



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

**Über die Veränderung der Insulinsensitivität in gesunden, freiwilligen Probanden nach
14-tägiger Einnahme von Tenofovir alafenamid-haltiger antiretroviraler Medikation**

Sebastian Peter Schulz

Vollständiger Abdruck der von der
Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen
Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Roland M. Schmid
2. Priv.-Doz. Dr. Christoph Spinner

Die Dissertation wurde am 09.10.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 16.06.2020 angenommen.

Diese Doktorarbeit widme ich
meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	11
1.1 HIV	11
1.2 Moderne antiretrovirale Kombinationstherapie (cART)	11
1.3 Genese der Insulinresistenz.....	14
1.4 Pathomechanismus der Genese der Insulinresistenz bei HIV-Patienten ohne cART	14
1.5 Pathomechanismus der Genese der Insulinresistenz bei HIV-Patienten unter cART	15
1.6 Nebenwirkungsprofil neuerer antiviraler Substanzen.....	17
1.7 Ziele der cART-Therapie	18
2 Methoden und Probanden	19
2.1 Studienhypothese	19
2.2 Primäre Zielgröße (primärer Endpunkt)	19
2.3 Sekundäre Zielgrößen (sekundäre Endpunkte).....	19
2.4 Studiendesign.....	22
2.5 Probanden – Einschluss-, Ausschluss- und Abbruchkriterien	24
2.5.1 Einschlusskriterien	24
2.5.2 Ausschlusskriterien	24
2.5.3 Abbruchkriterien und nachträglicher Ausschluss von Probanden	25
2.6 Studienmedikation in den drei Studiengruppen.....	26
2.7 Studienablauf	27
2.8 Hyperinsulinaämische euglykämische Clamp-Messung (HEGC-Messung) an Tag 1 und Tag 14 ± 2.33	
2.8.1 Vorbereitung und Sicherheit der HEGC-Messung.....	34
2.8.2 Durchführung der HEGC-Messung im Überblick	35
2.8.3 Die Insulininfusion	35
2.8.4 Die Glukoseinfusion.....	36
2.9 Laborparameter	36
2.9.1 Technische Analyse.....	37
2.9.2 Medikamentenspiegel.....	37
2.10 Statistik	38
2.10.1 Datenerfassung, Monitoring und Audit.....	38
2.10.2 Monitoring	39
2.10.3 Fallzahlberechnung.....	39
2.10.4 Statistische Auswertung, statistische Populationen und Analysen.....	40

3	Ergebnisse	42
3.1	Ausgewählte Baselinecharakteristika der Sicherheitsstudienpopulation.....	43
3.2	Baselinecharakteristika der PP-Studienpopulation	45
3.3	Protokollzusätze	47
3.4	Protokollabweichungen.....	47
3.5	Adhärenz der Probanden zur Studienmedikation	49
3.5.1	Befragung zur Adhärenz und Medikamentenzählung.....	49
3.5.2	Pharmakologische Adhärenzkontrolle	50
3.6	Primärer Endpunkt: Veränderung der Insulinresistenz durch die Prüfmedikation gemessen in M_{BW}	51
3.6.1	Gleichheit der Gruppen vor der Einnahme der Studienmedikation und Normalverteilung der Zielgröße.....	51
3.6.2	Veränderung des M_{BW} unter Studienmedikation.....	51
3.7	Sekundäre Endpunkte: Veränderung der Insulinresistenz durch die Prüfmedikation gemessen in $M_{BW/I}$ und M_{CR}	53
3.7.1	Gleichheit der Gruppen vor der Einnahme der Studienmedikation und Normalverteilung der Zielgrößen.....	53
3.7.2	Veränderung des $M_{BW/I}$ und M_{CR} unter Studienmedikation	54
3.8	Sekundäre Endpunkte: Lipide.....	55
3.8.1	Gleichheit der Gruppen vor der Einnahme der Studienmedikation und Normalverteilung der Zielgrößen.....	55
3.8.2	Veränderungen der Lipidwerte unter Studienmedikation	56
3.9	Sekundäre Endpunkte: Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Metabolismus, HOMA-IR, QUICKI, $1/QUICKI$ und HOMA- β	58
3.9.1	Gleichheit der Gruppen vor der Einnahme der Studienmedikation und Normalverteilung der Zielgrößen.....	58
3.9.2	Veränderungen des Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Metabolismus, HOMA-IR, QUICKI, $1/QUICKI$ und HOMA- β unter Studienmedikation	59
3.10	Ergebnisse der Sicherheitsanalyse	61
3.10.1	Sicherheitsparameter	61
3.10.2	Unerwünschten Ereignisse (AEs).....	62
3.10.3	Tod und andere ernsthafte unerwünschte Ereignisse	66
4	Diskussion	67
5	Zusammenfassung und Ausblick	72
6	Literaturverzeichnis.....	73
7	Abbildungsverzeichnis	81
8	Tabellenverzeichnis	83

9	Danksagung	85
10	Veröffentlichung	86
11	Anhang	87
11.1	Referenzwerttabelle Laborwerte	88
11.2	Kalkulationstool	90
11.3	Case Report Form	93
11.4	Adverse Event (AE) Formular	116
11.5	Informed Consent Form – ICF	117
11.6	Finale Protokollversion	134

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event (<i>unerwünschtes Ereignis</i>)
AG	Arbeitsgemeinschaft
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (<i>erworbenes Immunschwächesyndrom</i>)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AP	Alkalische Phosphatase
ART	Antiretrovirale Therapie
AST	Aspartat-Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index (<i>Körpermasseindex</i>)
C	Cobicistat
C-Peptid	Connecting Peptide (<i>Zusammenführendes Peptid</i>)
cART	Combined antiretroviral therapy (<i>kombinierte antiretrovirale Therapie</i>)
CD	Cluster of Differentiation (<i>Gruppe von Zellen mit gleichen immunphänotypischen Oberflächenmerkmalen</i>)
dl	Deziliter
CRF	Case Report Form (<i>Erhebungsbogen</i>)
CRO	Clinical Research Organisation (<i>klinische Forschungsorganisation</i>)
DRV	Darunavir
DRV/r	Ritonavir-geboostertes Darunavir
E	Elvitegravir
EU	Europäische Union
EMA	European Medicines Agency (<i>Europäische Arzneimittel-Agentur</i>)

et al.	et alii (<i>und andere</i>)
EudraCT-Nr.	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Number (<i>Studennummer der europäischen Behörde für Arzneimittelregulation</i>)
F	Emtricitabin
FDA	Food and Drug Administration (<i>Behörde für Lebens- und Arzneimittel in den USA</i>)
FDC	Fixed Dose Combination (<i>fixe Arzneimittelkombination</i>)
fl	Femtoliter
G	Giga (<i>Tausend</i>)
GCP	Good Clinical Practice (<i>gute klinische Praxis</i>)
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GMP	Good Manufacturing Practice (<i>gute Herstellungspraxis</i>)
HAART	Highly active antiretroviral therapy (<i>hochaktive antiretrovirale Therapie</i>)
HDL	High Density Lipoprotein (<i>Fettprotein mit hoher Dichte</i>)
HEGC	Hyperinsulinämische Euglykämische Clamp-Messung
HIV	Human Immunodeficiency Virus (<i>Humanes Immunschwächevirus</i>)
HOMA	Homeostasis Model Assessment (<i>Homöostase Modell-Erhebung</i>)
HPLC-MS	High Performance Liquid Chromatography – Mass Spectrometry (<i>Hochleistungsflüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung</i>)
I.E.	internationale Einheit (hier: Insulineinheit)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (<i>Internationales Komitee zur Harmonisierung von technischen Voraussetzungen für Arzneimitteleinsatz an Menschen</i>)

IMedIS	Institut für medizinische Informatik
INI	Integrase Strand Transfer Inhibitor (<i>Integrase-Inhibitor</i>)
INSTI	Integrase Strand Transfer Inhibitor (<i>Integrase-Inhibitor</i>)
IQR	Interquartile Range (<i>Interquartilenabstand</i>)
IR	Insulinresistenz
IZAR	Interdisziplinäres HIV-Zentrum
ITTe	Intention-to-treat population (Population, welche behandelt werden soll)
l	Liter
LC-MS/MS	Liquid chromatography - tandem mass spectrometry (<i>flüssige Chromatographie – Tandem-Massenspektrometrie</i>)
LDL	Low Density Lipoprotein (<i>Fettprotein mit geringer Dichte</i>)
log	Logarithmus
LP(a)	Lipoprotein (a)
LPV/r	Ritonavir - geboostertes Lopinavir
Max	Maximum
M _{BW}	Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf das Körpergewicht
M _{BW/I}	Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf Körpergewicht und die mittlere Insulinkonzentration
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin (<i>mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt</i>)
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (<i>mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration</i>)
M _{CR}	Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf Körpergewicht und mittlere Glukosekonzentration
MCV	Mean corpuscular volume (<i>mittleres Erythrozyteneinzelvolumen</i>)

MedDRA	Medical Diktionary for Regulatory Activities (<i>Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>)
Min.	Minimum
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MSZ	Münchner Studienzentrum
n	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
NNRTI	Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidischer HIV Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (vergleiche: Nukleotidanaloga)
PD	Privatdozent
PI	Proteaseinhibitor
POC	Point of care (<i>patientennahe Labordiagnostik</i>)
PP	Per-Protokoll-Studienpopulation
PT	Preferred term (<i>bevorzugter Begriff</i>)
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (<i>Quantitativer Insulinsensitivitätsüberprüfungsindex</i>)
R	Rilpivirin
RKI	Robert-Koch-Institut
rpm	revolutions per minute (<i>Umdrehungen pro Minute</i>)
RTV	Ritonavir
SAE	Serious Adverse Event (<i>schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</i>)

SD	Standard deviation (<i>Standardabweichung</i>)
SOC	System Organ Classes (<i>Systemorganklasse</i>)
SOPs	Standard Operating Procedures (<i>Standardvorgehensweise</i>)
STR	Single Tablet Regimen (<i>Eintablettenregime</i>)
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (<i>vermutete, unerwartete ernsthafte Nebenwirkung</i>)
TAF	Tenofovir alafenamid
TDF	Tenofovir Disoproxil Fumarat
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
Tsd.	Tausend
TUM	Technische Universität München
U	Unit (<i>Einheit</i>)
UNAIDS	United Nations Programme on HIV/AIDS (<i>Programm der Vereinten Nationen zur Bekämpfung von HIV und AIDS</i>)
Univ.-Prof.	Universitätsprofessor
USA	United States of America (<i>Vereinigte Staaten von Amerika</i>)
v.s.	Versus (<i>gegen</i>)
WHO	World Health Organization (<i>Weltgesundheitsorganisation</i>)
°C	Grad Celsius
%	Prozent
µl	Mikroliter

1 Einleitung

1.1 HIV

Derzeit sind etwa 86.100 Menschen in Deutschland und 36,9 Millionen Menschen weltweit mit dem Humanen Immunschwächevirus (HIV) infiziert (Das-Gemeinsame-Programm-Der-Vereinten-Nationen-Für-HIV/Aids, 2018; Robert-Koch-Institut, 2018). Die Übertragung des für die HIV-Infektion verantwortlichen HI-Virus findet sexuell, parenteral oder vertikal (bei der Geburt) statt. Das HI-Virus befällt die körpereigenen Immunabwehrzellen und führt so zu einer erworbenen, zellulären Immunschwäche und einem insgesamt komplexen Krankheitsbild. Ohne entsprechende antiretrovirale Therapie kommt es nach einer Latenzphase zum Ausbruch des erworbenen Immunschwächesyndroms (Acquired Immune Deficiency Syndrome, kurz: AIDS). Dieses ist gekennzeichnet durch das Auftreten von sogenannten AIDS-definierenden Erkrankungen und führt ohne Medikation schließlich zum Tode.

1.2 Moderne antiretrovirale Kombinationstherapie (cART)

Die Therapie von Patienten mit Humanem Immunschwächevirus (HIV) findet heutzutage meist frühzeitig nach Entdecken einer HIV-Infektion mit einer Kombination aus verschiedenen antiretroviralen Wirkstoffen statt. Damit ist in den allermeisten Fällen eine Suppression des Virus unter die sogenannte Nachweisgrenze mit immunologischer Erholung möglich (Robert-Koch-Institut, 2018). So kann ein Ausbrechen der Autoimmunerkrankung AIDS bei dauerhafter Einnahme suffizient verhindert werden. Die Lebenserwartung von HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie (cART) ist nach Studienlage mit jener der Normalbevölkerung vergleichbar oder sogar höher (Collaboration of Observational et al., 2012; May et al., 2014; Obel et al., 2011; Samji et al., 2013). Daten legen nahe, dass durch die frühzeitige Therapie zusammen mit einem Ausbau zielgruppenorientierter Testangebote zusätzlich die Ausbreitung im Sinne der Transmission verhindert werden kann (Robert-Koch-Institut, 2018).

