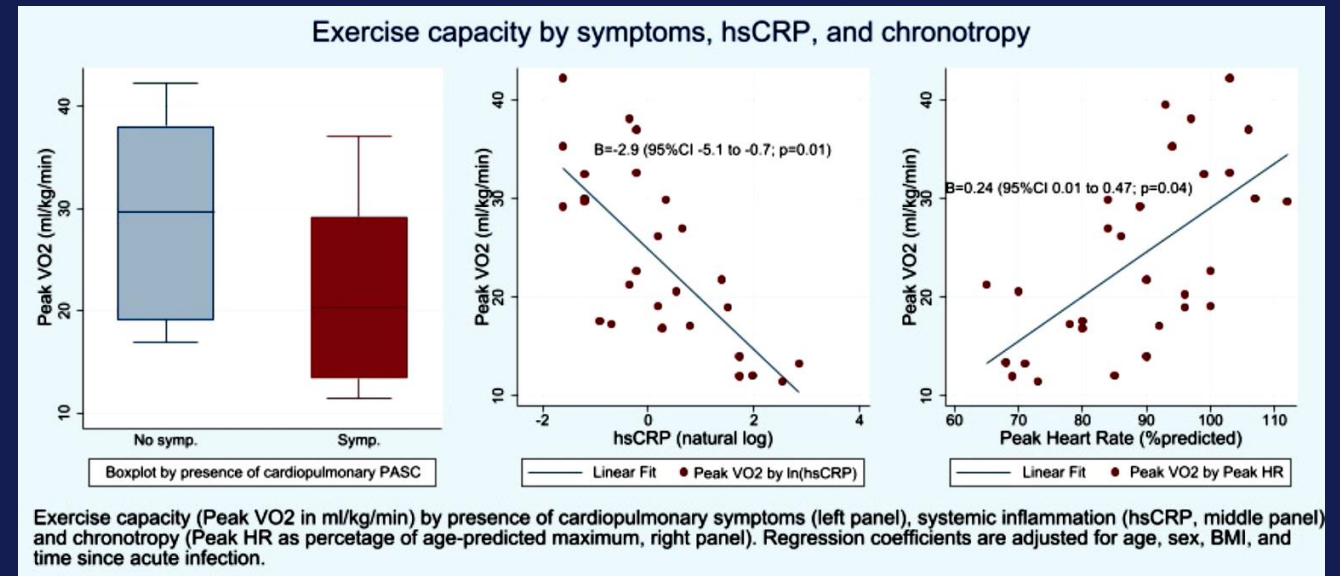


Ergebnisse:

- 12% mehr Symptome nach COVID-19 (30-120 Tage post COVID-19)
- **Signifikant mehr:** Anosmie, Dysrhythmie, Diabetes, GU Erkrankungen, Malaise, “Mental Health”, Elektrolytverschiebungen und unspezif. Thoraxschmerz

Hand auf's Herz, eine Frage von CRP und Frequenz?

- N = 120: Untersuchung von Biomarkern und Echokardiogramm >2 Mo. nach Infektion
- Subgruppenanalyse mit CMR, LZ-EKG, Belastungstest (CPET) nach >12 Mo.



- Persistierend erhöhtes hsCRP (OR 1.32) bei symptomat. Pat. und bei erniedrigter peak VO2 auch noch nach 12 Monaten (Symptome: PE (p = 0.04), reduzierte Belastungskapazität)
- V.a. Folge von “chronotropic incompetence”, nicht primär pulmonal bedingt



DAIG

Die Deutsche Aids-Gesellschaft e.V.

dagnä

Diskussion