Die HIV-Therapie ist eine antiretrovirale Therapie aus der Kombination verschiedener Wirkstoffe. Früher wurde sie als hochaktive antiretrovirale Therapie bezeichnet. Heute verwendet man den Namen cART (kombinierte antiretrovirale Therapie), welcher den Eigenschaften der Therapie besser gerecht wird.

Nach heutigen Leitlinien soll jedwede Form einer HIV-Infektion therapiert werden. Zuvor wurde ab einer CD-4-Helferzellzahl von unter 350/ μ l oder bei einer CD-4-Helferzellzahl von 250 – 500/ μ l und Vorliegen von Zusatzkriterien therapiert. In den heutigen Leitlinien wird die Behandlung aller HIV-Infizierten unabhängig von der CD-4-Helferzellzahl empfohlen (Die-Arbeitsgemeinschaft-Der-Wissenschaftlichen-Medizinischen-Fachgesellschaften-e.V., 2018; European-AIDS-Clinical-Society, 2018). Dies senkt auch das Risiko von Krebserkrankungen und anderen nicht-infektiösen Komorbiditäten bei HIV-Patienten (Borges et al., 2016; Group et al., 2015; Siedner, 2016; Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study et al., 2006).

Es wird eine Kombination aus mehreren Substanzen empfohlen, um Resistenzen zu vermeiden. Denkbar sind Kombinationen aus zwei bis vier antiretroviralen Wirkstoffen – möglicherweise aus verschiedenen Wirkstoffklassen.

Derzeit zugelassene Wirkstoffklassen sind:

- Nukleosidanaloga = Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)
- Nukleotidanaloga = Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)
- Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)
- Protease-Inhibitoren (PI)
- Integrase-Inhibitoren (INSTI)

In Leitlinien empfohlene Therapieregime zur Initialtherapie bestehen meist aus zwei NRTI und einem

- Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)
- Protease-Inhibitor (PI)
- Integrase-Inhibitor (INSTI)

Proteaseinhibitoren und Integraseinhibitoren können durch pharmakologische Wirkstoffverstärker, wie zum Beispiel Ritonavir oder Cobicistat, bei gleichzeitig verträglicherer Dosis in ihrer Wirkung augmentiert werden. Dies verringert auch mögliche Nebenwirkungen, insbesondere gastrointestinale Nebenwirkungen.

Insgesamt sind alle diese Wirkstoffkombinationen in der Lage, bei einer HIV-Infektion einen Ausbruch von AIDS zu verhindern und wie oben beschrieben die Lebenserwartung zu normalisieren. Kriterium für eine erfolgreiche Therapie ist eine Viruslast von weniger als 50 Viruskopien/ml Blut. Dies ist bei circa 95 % der therapierten Patienten der Fall (Robert-Koch-Institut, 2018). Für eine erfolgreiche suppressive Therapie muss die Medikation bisher lebenslang eingenommen werden und darf nicht abgesetzt werden. Im Lichte einer lebenslangen Einnahme der HIV-Medikamente bei gleichzeitig normaler Lebenserwartung ist die Auswahl der richtigen cART so vor allem bestimmt durch die Verträglichkeit der HIV-Medikamente. Die Verträglichkeit wird bestimmt durch eine geringe langfristige Toxizität, die die Lebenserwartung der Patienten nicht kompromittiert und die Lebensqualität so wenig wie möglich einschränkt. Eine Beobachtung der Nebenwirkung unter Medikation ist notwendig. Ziel ist daher eine toxizitätsarme oder -freie und leicht zu verabreichende Medikation (European-AIDS-Clinical-Society, 2018; Spinner, 2014). Eine Nichtbeachtung dieser Grundsätze kann zu mangelnder Adhärenz der Patienten und Therapieabbrüchen mit Folgen für den Therapieerfolg führen (Al-Dakkak et al., 2013). Um diese zu vermeiden, spielen einfache Einnahmebedingungen wie zum Beispiel die in den letzten Jahren vorangetriebene Reduktion des Regimes auf eine Tablette pro Tag eine besondere Rolle. Einfache Einnahmebedingungen verbessern nachweislich die Adhärenz der Patienten und senken damit auch die Hospitalisierungsrate (Boretzki et al., 2017; Cohen, Meyers, & Davis, 2013; Spinner, 2014).

Wichtige unerwünschte Nebenwirkungen der cART sind Änderungen der Insulinresistenz, Dyslipidämie und Lipodystrophie (Fettgewebsveränderungen) (Brown & Glesby, 2011). Den metabolischen Veränderungen, wie zum Beispiel eine erhöhte Insulinresistenz als Komorbidität HIV-infizierter Patienten, kommt eine große Bedeutung zu (Brown et al., 2005; Lake & Currier, 2013). So kann eine erhöhte Insulinresistenz zu Diabetes mellitus führen, was in Folge das kardiovaskuläre Risiko erhöhen kann (Behrens et al., 1999; Capel, Auclair, Caron-Debarle, & Capeau, 2012; Feeney & Mallon, 2011; Pyorala, Miettinen, Halonen, Laakso, & Pyorala, 2000). Bei Abnahme der infektiösen Komorbidität spielen die unerwünschten Nebenwirkungen der HIV-Therapie und die nicht-infektiösen Komorbiditäten einer HIV-Infektion, insbesondere Herz- und Kreislauferkrankungen, eine wichtige Rolle bei einer oftmals langandauernden Infektion und cART-Therapie (Non, Escota, & Powderly, 2017).

1.3 Genese der Insulinresistenz

Da die Insulinresistenz eine wesentliche potenzielle Nebenwirkung der cART ist, soll dieser Effekt bei modernen cART-Regimen wie Tenofovir alafenamid (TAF) untersucht werden. Hier soll nun kurz erläutert werden, wodurch eine Insulinresistenz generell bedingt ist.

Bei einer Insulinresistenz spricht die periphere Muskulatur und das Fettgewebe vermindert auf eine Stimulation mit dem Hormon Insulin an (Kahn, 1978). Diese Stimulation bewirkt im Normalfall die Aufnahme von Glukose in die Zelle und deren Verstoffwechslung. Je weniger die peripheren Zellen auf das vorhandene Insulin ansprechen und Glukose aufnehmen, desto mehr steigt der periphere Glukosespiegel. Als Konsequenz wird vermehrt Insulin ausgeschüttet. Die Zellen reagieren hierauf ihrerseits mit einer Verringerung der Insulinrezeptoren auf ihrer Oberfläche. Ein Teufelskreis beginnt, dessen Folge eine Verringerung der Fähigkeit des Körpers ist, Glukose zu metabolisieren. Das Ansteigen des peripheren Glukoseniveaus nennt man Diabetes mellitus.

Wie im Folgenden erläutert wird, beeinflusst sowohl die HIV Erkrankung selbst, als auch eine cART den Metabolismus.

1.4 Pathomechanismus der Genese der Insulinresistenz bei HIV-Patienten ohne cART

Bei der Untersuchung der metabolischen Nebenwirkungen der cART muss bedacht werden, dass HIV-assoziierte, cART unabhängige metabolische Veränderungen und die metabolischen Veränderungen durch in ihrer Zahl gestiegene Wohlstandserkrankungen wie das metabolische Syndrom und Diabetes mellitus einen Einfluss haben (Conley et al., 2015; Tate et al., 2012; Willig & Overton, 2016). Eine HIV-Infektion kann unabhängig von einer cART mit einer metabolischen Dysfunktion assoziiert sein (Willig & Overton, 2016). So ist eine HIV-Infektion auch in großen prospektiven Kohortenstudien mit Insulinresistenz, Hypertension und Hyperlipidämie assoziiert (Brener et al., 2016). Brener et al. konnten in ihrer Studie weiterhin bestätigen, dass eine höhere Insulinresistenz mit einer höheren Rate an Herzinfarkten assoziiert ist.

Mechanismen, die bei metabolischen Veränderungen unter HIV-Infektion wirken, sind veränderte Spiegel an Adipokinen (wie zum Beispiel erhöhte Adiponektinspiegeln), veränderte Spiegel an löslichem Tumor Nekrose Faktor (sTNFR1) und verminderte Leptinspiegel (Velooso et

al., 2012; Vigouroux et al., 2003; Willig & Overton, 2016). Der Glukosemetabolismus wird von HIV-assoziierten Veränderungen in den CD4+- und CD8+-T-Zellfunktionen negativ beeinflusst (Palmer et al., 2016). Die postprandiale Glukosekonzentration kann sich bei HIV-Patienten durch vermehrtes subkutanes Fett am Stamm, sowie verringertes subkutanes Fettgewebe an den Beinen erhöhen (Kosmiski et al., 2011). In HIV-Patienten findet man im Vergleich zur HIV-negativen Bevölkerung außerdem vermehrt weißes Fettgewebe und vermindertes braunes und beiges Fettgewebe (BAT) ist mit einer verbesserten Insulinsensitivität assoziiert (Chondronikola et al., 2016). Patienten, welche unter Lipodystrophie leiden, können dysfunktionale Muster von subkutanem Fettgewebe aufweisen (siehe oben) und zeigen gleichzeitig eine verminderte Expression von BAT-vergesellschafteten Genen (Dicer Gene), was in der Folge zu einer metabolischen Dysfunktion führt. Dies bedeutet, dass veränderte Genexpressionsmuster für die metabolische Dysfunktion bei HIV-Patienten mitverantwortlich sind (Torriani et al., 2016).

1.5 Pathomechanismus der Genese der Insulinresistenz bei HIV-Patienten unter cART

Die Entstehung einer Insulinresistenz bei HIV-infizierten Patienten wird durch viele Faktoren beeinflusst. Ein Faktor kann die cART sein. Dabei verursachen verschiedene Medikamentenklassen verschiedene Nebenwirkungen, die mit der Entstehung einer Insulinresistenz assoziiert sind (Souza, Luzia, Santos, & Rondo, 2013; Willig & Overton, 2016). Zusammenfassend konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen cART und einem neu aufgetretenen Diabetes mellitus nachgewiesen werden (De Wit et al., 2008). Die Inzidenz des Diabetes mellitus unter HIV-infizierten Patienten war um das Jahr 2000, nach der Einführung der cART, am höchsten und liegt auch heute noch immer höher als bei Nichtinfizierten (Capeau et al., 2012; Willig & Overton, 2016). Die Wirkstoffe der cART wurden jedoch in Bezug auf diese Nebenwirkungen weiterentwickelt. So muss nun zwischen den einzelnen Stoffklassen und Wirkstoffen differenziert werden.

Negative metabolische Einflüsse von Proteaseinhibitoren werden in der Literatur häufig beschrieben und gelten als gut gesichert (Hruz, 2011; Mulligan et al., 2000; Noor et al., 2001). Die ersten Hinweise zum Auftreten von vermehrtem abdominalen Fettgewebe lieferten 1998 Miller et al. in der Fachzeitschrift *Lancet* (Miller et al., 1998). Später kristallisierten sich als

Nebenwirkungen von Proteaseinhibitoren insbesondere die Insulinresistenz, Hyperlipidämie und periphere Lipodystrophie mit zentraler Adipositas heraus (Behrens et al., 1999; Carr et al., 1998; Carr et al., 1999; Murata, Hruz, & Mueckler, 2000; Tershakovec, Frank, & Rader, 2004). Proteaseinhibitoren rufen diese Nebenwirkungen durch Einflussnahme auf molekulare Mechanismen hervor. So sind sie Mediatoren der Blockade der Glukosetransporter (Murata et al., 2000). Genauer triggern die Proteaseinhibitoren die Inhibition von GLUT-4-Glukosetransportern, die unter Insulinstimulation Glukose in die Zelle transportieren (Hruz, 2011; Koster, Remedi, Qiu, Nichols, & Hruz, 2003).

Die Hyperinsulinämische Euglykämische Clamp-Messung (HEGC-Messung) gilt als Goldstandard der Messung von Insulinresistenz (DeFronzo, Tobin, & Andres, 1979; Hung et al., 2011). Sie wird in dieser Arbeit später unter Methoden genauer erklärt. Mittels HEGC-Messung konnten Gan et al. zeigen, dass die Lipodystrophie mit Insulinresistenz assoziiert ist (Gan et al., 2002). Hieraus ergibt sich keine Korrelation, wohl aber eine Verbindung der beiden Nebenwirkungen. Indirekt führt die Lipodystrophie mit peripherem Abbau von Fettgewebe und zentralem Aufbau von Fettgewebe zu einer veränderten Insulinantwort über vermehrte freie Fettsäuren (Feeney & Mallon, 2011; Grinspoon, 2003).

Ferner stehen weitere Mechanismen im Verdacht, die Insulinantwort unter Proteaseinhibitortherapie zu verändern, wie zum Beispiel die Glukosephosphorylierung (Behrens et al., 1999). Koster et al. sehen auch eine Störung in der Insulinfreisetzung durch die MIN6 Zellen des Pankreas unter Proteaseinhibitortherapie als Beitrag zur Störung der Glukosehomöostase (Koster et al., 2003).

Kim et al. fanden einen Einfluss von Ritonavir, einem Proteaseinhibitor, auf die Differenzierung von Adipozyten (Fettzellen). Ritonavir verminderte die Insulinantwort in reifen Adipozyten und verminderte die Expression von Adiponectin, einem Adipocytokin, welches den Adipozyt für Insulin sensibilisiert. Interleukin-6 wurde hier vermehrt induziert. Interleukin-6 ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches Insulinresistenz im Rahmen zytokiner Stimulation fördert (Kim, Wilson, Wabitsch, Lazar, & Stepan, 2006).

Eine weitere metabolische Veränderung, die bei der Entstehung von Diabetes mellitus durch Proteaseinhibitoren involviert ist, ist wahrscheinlich die mitochondriale Toxizität (De Wit et al., 2008).

Neben Proteaseinhibitoren können auch NRTIs diese mitochondrialen Dysfunktionen - zum Beispiel in Muskelgewebe - alterieren und tragen so maßgeblich zur Entwicklung einer

Insulinresistenz bei (Hruz, 2011). Dies trifft vor allem auf NRTIs vom Thymidin-Analoga-Typ zu (Fleischman et al., 2007).

Auch die als nebenwirkungsarm geltenden Integraseinhibitoren sind mit einer Vermehrung von viszeralem Fett als Mediator für eine Insulinresistenz assoziiert (McComsey et al., 2016). Alles in allem konnten die ansonsten weniger toxischen Medikationsregime das Problem der Fettgewebsalterationen nicht beseitigen (Willig & Overton, 2016). Weitere Forschung zu zugleich weniger toxische und das Fettgewebe weniger alterierenden Wirkstoffen ist daher wünschenswert.

Ein weiterer wichtiger Faktor bei der Entstehung einer Insulinresistenz unter cART ist eine generelle chronische Inflammation, die nach Beginn einer cART zu metabolischen Veränderungen führen kann (Brown, Tassiopoulos, Bosch, Shikuma, & McComsey, 2010).

Die cART-induzierte Insulinresistenz wird zusammenfassend von verschiedenen Faktoren hervorgerufen. Auch wenn mit neueren Wirkstoffen, insbesondere aus der NRTI-Klasse, weniger metabolische Nebenwirkungen assoziiert sind (McComsey et al., 2005), bleiben unerwünschte Nebenwirkungen (Haubrich et al., 2009). Ziel wäre jedoch eine neutrale Wirkung einer cART auf den Insulinstoffwechsel.

1.6 Nebenwirkungsprofil neuerer antiviraler Substanzen

Auf dem Weg zu einer besseren Verträglichkeit und Sicherheit von antiretroviralen Substanzen wurde Tenofovir alafenamid (TAF) entwickelt. TAF ist ein Prodrug von Tenofovir, von dem bislang das Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) zugelassen ist. Da Tenofovir selbst nicht oder nur in sehr geringen Mengen die Magenschleimhaut passieren kann, ist die Verwendung eines Prodrugs mit Fähigkeit zur gastrointestinalen Resorption erforderlich. Hierbei kann TAF im Vergleich zu TDF erheblich niedriger dosiert werden (De Clercq, 2016). Ziel war die Reduktion von Nebenwirkungen, insbesondere wie Nephrotoxizität und Knochenmineralsalzdichtegehaltsreduktion (De Clercq, 2018). TAF wurde in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) und der Europäischen Union (EU) im November 2015 zugelassen (De Clercq, 2016).

Das Nebenwirkungsprofil von Tenofovir alafenamid (TAF) kann allgemein als günstig beschrieben werden (Aloy et al., 2016; Eron et al., 2018; Winston et al., 2018). Bereits beim

Vorgänger TDF konnte keine Veränderung der Insulinresistenz unter TDF-Einnahme beobachtet werden. Es konnte insbesondere gezeigt werden, dass weder neuere NRTI wie Emtricitabin/Tenofovir Disoproxil Fumarate (F/TDF), Abacavir, Fixdosiskombinationen von Cobicistat geboostertem Elvitegravir/Emtricitabin/Tenofovir Disoproxil Fumarate (E/C/F/TDF) noch Proteaseinhibitor Ritonavir geboostertes Darunavir (DRV/r) kombiniert mit Emtricitabin/Tenofovir Disoproxil Fumarate (F/TDF +DRV/r) signifikante Effekte auf die Insulinresistenz in HIV-Patienten oder gesunden Probanden haben (Spinner et al., 2016; Tomaka et al., 2009).

Dennoch könnten Veränderungen des Lipidmetabolismus mit Änderungen in der Insulinresistenz von Patienten unter antiretroviraler Medikation assoziiert sein. In den Studien zu TDF wurde diese Medikation mit lipidsenkenden Effekten assoziiert (Santos et al., 2015; Santos et al., 2014). Diese Assoziation konnte bei TAF nicht identifiziert werden (Gotham, Hill, & Pozniak, 2017; Orkin et al., 2017; Santos et al., 2015). Die Auswirkungen von TAF auf die Insulinresistenz wurden nach unserem Kenntnisstand bislang nicht direkt untersucht und bleiben daher unklar.

1.7 Ziele der cART-Therapie

Übergeordnetes Ziel der cART-Therapie ist eine lebenslang toxisitätsarme und in der Anwendung unkomplizierte Versorgung von HIV-Patienten sowie die Bereitstellung einer ebensolchen Prophylaxe vor einer HIV-Infektion. Dies ist bei der Therapie von HIV-Patienten besonders vor dem Hintergrund der gestiegenen Lebenserwartung und den aus Studien bekannten Zusammenhängen zwischen geringerer Nebenwirkungswahrscheinlichkeit und damit steigender Medikamentenadhärenz der Patienten notwendig, um eine optimale, lebens- und gesundheitserhaltende Therapie zu ermöglichen.

Mit der Gabe bestimmter antiretroviraler Medikamente geht jedoch eine erhöhte Insulinresistenz einher (Carr et al., 1998; Feeney & Mallon, 2011). Dies ist ein etablierter Risikofaktor für Typ-2-Diabetes bei HIV-Patienten (Brenner et al., 2016). In Konsequenz kann sich bei einer Erhöhung der Insulinresistenz die Morbidität und Mortalität für die betroffenen Patienten erhöhen (Capel et al., 2012; Feeney & Mallon, 2011; Pyorala et al., 2000). Bis zu den Ergebnissen unserer Studie existierten nach unserem Wissen keine Daten für das direkte Risiko der Insulinresistenz bei Einnahme von Medikamenten mit dem Wirkstoff Tenofovir alafenamid (TAF). Die TAF-IR-Studie untersuchte daher direkte Effekte von TAF auf die Insulinresistenz und auf den Lipidstoffwechsel.

2 Methoden und Probanden

2.1 Studienhypothese

Mit der hier vorgestellten TAF-IR-Studie soll geprüft werden, ob eines der untersuchten Therapieregime F/TAF, E/C/F/TAF oder R/F/TAF einen signifikanten Einfluss auf die folgenden metabolischen Parameter der untersuchten Probanden hat.

2.2 Primäre Zielgröße (primärer Endpunkt)

Primäre Zielgröße der TAF-IR-Studie waren die Veränderung der Insulinsensitivität bei HIV-negativen, gesunden, normalgewichtigen, männlichen Probanden nach 14 ± 2 -tägiger Einnahme von entweder F/TAF (Descovy®, Gilead Science, USA, Studiengruppe I), E/C/F/TAF (Genvoya®, Gilead Science, USA, Studiengruppe II) oder R/F/TAF (Odefsey®, Gilead Science, USA, Studiengruppe III). Gemessen wurde diese mittels des Goldstandards zur Bestimmung der Insulinresistenz, der HEGC-Messung nach DeFronzo et al., angepasst nach Hung (DeFronzo et al., 1979; Hung et al., 2011). In den Berechnungsformeln wird der Mittelwert der Glukoseflussrate von Minute 60 bis 120 verwendet. Als Maß für die Insulinsensitivität dient die Glukoseutilisationsrate M_{BW} :

$$M_{BW} = \text{mg Glukose}/(\text{min} \cdot \text{kg})$$

Es wurde die Sensitivität des Gewebes auf Insulin für die primäre Zielgröße mittels der Glukoseflussrate angepasst an das Körpergewicht der Probanden gemessen und analysiert.

2.3 Sekundäre Zielgrößen (sekundäre Endpunkte)

Neben der Hauptzielgröße wurden weitere Zielgrößen zur Bestimmung der Insulinsensitivität herangezogen, die sich alle ebenfalls auf die Veränderung der Insulinsensitivität bei HIV-negativen, gesunden, normalgewichtigen, männlichen Probanden nach 14 ± 2 -tägiger Einnahme von entweder F/TAF (Descovy®, Gilead Science, USA, Studiengruppe I), E/C/F/TAF (Genvoya®, Gilead Science, USA, Studiengruppe II) oder R/F/TAF (Odefsey®, Gilead Science, USA, Studiengruppe III) beziehen.

Zur Berechnung der sekundären Zielgrößen aus der HEGC-Messung wurde ebenfalls die Berechnungsformel nach Hung et al. anlehnend an DeFronzo et al. (DeFronzo et al., 1979; Hung et al., 2011) herangezogen. Als sekundäre Endgrößen wurden verwendet:

Glukoseutilisationsrate $M_{BW/I} = \text{mg Glukose} \cdot \text{ml}/(\text{min} \cdot \text{kg} \cdot \mu\text{U})$

Bei der auf das Körpergewicht und die mittlere Insulinkonzentration normalisierten Glukoseutilisationsrate $M_{BW/I}$ wurde die mittlere Glukoseflussrate zusätzlich zum Körpergewicht noch an den Mittelwert der Insulinkonzentration im Zeitraum von Minute 60 bis 120 angepasst.

Glukoseutilisationsrate $M_{CR} = \text{dl}/(\text{min} \cdot \text{kg})$

Bei der auf das Körpergewicht und die mittlere Blutglukosekonzentration normalisierten Glukoseutilisationsrate M_{CR} wurde die mittlere Glukoseflussrate zusätzlich zum Körpergewicht noch an den Mittelwert der Blutglukosekonzentration im Zeitraum von Minute 60 bis 120 angepasst.

Aus der von unserer Arbeitsgruppe bereits durchgeführten Studie (STR-Studie) entnehmen wir, dass eine relevante Abnahme in der Glukoseutilisationsrate M_{BW} bei einer Änderung von ≥ 3 mg Glukose/(min*kg) zu erwarten ist (Spinner et al., 2016). In der Literatur wird bei einer Glukoseutilisationsrate $M_{BW} \geq 7,5$ mg Glukose/(min*kg) von einer angemessenen Insulinsensitivität ausgegangen. Bei einer Glukoseutilisationsrate $M_{BW} \leq 4$ mg Glukose/(min*kg) wird von einer Insulinresistenz ausgegangen. Bei einer Glukoseutilisationsrate zwischen $M_{BW} = 4,0 - 7,5$ mg Glukose/(min*kg) schließlich wird von einer verminderten Glukosetoleranz ausgegangen (Hung et al., 2011).

Zusätzlich zu den über die HEGC-Messung und die Glukoseutilisationsrate M gewonnen Werten für die Insulinsensitivität wurden in der vorzustellenden Studie weitere Parameter der Insulinsensitivität für die Überprüfung der Insulinsensitivität herangezogen. Bei diesen handelte es sich um:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Nüchtern-Serum-Insulin } [\mu\text{U/ml}] \times (\text{Nüchtern-Serum-Glukose } [\text{mg/dl}])}{405}$$

$$\text{HOMA-}\beta = \frac{360 \cdot \text{Nüchtern-Serum-Insulin } [\mu\text{U/ml}]}{(\text{Nüchtern-Serum-Glukose } [\text{mg/dl}] - 63)}$$

$$\text{QUICKI} = 1/(\log_{10} \text{ Nüchtern-Serum-Glukose [mg/dl]} + \log_{10} \text{ Nüchtern-Serum-Insulin [\mu U/ml]})$$

$$1/\text{QUICKI} = \log_{10} \text{ Nüchtern-Serum-Glukose [mg/dl]} + \log_{10} \text{ Nüchtern-Serum-Insulin [\mu U/ml]}$$

Als Grundlage für diese als mathematische Näherung errechneten Parameter der Insulinsensitivität diente die Bestimmung von Nüchtern glukose, C-Peptid und Serum-Insulin. Sie wurden jeweils aus Blutproben zu Minute 0 der ersten, beziehungsweise zweiten, HEGC-Messung entnommen. Die auf diese Weise errechnete Insulinresistenz erlaubte einen Vergleich der Werte zwischen der Stoffwechsellage vor und nach der zweiwöchigen Medikamenteneinnahme.

1985 führten Matthews et al. einen auf Computerberechnungen basierenden Näherungswert für die Insulinresistenz ein und nannten ihn HOMA (homeostasis model assessment). Er korreliert mit den Werten aus HEGC-Messungen. Die Autoren gehen von einer einfachen Feedbackschleife zwischen basaler Glukose und Insulinausschüttung aus. Es wird danach bei einer Nüchternperiode ein Gleichgewicht zwischen Glukoseaufnahme ins Gewebe, Insulinausschüttung aus den β -Zellen des Pankreas und Gukoneogenese entstehen (Matthews et al., 1985). Die Nüchternperiode vor der Abnahme der entsprechenden Laborparameter sollte nach einhelliger Meinung der zu Rate gezogenen Literatur zwölf Stunden betragen (Hung et al., 2011; Katz et al., 2000; Matthews et al., 1985; Sarafidis et al., 2007).

Katz et al. beschrieben im Jahr 2000 den QUICKI als wertvollen Parameter für klinische Studien. Im Vergleich war die mit dem QUICKI beschriebene Korrelation zum Goldstandard der HEGC-Messung enger als die des HOMA. Die Werte werden im Vergleich zum HOMA beim QUICKI logarithmisch verrechnet (Katz et al., 2000). Auch Sarafidis et al. fanden eine stark signifikante Korrelation zwischen HOMA, 1/HOMA, QUICKI und den Ergebnissen der Insulinresistenzmessung via HEGC-Messung. Sie weisen darauf hin, dass der QUICKI eine stärkere Reproduzierbarkeit aufweist und daher im untersuchten Patientenkollektiv (Patienten mit Bluthochdruck und Typ-2-Diabetes) den zu verwendenden Parameter zur Untersuchung einer Insulinresistenz darstellt (Sarafidis et al., 2007).

Wie oben beschrieben wird beim 1/QUICKI-Wert der Kehrwert des QUICKI bestimmt.

Der Schwellenwert für eine Insulinresistenz bei Analyse des HOMA-Index beträgt in der Normalbevölkerung $\geq 2,6$, der Schwellenwert für den QUICKI-Index beträgt $\leq 0,33$ (Ascaso et al., 2003). Es werden jedoch je nach Probandenpopulation unterschiedliche Werte angegeben (Tang, Li, Song, & Xu, 2015).

Folgende laborchemischen **Lipidwerte** wurden analysiert:

- Triglyzeride / Änderungen der Triglyzeride im Serum (mg/dl)
- Cholesterin / Änderungen der Cholesterinwerte im Serum (mg/dl)
- LDL / Änderungen* in LDL im Serum (mg/dl)
- HDL / Änderungen* in HDL im Serum (mg/dl)
- LDL/HDL-Verhältnis / Änderungen* im LDL/HDL-Verhältnis
- Lipoprotein (a) im Serum

*Änderungen beziehen sich auf die Differenz zwischen Baseline und Tag 14 ± 2

2.4 Studiendesign

In der vorzustellenden unizentrischen, randomisierten, nicht verblindeten, interventionellen, nationalen, dreiarmligen klinischen Phase I Arzneimittelstudie wurden mögliche Veränderungen in der Insulinsensitivität in jungen, gesunden, männlichen Freiwilligen untersucht, die für 14 ± 2 Tage eines von drei Tenofovir alafenamid-haltigen Präparaten einnahmen (TAF-IR-Studie). Vor und nach der Einnahme der Studienmedikation wurde die Insulinsensitivität mittels der HEGC-Messung ermittelt. Weitere metabolische Parameter wie das Lipidprofil wurden im Verlauf der Studie gemessen und untersucht.

Die Randomisierung der Probanden in Gruppen erfolgte in Abhängigkeit zur Studienmedikation. Von dreißig freiwilligen Probanden wurden jeweils zehn nach einem festgelegten Prozess in eine von drei Gruppen randomisiert.

Die Studie wurde durch die Technische Universität München, Fakultät für Medizin (TUM, Ismaninger Straße 22, 81675 München) gesponsert und finanziell durch Gilead Sciences, Inc., USA, gefördert. Die TUM wurde repräsentiert durch Dr. Christoph Spinner und das Interdisziplinäre HIV-Zentrum (IZAR) am Universitätsklinikum rechts der Isar (Ismaninger Straße 22, 81675 München). Alle Untersuchungen wurden am Universitätsklinikum rechts der Isar

durchgeführt. Die Studie wurde im Einklang mit den Richtlinien der guten klinischen Praxis „good clinical practice“ (ICH-GCP) und den entsprechenden Gesetzen, dem Arzneimittelgesetz (AMG) und der GCP-V, durchgeführt. Alle Mitarbeiter waren in guter klinischer Praxis, „good clinical practice“ (GCP), geschult. Die Studie wurde am 30.11.2016 beim Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eingereicht und am 13.02.2017 genehmigt. Sie hat die EudraCT-Nr. 2016-002750-20. Nach der Deklaration von Helsinki erhielt die TAF-IR-Studie durch die Ethikkommission der TU München am 26.01.2017 ein positives Votum (Projektnummer: 542/16Af). Die zuständigen Regierungsbehörden des Freistaates Bayern wurden informiert. Die Blutproben für die Analyse der Medikamentenspiegel, des „therapeutic drug monitoring“ (TDM), wurden im Labor Lademannbogen in Hamburg analysiert. Die Probanden erhielten nach Studienende eine Aufwandsentschädigung.

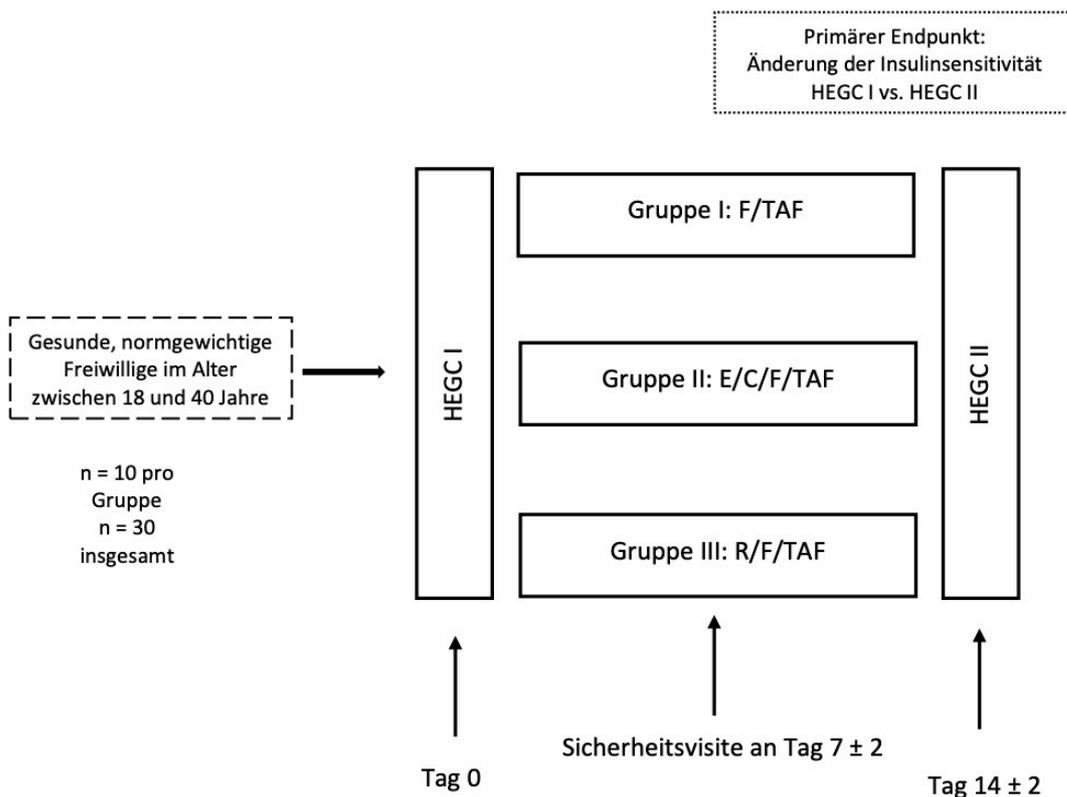


Abbildung 2.1 Übersicht über das Studiendesign der TAF-IR-Studie

Abkürzungen: C, Cobicistat; E, Elvitegravir; F, Emtricitabin; HEGC, Hyperinsulinämische Euglykämische Clamp-Messung; n, Anzahl; R, Rilpivirin; TAF, Tenofovir alafenamid

2.5 Probanden – Einschluss-, Ausschluss- und Abbruchkriterien

In die TAF-IR-Studie eingeschlossen werden durfte jede interessierte Person, die die Kriterien der finalen Protokollversion (siehe Anhang: Studienprotokoll mit Studiennummer TAF-1688-0030-I, Version 1.1_final vom 10.01.2017) und damit die unten aufgeführten Einschlusskriterien und damit keines der Ausschlusskriterien erfüllte. Es durften nur normgewichtige Probanden ohne akute oder chronische Erkrankungen, insbesondere ohne HIV-Infektion eingeschlossen werden, um etwaige Effekte von Erkrankungen und Übergewicht auf den Insulinstoffwechsel zu vermeiden. Auch Rauchen und Alkoholkonsum können sich bekanntermaßen negativ auf metabolische Funktionen wie die Insulinsensitivität auswirken, sodass Raucher und Personen mit einem Alkoholkonsum über einem Grenzwert von 15 g pro Tag ausgeschlossen wurden. Um Medikamenteninteraktionen auszuschließen, durften die Probanden in den letzten vier Wochen keine wiederholten Medikationen eingenommen haben und auch während der Studie neben der Studienmediation keine weiteren Medikamente einnehmen.

Um statistische Einflüsse durch Geschlechtsunterschiede auf eine relativ klein gehaltene Studienpopulation zu vermeiden, konnten lediglich Probanden männlichen Geschlechts in die Studie eingeschlossen werden. Der Einschluss beider Geschlechter hätte die Studienpopulation möglicherweise verzerrt. Männliche Probanden wurden gewählt, weil die Mehrheit der HIV-infizierten Personen in Deutschland, Europa und den USA männlich ist und die Studie so die Lebensrealität besser abbilden konnte.

2.5.1 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien lauteten nach der finalen Protokollversion wie folgt:

- gesunde, männliche Probanden im Alter von 18 bis 40 Jahren
- schriftliches Einverständnis und Bereitschaft zur Teilnahme an den Studienvisiten
- Einwilligung zur regelmäßigen und vollständigen Prüfmedikations-Einnahme
- Einwilligung zur Prävention von Zeugungen während der Dauer der Studie

2.5.2 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien lauteten nach der finalen Protokollversion wie folgt:

- Partizipation an anderen interventionellen klinischen Studien und/oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit Medizinprodukten in den letzten vier Wochen
- bekannte Allergien oder Kontraindikationen gemäß Fachinformation oder bekannte Unverträglichkeiten gegenüber der Einnahme der Prüfmedikation
- bekannte metabolische Störungen oder Erkrankungen, zum Beispiel Hypertriglyceridämie oder Diabetes mellitus
- Rauchen oder Alkoholkonsum (über 15 Gramm pro Tag)
- bekannte oder beim Screening festgestellte HIV-Infektion
- BMI unter 18 kg/m² oder über 25 kg/m²
- wiederholte Medikation oder antiretrovirale Medikation in den letzten 30 Tagen
- eine Abweichung in den Laborparametern, wie sie von unserem Labor festgelegt waren, für:
 - ALT (Alanin-Aminotransferase)
 - AST (Aspartat-Aminotransferase)
 - Bilirubin
 - Kreatinin
 - TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon)
- Blutdruck von systolisch über 140 mmHg oder unter 100 mmHg
- Blutdruck von diastolisch über 90 mmHg oder unter 60 mmHg
- Herzfrequenz von über 100 pro Minute oder unter 60 pro Minute
- QTc-Zeit Abweichungen im EKG
- bekannte Leber- oder Niereninsuffizienz, relevante Herz-Kreislauf-Störungen, pulmonale, gastrointestinale, endokrinologische, rheumatologische, neurologische, psychiatrische oder metabolische Erkrankungen
- jede Situation, in der die Sponsoren der Studie einen Hinderungsgrund für die Studie sehen
- Gefängnisinsassen oder gerichtlich untergebrachte Personen

2.5.3 Abbruchkriterien und nachträglicher Ausschluss von Probanden

Ziel war es, jeden Probanden für die nach Prüfplan vorgesehene Zeit mit der Studienmedikation zu exponieren. Nach Prüfplan konnte ein Proband jedoch die Studie frühzeitig beenden oder konnte von der Studie ausgeschlossen werden, wenn die unten festgeschriebenen Kriterien

vorlagen. Jedem Probanden, der die Studie frühzeitig beendete, wurde der Besuch der letzten Studiervisite (EOT-Visit) an Tag 14 ± 2 empfohlen. Die Visite konnte auf Wunsch vorgezogen werden.

Für einen Studienabbruch galten folgende Kriterien:

- nachträglicher Entzug der Studieneinwilligung durch den Probanden. Dies war ohne Strafe jederzeit möglich und wurde im CRF (Case Report Form) dokumentiert
- Unvermögen oder Verweigerung der regelmäßigen Einnahme gemäß Protokoll
- Überempfindlichkeit, Allergie, Grad 3 oder 4 toxische Nebenwirkungen, ein SAE (serious adverse event) oder andere nicht tolerierbare Nebenwirkungen als Reaktion auf eines der Prüfpräparate
- nachträgliche Erfüllung von Ausschlusskriterien einschließlich laborchemischer Ausschlusskriterien
- sonstige Umstände, welche nach Ansicht des Leiters der klinischen Prüfung oder des Sponsors gegen eine Fortsetzung der Studie sprechen
- keine protokollgemäße Durchführung der Studie

2.6 Studienmedikation in den drei Studiengruppen

Die Studienmedikation (IMP) wurde durch die Apotheke Heidelberg als Prüfmedikation in Übereinstimmung mit gesetzlichen Vorgaben nach guter Herstellungspraxis (GMP) für jeden Probanden in Blister verpackt und etikettiert. Die Etikettierung erfolgt nach § 5 der „Good Clinical Practice“-Verordnung (GCP-V). Alle verabreichten Medikamente waren zum Studienzeitpunkt für die Therapie einer HIV-Infektion in Deutschland zugelassen. Die Studienmedikation wurde nach Herstellerangaben bei Raumtemperatur gelagert. Untersucht wurden folgende Studienpräparate des pharmazeutischen Lizenzinhabers Gilead Sciences (Martinsried, Deutschland):

Studiengruppe I

Markenname:	Descovy®
INN (International Nonproprietary Name):	Emtricitabine (NRTI)/Tenofovir alafenamid (NRTI)
Abkürzung:	F/TAF
Dosierung:	1x 200/25mg
Einnahme:	Per os, 20:00 Uhr ± 2h, zu einer Mahlzeit für 14 ± 2 Tage
Seriennummer (<i>Batch No.</i>):	TAF-201713
Haltbarkeitsdatum (<i>expiry date</i>):	04/2018

Studiengruppe II

Markenname:	Genvoya®
INN (International Nonproprietary Name):	Elvitegravir (INI)/Cobicistat (boost)/Emtricitabine (NRTI)/Tenofovir alafenamid (NRTI)
Abkürzung:	E/C/F/TAF
Dosierung:	1x 150/150/200/10 mg
Einnahme:	Per os, 20:00 Uhr ± 2h, zu einer Mahlzeit für 14 ± 2 Tage
Seriennummer (<i>Batch No.</i>):	TAF-201712
Haltbarkeitsdatum (<i>expiry date</i>):	03/2018

Studiengruppe III

Markenname:	Odefsey®
INN (International Nonproprietary Name):	Emtricitabin (NRTI)/Rilpivirine (NNRTI)/Tenofovir alafenamid (NRTI)
Abkürzung:	R/F/TAF
Dosierung:	1x 25/200/25 mg
Einnahme:	Per os, 20:00 Uhr ± 2h, zu einer Mahlzeit für 14 ± 2 Tage
Seriennummer (<i>Batch No.</i>):	TAF-201714
Haltbarkeitsdatum (<i>expiry date</i>):	03/2018

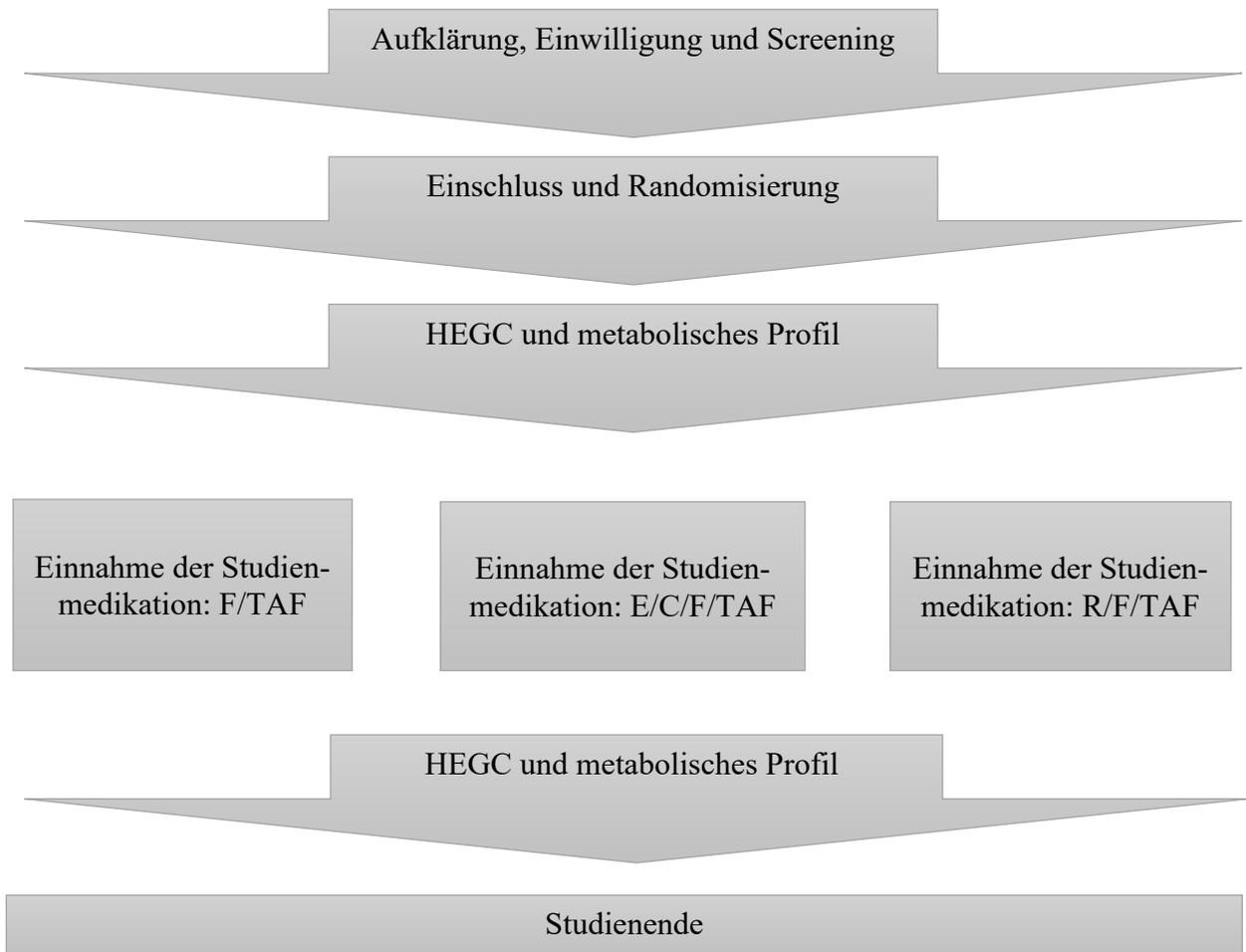
2.7 Studienablauf

Die Einhaltung der zeitlichen Abfolgen sowohl für die Studie insgesamt als auch für jeden einzelnen Probanden im Speziellen wurde von der finalen Protokollversion (im Anhang: Studienprotokoll mit Studiennummer TAF-1688-0030-I, Version 1.1_final vom 10.01.2017) genau geregelt. Sie musste unbedingt eingehalten werden, um die Qualität der Daten zu gewährleisten, und wurde mittels eines Worksheets sichergestellt und mittels Papier-basierten Case Report Form (CRF, siehe Anhang) dokumentiert.

In der folgenden Abbildung wird der Studienablauf zur Übersicht grafisch dargestellt. Nach dem Screening- und Einwilligungsprozess und der Randomisierung erfolgte die Durchführung der Studie.

Deren Ablauf in fünf Visiten ist hier zunächst grafisch, dann tabellarisch (als Text und als Matrix) dargestellt.

Abbildung 2.2 Studienverlauf der TAF-IR-Studie



Abkürzungen: C, Cobicistat; E, Elvitegravir; F, Emtricitabin; R, Rilpivirin; TAF, Tenofovir alafenamid

Abbildung 2.3 Übersicht der Studienvisiten und zugehörigen studienspezifischen Maßnahmen der TAF-IR-Studie in Textform

Tag -1 bis -7 (Visite 0):	Aufklärung, schriftliche Einwilligung, Screening: Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und HIV-Test, Basisinformationen zum medizinischen Hintergrund, Vitalparameter, Körperliche Untersuchung
Tag 0 (Visite 1):	SAE/AE-Report, klinische Chemie, Hämatologie, Urin-Stix, metabolisches Profil, HEGC-Messung (nüchtern), Randomisierung, Tablettenzählung, Verträglichkeitsberatung, Beginn der Einnahme der Studienmedikation
Tag 3 ± 1 (Visite 2):	Telefonischer Kontakt: SAE/AE – Report, anamnestische Adhärenzabfrage, Verträglichkeitsberatung
Tag 7 ± 2 (Visite 3):	Vitalparameter, klinische Chemie, Hämatologie, Urin-Stix, Serum Asservation zur pharmakologischen Adhärenzkontrolle, anamnestische Adhärenzabfrage, Tablettenzählung, Verträglichkeitsberatung
Tag 10 ± 1 (Visite 4):	Telefonischer Kontakt: SAE/AE – Report, anamnestische Adhärenzabfrage, Verträglichkeitsberatung
Tag 14 ± 2 (Visite 5):	SAE/AE-Report, klinische Chemie, Hämatologie, Urin-Stix, metabolisches Profil, HEGC-Messung (nüchtern), Tablettenzählung, Verträglichkeitsberatung, Ende der Einnahme der Studienmedikation

Abkürzungen: AE, Adverse Event (*unerwünschtes Ereignis*); HEGC, Hyperinsulinämische Euglykämische Clamp-Messung; HIV, Human Immunodeficiency Virus (*Humanes Immunschwächevirus*); SAE, Serious Adverse Event (*schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis*)

Abbildung 2.4 Übersicht der Studienvisiten und zugehörigen studienspezifischen Maßnahmen im Verlauf der TAF-IR-Studie in Tabellenform

	Visite 0	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5 = "End of trial"
	Screening (Tag -1 bis Tag -7)	Baseline (Tag 0)	Telefonvisite (Tag 3±1)	Präsenzvisite (Tag 7±2)	Telefonvisite (Tag 10±1)	Präsenzvisite (Tag 14±2)
schriftliche Einwilligung	X					
Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und HIV-Test	X*					
Randomisierung		X				
SAE/AE-Report		X	X	X	X	X
Einnahme der Studienmedikation		Start	>	>	>	Stop
medizinische Vorgeschichte	Start	>	>	>	>	Stop
Basisinformationen zum medizinischen Hintergrund	X					
Vitalparameter	X			X		X
körperliche Untersuchung	X					
HEGC-Messung		X				X
klinische Chemie, Hämatologie, Urin-Stix		X		X		X
metabolisches Profil (LDL, HDL, Lp(a), LDL/HDL-Ratio, Triglyzeride, Cholesterol). Glukose, Insulin, C-Peptid mit QUICKI, 1/QUICKIE, HOMA-IR und HOMA-β		X				X
Serum-Asservation zur pharmakologischen Adhärenzkontrolle				X		X
anamnestische Adhärenzabfrage		Start	>	>	>	Stop
Tablettenzählung		X		X		X
Verträglichkeitsberatung		Start	>	>	>	Stop

* wurde erst nach erfolgter Probandenaufklärung und Einwilligung vorgenommen

Vor Einschluss wurde jeder Proband mündlich und schriftlich über die Art, das Ziel und die möglichen Konsequenzen der Studie aufgeklärt. Verschriftlicht wurde das Einverständnis über das Informed Consent Form (ICF: Siehe Anhang). Ohne schriftliches Einverständnis konnten Probanden nicht in die Studie aufgenommen werden. Nach der Aufklärung über Risiken der Studie durch einen Prüfarzt hatten Probanden genügend Zeit für ihre Entscheidung zur Teilnahme an der Studie. Die Möglichkeit eines Zurückziehens des Einverständnisses zu jedem Zeitpunkt ohne Konsequenzen für die Weiterbehandlung wurde erläutert.

Nach dem schriftlichen Einverständnis und der Medikationsaufklärung wurden die Probanden für das Screening körperlich untersucht und hinsichtlich der medizinischen Vorgeschichte, sowie der Ein- und Ausschlusskriterien anamnestiziert. Zudem wurde eine Schwangerschaftsverhütungsberatung durchgeführt. Die Befunde wurden ausgewertet und im CRF dokumentiert, bevor an Tag 0 die erste Visite stattfand.

Bestimmt wurden bei Visite 0 die Blutwerte zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und der Patientensicherheit: Hämatologie, Leber-, Nieren- und Stoffwechselwerte und das Lipidprofil. Für die Hämatologie wurden folgende Werte bestimmt: Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCH, MCV, MCHC, Thrombozyten. Unter „Leberwerte“ wurden folgende Werte subsummiert: Alkalische Phosphatase, Bilirubin (gesamt), Gamma-GT, GPT (ALAT), GOT (ASAT). Als „Nierenwerte“ wurden folgende Werte bestimmt: Natrium, Kalium, Kreatinin. Als Stoffwechselwerte wurden Glukose, HbA1c, TSH. Das Lipidprofil beinhaltete folgende Werte: Cholesterin, Triglyzeride, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LP(a) bestimmt.

Zur ersten Visite wurden mögliche SAE/AE dokumentiert, Einnahme von Begleitmedikation erfragt, die Nüchternheit erfragt und es erfolgte die erste HEGC-Messung. Hiernach wurden die Probanden randomisiert. Die Zuteilung der 30 Probanden in die drei Studiengruppen erfolgte mittels zuvor erstellter versiegelter Umschläge. Entsprechend der Randomisierungsgruppe wurde die Studienmedikation gezählt, ausgegeben und die Ausgabe dokumentiert. Es fand eine Verträglichkeitsberatung statt, nachdem zuvor bereits eine Aufklärung über die Studienmedikation in der Visite 0 stattgefunden hatte. Die Probanden sollten am Abend des als Tag 0 definierten Tages die Studienmedikation zum ersten Mal einnehmen.

Zu Visite 1, 3 und 5 wurden erneut Blutwerte zur Hämatologie, Leber-, Nieren- und Stoffwechselwerte sowie das Lipidprofil bestimmt.

(Hämatologie: Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCH, MCV, MCHC, Thrombozyten. Leberwerte: Alkalische Phosphatase, Bilirubin (gesamt), Gamma-GT, GPT (ALAT), GOT (ASAT). Nierenwerte: Natrium, Kalium, Kreatinin. Stoffwechselwerte: Glukose. Lipidprofil: Cholesterin, Triglyzeride, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin). TSH, Hba1c und Lp(a) wurden nicht erneut bestimmt.

Zusätzlich wurde mithilfe einer Urin-Stix Untersuchung das spezifische Gewicht, die Leukozyten, das Nitrit, der pH-Wert, das Eiweiß, die Glukose, die Ketonkörper, das Urobilinogen, das Bilirubin und Blut im Urin untersucht.

An Tag 3 ± 1 und Tag 10 ± 1 erfolgte ein telefonischer Kontakt bei dem jeweiligen Probanden. Es wurden mögliche SAE/AE dokumentiert, anamnestische Einnahmetreue sowie die Einnahme von Begleitmedikation erfragt und eine Verträglichkeitsberatung durchgeführt.

An Tag 7 ± 2 erfolgte eine Präsenzvisite mit Messung der Vitalparameter, Laborparameter, Urin-Stix und einer Serum-Asservation zur pharmakologischen Adhärenzkontrolle. Außerdem wurde die Adhärenz und Einnahme von Begleitmedikation erfragt, die Tabletten gezählt und eine Verträglichkeitsberatung durchgeführt.

An Tag 14 ± 2 erfolgte die letzte Visite mit HEGC-Messung, AE/AE-Report, klinischer Chemie, Hämatologie, Urin-Stix, metabolisches Profil, Erfragen der Einnahme von Begleitmedikation, Tablettenzählung und Verträglichkeitsberatung.

2.8 Hyperinsulinaämische euglykämische Clamp-Messung (HEGC-Messung) an Tag 1 und Tag 14 ± 2

Spezifisch verwendeten wir die HEGC-Messung nach DeFronzo et al., die nach Hung et al. angepasst wurde (DeFronzo et al., 1979; Hung et al., 2011). Hierbei analysierten wir die Sensitivität des Gewebes auf Insulin mittels Analyse der Glukoseflussrate angepasst an das Körpergewicht der Probanden ($M_{BW} = [\text{mg Glukose}/(\text{min} \cdot \text{kg})]$). Um die Glukoseflussrate als Variable analysieren zu können wurde während der Messung die Plasmaglukosekonzentration konstant euglykämisch bei etwa 90 mg/dl gehalten. Hypothetisch entspricht die

Glukoseinfusionsrate in diesem Zustand der Glukoseaufnahme des Gewebes ohne jegliche endogene Insulinausschüttung, da diese durch die exogene Insulinzufuhr unterdrückt wird. Da in diesem Zustand kein Glukoseüberschuss besteht, ist auch die endogene Glukagonsekretion hypothetisch sistiert. So kann über die exogen zugeführten Insulin- und Glukosemengen die Sensitivität des Gewebes auf Insulin getestet werden.

2.8.1 Vorbereitung und Sicherheit der HEGC-Messung

Die Probanden wurden beim Screening mündlich und schriftlich angewiesen vor der HEGC-Messung an Tag 0 eine zwölfstündige Nüchternperiode einzuhalten. Die Probanden wurden um 6:30 Uhr morgens einbestellt und es wurden zunächst die übrigen Schritte des Protokolls wie zuvor beschrieben und im Worksheet angeleitet befolgt, bevor die HEGC-Messung um 7:00 Uhr begann. So wurden neben den Sicherheitsparametern der Insulinwert, das Kalium, der C-Peptidwert (connecting-peptide) und die Serumlipide im nüchternen Zustand (Triglyzeride, Cholesterol, HDL, LDL und LDL/HDL-ratio), sowie der Serumglukosewert im nüchternen Zustand im Natriumfluorid-Plasma bestimmt. Die Einhaltung der Nüchternperiode wurde abgefragt und der Urin der Probanden wurde wie vorgesehen analysiert.

Zu Visite 3 und 5 wurde eine Blutasservierung von mindestens 9 ml Serum/EDTA Blutes mittels Monovetten® (Sarstedt, Deutschland) zur pharmakologischen Medikationsspiegelkontrolle vorgenommen. Die Probe wurde auf Eis gelegt und mit 3000 rpm für 15 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde bei -20 Grad Celsius aufbewahrt.

In Vorbereitung auf die HEGC-Messung wurden zwei großlumige, peripher-venöse Venenverweilkanülen (Braun Vasofix® Braunüle® G16 grau) in die Vena cephalica am rechten und linken Arm gelegt. Aus diesen wurden zunächst der baseline Nüchternblutzuckerwert bestimmt und in das CRF und das von der Arbeitsgruppe entwickelte Kalkulationstool eingetragen. Sauerstoffsättigung, Blutdruck und Puls wurden während der gesamten Dauer der HEGC-Messung mittels eines Monitors kontrolliert. Zudem wurden die Kaliumwerte mit den regulären Messungen alle fünf Minuten kontrolliert. Dies war sicherheitsrelevant, da es bekanntermaßen bei Insulingabe durch Cotransport des Kaliums mit Glukose in die Zellen kommt und auf diese Weise Hypokaliämien entstehen können. Um dem entgegenzuwirken, wurde bei grenzwertigen Kaliumwerten (<3,4 mmol/l) eine orale Substitution mit Kalinor Brause (2,17 g Kaliumcitrat, 2,057 g Zitronensäure und 2 g Kaliumhydrogencarbonat) durchgeführt. Klinische Beschwerden

während und nach dem Insulin-Clamp wurden in das Case Report Form (CRF) eingetragen und auf einem Adverse Event (AE) Formular (siehe Anhang) dokumentiert.

Alle Messungen der Blutzuckerwerte und des Kaliums wurden mittels eines patientennahen Point-of-Care-Gerätes der Firma Siemens (RapidPoint f400/405®) durchgeführt. Es wurde stets venöses und kein arterielles Blut verwendet. Dies war einerseits aus ethischen Gründen, andererseits zur Vermeidung von möglichen Schäden an unseren gesunden Probanden vorgesehen und alteriert nach vergleichenden Studien die Ergebnisse der HEGC-Messung nicht (Nauck, Blietz, & Qualmann, 1996).

2.8.2 Durchführung der HEGC-Messung im Überblick

Ab dem Beginn der HEGC-Messung um 7:00 Uhr wurde für 120 Minuten über den einen peripher-venösen Zugang eine definierte Menge Insulin mit einer konstanten Flussrate und eine 20-prozentige Glukoselösung (Baxter, Deutschland) mit variabler Flussrate kontinuierlich infundiert. Die Flussrate der Glukosekonzentration wurde mittels der Messungen aus dem anderen peripher-venösen Zugang so angepasst, dass ein konstanter Ziel-Glukose-Spiegel von circa 90 mg/dl (Glukosehomöostase) erreicht wurde. Die Glukosehomöostase wurde nach 60 Minuten erwartet (Hung et al., 2011). Zu Minute 0, 20, 40, 60, 80 und 120 wurde Blut für die laborchemische Analyse der Insulinlevel abgenommen. Zu Minute 60 und 120 wurde Blut für die laborchemische Analyse des C-Peptidlevel abgenommen. Die Insulinsensitivität wurde aus den Werten von Glukose, Insulin und C-Peptid von Minute 60 bis 120 nach DeFronzo et al. angepasst nach Hung et al. errechnet. Für die sekundäre Endpunktanalyse wurde aus den Daten die Insulinindizes „HOMA-IR“, „HOMA-β“, „QUICKI“ und „1/QUICKI“ errechnet. Alle erfassten Daten wurden im CRF festgehalten.

2.8.3 Die Insulininfusion

Das Insulin (Sanofi-Aventis, Deutschland) wurde jeweils frisch in eine Spritze für den Infusomaten (Braun, Infusomat® P) aufgezogen. Hierfür wurden 40 Internationale Einheiten (IE) Insulin mit 39 ml 0,9-prozentiger Natriumchlorid-Lösung auf 40 ml verdünnt, sodass 1 ml Lösung eine internationale Einheit (IE) Insulin enthielt.

Die konstante Insulininfusion wurde mit einer Insulinflussrate von $(2 \text{ mU}/(\text{kg}\cdot\text{min})\cdot 60)/100$ angesetzt. Hierdurch ergab sich eine Insulinflussrate von $0,12 \text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$. Sie wurde mit dem Körpergewicht des Probanden multipliziert, wodurch sich die individuelle, konstante

Insulinflussrate ergab. Die Insulininfusion mit der errechneten Flussrate setzte zu Beginn der Messung um 7:00 Uhr (Minute 0) ein und endete nach 120 Minuten.

2.8.4 Die Glukoseinfusion

Nach einer zehnminütigen „priming“-Phase mit Insulininfusion wurde mit der Glukoseinfusion von 20-prozentiger Glukoselösung mittels Infusomat (Braun, Infusomat® P) begonnen. Manuell wurde die Serumglukosekonzentration alle fünf Minuten mit dem Point-of-Care-Gerät (RapidPoint 400/405®, Siemens, Eschborn, Deutschland) gemessen. Aus den Daten zur aktuellen Glukosekonzentration, der Glukosekonzentration vor fünf Minuten, der Glukoseflussrate vor zehn Minuten und der Glukosekonzentration im Blut des Probanden vor Beginn der Messung (basaler Glukosewert oder Nüchternglukosewert) wurde mittels eines von der Arbeitsgruppe entwickelten Kalkulationstools (siehe Anhang) die aktuell notwendige Glukosezufuhr nach Hung et al. und DeFronzo et al. errechnet (DeFronzo et al., 1979; Hung et al., 2011). Die Glukosezufuhr wurde wie berechnet manuell am Infusomat eingestellt.

Die Berechnung der aktuellen Glukoseflussrate erfolgte durch die Multiplikation der folgenden drei Werte:

1. Der basale Glukosewert (Nüchternglukosewert) geteilt durch den aktuellen Glukosewert
2. Basaler Glukosewert geteilt durch den Glukosewert vor fünf Minuten.
3. Glukoseflussrate vor zehn Minuten

Zusätzlich wurde eine Volumenkorrektur nach DeFronzo et al addiert (DeFronzo et al., 1979). Durch die so berechneten Anpassungen der Glukoseflussrate sollte nach 60 Minuten ein konstanter Ziel-Glukose-Spiegel von circa 90 mg/dl erreicht werden (Glukosehomöostase). So konnten aus dem Körpergewicht des Probanden und der mittleren Glukoseflussrate, dem Mittelwert der Insulinkonzentration und der mittleren Glukosekonzentration von Minute 60 bis 120 die entsprechenden Parameter für die Insulinresistenz berechnet werden.

2.9 Laborparameter

Die Analyse aller Laborparameter fand, abgesehen von der Überprüfung der Medikamentenspiegel - Therapeutic Drug Monitoring (TDM) - im selben Haus statt wie die Studie. Das Labor des Klinikums rechts der Isar im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Ismaninger

Str. 22, Bau 557, 81675 München ist ein ringakkreditiertes Labor, wodurch regelmäßig Ringversuche zur Qualitätssicherung stattfinden. Bei den in der Studie verwendeten Laborparametern handelt es sich um Routinebefunde, die in akkreditierten Verfahren analysiert wurden, wie sie auf der Webseite des Labors zum Qualitätsmanagement beschrieben sind (Institut-für-Klinische-Chemie-und-Pathobiochemie, 2018).

2.9.1 Technische Analyse

Blut zur Bestimmung des Blutbildes wurde mittels EDTA-Monovetten® (Sarstedt, Deutschland) abgenommen. Folgende Werte wurden durch die folgenden Verfahren bestimmt: Leukozyten optoelektronisch, Erythrozyten durch Impedanzmessung, Hämoglobin photometrisch, Hämatokrit rechnerisch/durch eine Hämatokrit-Zentrifuge, mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt (MCH) rechnerisch, mittleres Erythrozyteneinzelvolumen (MCV) rechnerisch, mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) rechnerisch und Throbozyten durch Impedanzmessung/optoelektronisch. Der HbA1c-Wert wurde im EDTA-Blut mittels Turbidimetrie bestimmt.

Blut zur Bestimmung von Kreatinin, AP, Bilirubin, Gamma-GT, ALAT, ASAT, Glukose, Cholesterin, HDL, LDL, Triglyzeride, Lipoprotein (a) wurde mittels Serum-Monovetten® (Sarstedt, Deutschland) abgenommen und jeweils photometrisch bestimmt.

Die Serumkonzentration der jeweiligen Parameter wurde unter Verwendung des Cobas-8000-Systems der Firma Roche Diagnostics GmbH bestimmt. Des Weiteren wurde Blut für die Bestimmung des TSH-Wertes mittels Serum-Monovetten® (Sarstedt, Deutschland) abgenommen und mithilfe eines Elektrochemilumineszenz-Immunoassay bestimmt. Natrium und Kalium wurden mittels ISE-Einheit abgenommen.

Insulin wurde im Serum mithilfe eines doppelten Antikörper-Chemolumineszenz-Immunoassays (CLIA) der Firma DiaSorin, Deutschland, mittels eines LIASON Gerätes bestimmt. Das C-Peptid wurde mit gleichem Assay durch das Gerät Cobas-8000; der Firma Roche, Deutschland bestimmt.

2.9.2 Medikamentenspiegel

Zur Überprüfung der Adhärenz und Einnahmetreue wurde der Medikamentenspiegel des in allen drei Gruppen einzunehmenden Medikaments Tenofovir alafenamid mit Einverständnis der Probanden bestimmt.

Hierfür wurde zu Visite 3 und 5 jeweils circa 12 h nach der letzten Einnahme der Medikation eine Blutasservierung von mindestens 9 ml Blutplasma zur pharmakologischen Medikationspiegelkontrolle vorgenommen. Eine Serum-Probe wurde mittels Serum-Monovetten® (Sarstedt, Deutschland) abgenommen und auf Eis gelegt. Anschließend wurde diese mit 3000 rpm für 15 Minuten zentrifugiert, um das Blutplasma zu gewinnen, und bei -20 Grad Celsius aufbewahrt und versendet. Analysiert wurden die Proben im Labor Lademannbogen in Lademannbogen 61, 22339 Hamburg, Deutschland. Hier wurde der Spiegel von Tenofovir alafenamid mittels flüssiger Chromatographie – Tandem Massenspektrometrie (liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)) bestimmt (Labor-Lademannbogen, 2018). Dieses Verfahren ist sehr sensitiv, spezifisch und ermöglicht eine zügige Analyse (Shipkova & Svinarov, 2016).

Eine Analyse für die Wirksamkeit von Tenofovir alafenamid ist wenig aussagekräftig und es kann kein sinnvoller therapeutischer Bereich angegeben werden. Dies liegt daran, dass die Klasse der NRTI-antiretroviralen Medikamente als Prodrugs gegeben werden, die erst nach Verstoffwechslung in ihre Metabolite in der Zelle aktiv werden. Für die Kontrolle einer therapiekonformen Einnahme/Adhärenz gibt es jedoch pharmakologische Erwartungsbereiche für Tenofovir (TFV) im Serum/Plasma. Für Tenofovir alafenamid sind die erwarteten Spiegel: (TAF, 10mg OD): C_{\max} : ca. 16 $\mu\text{g/l}$, t_{\max} : 3 Std., C_{\min} : ca. 10 $\mu\text{g/L}$. Die Halbwertszeit von Tenofovir alafenamid beträgt 32 Stunden (Labor-Lademannbogen, 2018).

2.10 Statistik

2.10.1 Datenerfassung, Monitoring und Audit

Alle Daten wurden durch die MUC Research GmbH (Dr. Eva Wolf, Karlsplatz 8, 80335 München) statistisch analysiert. Die Eingabe in eine Datenbank erfolgte aus den handschriftlichen CRF-Dokumenten in ein von MUC Research gestelltes eCRF. Die Einträge wurden zur Vermeidung von Übertragungsfehlern von unterschiedlichen Personen doppelt erfasst und verglichen. Die Evaluation war manuell und unterstützt von Programmen zur Überprüfung von Validität, Verteilungsbreite und Konsistenz vorgesehen. Bei Auffälligkeiten in Bezug auf Abweichungen, Implausibilität und fehlende Daten waren Rückfragen („*Queries*“) an das Studienzentrum eingeplant, welche individuell beantwortet wurden. Vor dem Schließen der Datenbank wurde ein Treffen zwischen Studienzentrum und MUC Research GmbH vereinbart, um offene

Fragen und die Handhabung von Protokollabweichungen zu besprechen. Alle während der Studie erfassten Daten werden für zehn Jahre aufbewahrt.

Um die höchsten Standards zu gewährleisten, wurde unsere Studie regelmäßig durch einen Monitor des Münchner Studienzentrums (Klinikum rechts der Isar der TU München, Ismaninger Straße 22, 81675 München) monitoriert. Darüber hinaus lagen Regeln für den Fall eines Audits/einer Inspektion vor. So wurde ein Investigator Site File (ISF) vorgehalten in dem unter anderem das Protokoll und Daten über das zur Durchführung der Studie berechnigte Personal abgeheftet sind.

2.10.2 Monitoring

Ziel des Prozesses des Monitorings ist die Sicherheit der Studienprobanden, ihr Wohlergehen und die Einhaltung ihrer Rechte. Außerdem wurde überprüft, dass alle Daten genau, valide und vollständig erhoben wurden, um eine reproduzierbar hohe Datenqualität zu gewährleisten. Die Einhaltung des Protokolls, der GCP Vorgaben und der Gesetzgebung wurden überprüft.

Der Monitor war berechnigt, alle gesammelten Daten (insbesondere das Case Report Form und die Stammdaten der Patienten) einzusehen und unterstand der Schweigepflicht.

Das Monitoring wurde im Einklang mit den ICH-GCP Vorgaben und den SOP (Standard Operating Procedures) des Münchner Studienzentrums durchgeführt.

2.10.3 Fallzahlberechnung

Aufgrund der möglichen nachteiligen metabolischen Veränderungen durch die Studienmedikation wurde die Anzahl der Probanden möglichst geringgehalten. Um eine statistische Power von 80% zu erreichen und damit einen signifikanten Effekt der Studienmedikation als Unterschied in der Insulinsensitivität zwischen der ersten und der letzten (zweiten) HEGC-Messung feststellen zu können, wurde die Notwendigkeit einer Probandenzahl von insgesamt 30 und damit 10 pro Gruppe errechnet.

Die Größe der Studiengruppen mit $n=10$ in jeder der drei Studiengruppen wurde gezielt ausgewählt, um einen relevanten Abfall der auf das Körpergewicht normalisierten Glukoseutilisationsrate $M_{BW} 3 (3,5)$ (mg Glukose/(min*kg)) zu erkennen. Es wurde davon ausgegangen, dass die Standardabweichung der Unterschiede zwischen 3 und 3,5 (≤ 4) beträgt. Die Berechnungen und Annahmen zum Signifikanzlevel, der Unterschiede in den Werten der Insulinresistenz und

der dazugehörigen Standardabweichungen basierten auf den vorpublizierten Daten zum Unterschied in der Insulinresistenz unter Einnahme von Atazanavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir und der von unserer Arbeitsgruppe bereits veröffentlichten Studie zur Insulinsensitivität (Noor, Flint, Maa, & Parker, 2006; Spinner et al., 2016).

Es wurde mit der Stata Software (Version 13.1) gerechnet. Benutzt wurde hier der einseitige gepaarte t-Test für zwei abhängige Stichproben. Evaluiert wurde die Standardabweichung der Unterschiede bezogen auf den primären Endpunkt, die Unterschiede in M_{BW} . Dabei wurde angenommen, dass die intraindividuelle Schwankung wie auch die Standardabweichung der Differenzen zwischen Tag 0 und Tag 14 kleiner ist als die interindividuelle Schwankung.

2.10.4 Statistische Auswertung, statistische Populationen und Analysen

Die Auswertung der statistischen Daten wurde durch die MUC Research GmbH (Dr. Eva Wolf, Karlsplatz 8, 80335 München) im Studiendesign vorbereitet, während der Studie begleitet und schließlich analysiert. Sie wurde als CRO (Clinical Research Organisation) beauftragt.

Bei der Analyse der Daten wurde zwischen der Per-Protokoll-Studienpopulation (PP-Studienpopulation) und der Sicherheitsstudienpopulation differenziert.

Die Per-Protokoll-Analyse betrifft alle Probanden, die nach den Vorgaben im Studienprotokoll behandelt wurden. Das ist spezifisch die Gruppe, die über die gesamte Studienzeit behandelt wurde, inklusive der ersten und zweiten HEGC-Messung. Diese Population wurde zur Auswertung der primären und sekundären Endpunkte (wie oben beschrieben) herangezogen. Von ihr wurden auch die Medikamentenspiegel überprüft und bewertet.

Die Sicherheitsstudienpopulation sind alle randomisierten Probanden, die mit der Einnahme der Studienmedikation (mindestens eine Tablette) begannen. Sie wird auch Intention-to-treat Population (ITT) genannt. Diese Population wurde dazu herangezogen die Baselinecharakteristika und die unerwünschten Ereignisse darzustellen.

Um die statistische Signifikanz der globalen Unterschiede in den Baselinecharakteristika zu erkennen, wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Hieraus lässt sich eine Aussage darüber treffen, ob sich die Gruppen vor der Einnahme der Studienmedikation hinsichtlich der Parameter der Insulinresistenz (und aller anderer erhobenen Parameter) signifikant unterscheiden. Als

Signifikanzniveau wurde $\alpha=5\%$ gewählt, sodass ein p-Wert von $<0,05$ als signifikant zu werten war.

Um die als primäre Studienobjektive gewählte Größe der paarweisen Unterschiede in der Insulinsensitivität (zwischen Tag 0 und Tag 14) mittels M_{BW} zu analysieren, wurde der einseitige paarweise (paired) t-Test verwendet. Dieser Test wurde angewandt, wenn die Daten nach Analyse mit dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt sind. Er wird für verbundene Stichproben, wie die Stichproben in unserem Falle, angewandt. Die Ergebnisse der Parameter der Insulinresistenz und das Delta der Insulinresistenz wurden mittels Standardabweichung und Mittelwert dargestellt.

Um die sekundären Studienobjektiven zu analysieren wurde der zweiseitige paarweise (paired) t-Test verwendet, sofern die Daten normalverteilt waren. Die Normalverteilung der Daten wurde mittels des Shapiro-Wilk-Tests getestet. Im Falle von nicht-normalverteilten Daten wurde der Wilcoxon-Sign-Rank Test verwendet.

Fehlende Messwerte wurden nicht imputiert.

3 Ergebnisse

Die hier vorgestellte Studie fand in den ersten drei Quartalen des Jahres 2017 statt. Die zeitliche Abfolge gestaltete sich wie folgt:

- Erster Proband, erste Visite (*First subject, first visit*): 06.04.2017
- Letzter Proband, erste Visite (*Last subject, first visit*): 07.07.2017
- Letzter Proband, letzte Visite (*Last subject, last visit*): 28.07.2017

Es wurden 50 Probanden gescreent. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 30 Probanden in die Studie eingeschlossen. Die Daten wurden zur Probandennummer 101 bis 130 anonymisiert.

Proband #107 zog sein Einverständnis nach der Randomisierung zurück. Er musste sowohl von der PP-Studienpopulation, als auch von der Sicherheitsstudienpopulation ausgeschlossen werden.

Proband #111 musste aufgrund eines technischen Fehlers bei der Applikation des vorgesehenen Insulins aus der PP-Studienpopulation ausgeschlossen werden.

So bestand die Studiensicherheitspopulation (alle Probanden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosierung eines Prüfpräparates erhalten haben als ITT-Population) aus 29 Probanden. Die Studienpopulation, die protokollgemäß behandelt wurde (per protocol – PP-Studienpopulation), bestand aus 28 Probanden. Eine Übersicht über die Probanden und ihre Gruppenzuordnung liefert die Abbildung 3.1.

Die Baselinecharakteristika, die Laborparameter sowie die Nebenwirkungen der Therapie wurden anhand der Sicherheitsstudienpopulation (und zum Teil der PP-Studienpopulation) dargestellt. Zur Auswertung der Studie wurde die PP-Studienpopulation verwendet.

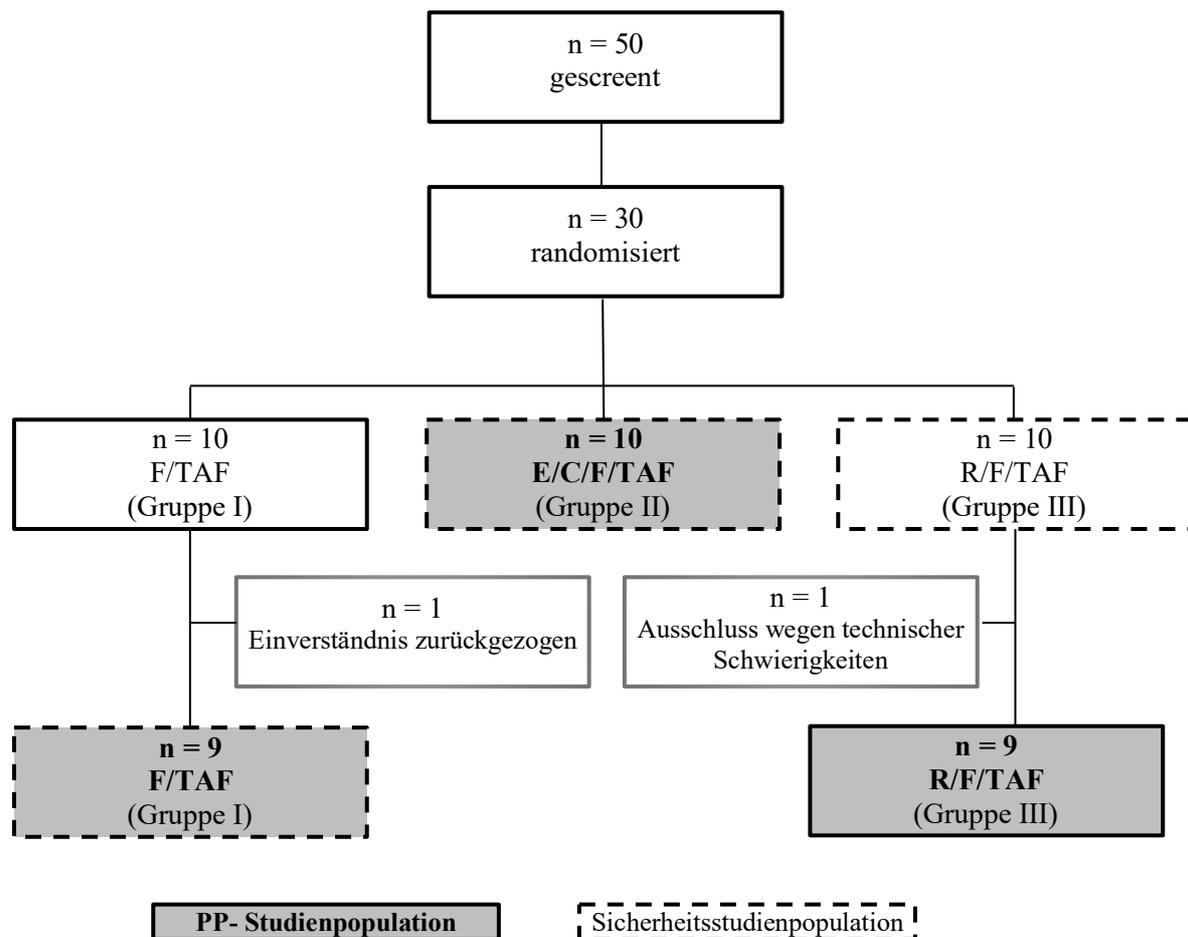


Abbildung 3.1 Rekrutierung und Gruppenverteilung in den Studienpopulation der TAF-IR-Studie

Abkürzungen: C, Cobicistat; E, Elvitegravir; F, Emtricitabin; PP, Per-Protokoll; R, Rilpivirin; TAF, Tenofovir alafenamid

3.1 Ausgewählte Baselinecharakteristika der Sicherheitsstudienpopulation

Alle eingeschlossenen Probanden wurden auf Erkrankungen gescreent. Alle medizinischen Auffälligkeiten wurden durch einen Prüfarzt für nicht klinisch signifikant befunden. Alle eingeschlossenen Probanden waren so nach der Definition des Studienprotokolls gesund. Weiterhin waren alle Probanden wie vom Protokoll gefordert männlich und HIV-negativ (vergleiche Tabelle 3.1). Die Aufteilung von Alter (in Jahren), Gewicht (in kg), Größe (in cm) und BMI (in kg/m^2) in der Sicherheitsstudienpopulation zu Visite 0 (Baselinecharakteristika) ist in Tabelle 3.2 dargestellt. Bei der Analyse der Baselinecharakteristika mit dem Kruskal-Wallis-Test wurden keine signifikanten Unterschiede unter den Gruppen in der Sicherheitsstudienpopulation gefunden.

Das Alter in Jahren in der Studiensicherheitspopulation betrug in Gruppe I 26,3 ($\pm 6,3$), in Gruppe II 27,0 ($\pm 3,2$) und in Gruppe III 26,1 ($\pm 5,3$). Mit einem p-Wert von 0,7227 im Kruskal-Wallis-Test konnte kein signifikanter Unterschied unter den Gruppen festgestellt werden. Das Körpergewicht in Kilogramm in der Studiensicherheitspopulation betrug in Gruppe I 76,7 ($\pm 11,4$), in Gruppe II 73,5 ($\pm 6,1$) und in Gruppe III 81,5 ($\pm 7,6$). Mit einem p-Wert von 0,1057 im Kruskal-Wallis-Test konnte kein signifikanter Unterschied unter den Gruppen festgestellt werden. Die Körpergröße in Zentimetern in der Studiensicherheitspopulation betrug in Gruppe I: 181,1 (± 12), in Gruppe II: 180,6 ($\pm 3,4$) und in Gruppe III: 184,6 (± 6). Mit einem p-Wert von 0,1483 im Kruskal-Wallis-Test konnte kein signifikanter Unterschied unter den Gruppen festgestellt werden. Der BMI in Kilogramm pro Quadratmeter in der Studiensicherheitspopulation betrug in Gruppe I: 23,3 ($\pm 0,9$), in Gruppe II: 22,5 ($\pm 1,8$) und in Gruppe III: 23,9 ($\pm 1,1$). Mit einem p-Wert von 0,1719 im Kruskal-Wallis-Test konnte kein signifikanter Unterschied unter den Gruppen festgestellt werden.

Tabelle 3.1 Geschlecht und HIV-Status der Sicherheitsstudienpopulation der TAF-IR-Studie

	I: F/TAF	II: E/C/F/TAF	III: R/F/TAF
Geschlecht	männlich	männlich	männlich
HIV-Serologie	negativ	negativ	negativ

Abkürzungen: C, Cobicistat; E, Elvitegravir; F, Emtricitabin; HIV, Human Immunodeficiency Virus (*Humanes Immunschwächevirus*); R, Rilpivirin; TAF, Tenofovir alafenamid

Tabelle 3.2 Ausgewählte Baselinecharakteristika der Sicherheitsstudienpopulation der TAF-IR-Studie

	I: F/TAF	II: E/C/F/TAF	III: R/F/TAF	p-Wert*
	n = 9	n = 10	n = 10	
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
Alter [Jahre]	26,3 ($\pm 6,3$)	27,0 ($\pm 3,2$)	26,1 ($\pm 5,3$)	0,7227
Körpergewicht [kg]	76,7 ($\pm 11,4$)	73,5 ($\pm 6,1$)	81,5 ($\pm 7,6$)	0,1057
Körpergröße [cm]	181,1 (± 12)	180,6 ($\pm 3,4$)	184,6 (± 6)	0,1483
BMI [kg/m²]	23,3 ($\pm 0,9$)	22,5 ($\pm 1,8$)	23,9 ($\pm 1,1$)	0,1719

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index (*Körpermasseindex*); C, Cobicistat; cm, Centimeter; E, Elvitegravir; F, Emtricitabin; kg, Kilogramm; n, Anzahl; R, Rilpivirin; TAF, Tenofovir alafenamid; m², Quadratmeter

Anmerkung: *bestimmt über den Kruskal-Wallis-Test

3.2 Baselinecharakteristika der PP-Studienpopulation

Alle eingeschlossenen Probanden der PP-Studienpopulation wurden auf Erkrankungen gescreent. Alle medizinischen Auffälligkeiten wurden durch einen Prüfarzt für nicht klinisch signifikant befunden. Alle eingeschlossenen Probanden waren so nach der Definition des Studienprotokolls gesund. Weiterhin waren alle Probanden der PP-Studienpopulation männlich und HIV-negativ. Die Aufteilung von Alter (in Jahren), Gewicht (in kg), Größe (in cm), BMI (in kg/m²), der Vitalparameter, der hämatologischen Werte, der klinischen Chemie, der Urinanalyse, des Lipidprofils und des Glukosemetabolismus in der PP-Studienpopulation ist in

Tabelle 3.3 dargestellt. Unter den drei Studiengruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Baselinecharakteristika in der PP-Studienpopulation. Die entsprechenden p-Werte zur Analyse des Kruskal-Wallis-Test sind ebenfalls in Tabelle 3.3 angegeben.

Insbesondere unterscheiden sich die drei Studiengruppen der PP-Studienpopulation nicht signifikant (mit Mittelwert und Standardabweichung) in Bezug auf die folgenden Daten:

- Alter (in Jahren): I vs. II vs. III: 26,3 (±6,3) vs. 27,0 (±3,2) vs. 24,8 (±3,5)
- Körpergewicht (in kg): I vs. II vs. III: 76,7 (±11,4) vs. 73,5 (±6,1) vs. 81,4 (±8,0)
- Körpergröße (in cm): I vs. II vs. III: 181,1 (±12) vs. 180,6 (±3,4) vs. 184,8 (±6,9)
- BMI (in kg/m²): I vs. II vs. III: 23,3 (±0,9) vs. 22,5 (±1,8) vs. 23,8 (±1,1)

Der BMI der Probanden erstreckte sich von 21,9 bis 25,1 kg/m². Die Werte wurden wie in den Einschlusskriterien festgelegt auf ganze Zahlen gerundet. Somit waren alle untersuchten Probanden normgewichtig.

Weder zwischen den Vitalparametern noch zwischen den Laborparametern der drei Gruppen der PP-Studienpopulation zeigten sich signifikante Unterschiede im Kruskal-Wallis-Test (vergleiche p-Werte in Tabelle 3.3).

Für die Laborparameter galten die in Tabelle 11.1 (im Anhang) aufgeführten Referenzwerte. Die Laborparameter lagen im Sinne der Ein- und Ausschlusskriterien und der Referenzwerte nach Angaben des Labors im Normbereich (vergleiche Tabelle 3.3 und Tabelle 11.1 im Anhang). Die Laborparameter beinhalteten Werte zur klinischen Chemie, Hämatologie, Urinanalyse, Lipidprofil und dem Glukosemetabolismus (inklusive Werte für die Insulinresistenz).

Tabelle 3.3 Baselinecharakteristika der PP-Studienpopulation der TAF-IR-Studie

	I: F/TAF	II: E/C/F/TAF	III: R/F/TAF	p-Wert*
	n = 9	n = 10	n = 9	
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	
Daten				
Alter [Jahre]	26,3 (±6,3)	27,0 (±3,2)	24,8 (±3,5)	0,5064
Körpergewicht [kg]	76,7 (±11,4)	73,5 (±6,1)	81,4 (±8,0)	0,1572
Körpergröße [cm]	181,1 (±12)	180,6 (±3,4)	184,8 (±6,9)	0,1842
BMI [kg/m ²]	23,3 (±0,9)	22,5 (±1,8)	23,8 (±1,1)	0,2456
Vitalparameter				
Körpertemperatur [°C]	36,3 (±0,3)	36,5 (±0,4)	36,6 (±0,4)	0,6888
Blutdruck systolisch [mmHg]	128,3 (±11,6)	130,9 (±7,5)	133,0 (±5,9)	0,7279
Blutdruck diastolisch [mmHg]	79,3 (±10,1)	81,0 (±8,3)	83,4 (±8,3)	0,5528
Herzfrequenz (Puls) [/Min]	66,4 (±6,4)	72,1 (±15,4)	71,0 (±13,0)	0,8150
Atemfrequenz [/Min]	14,7 (±1,0)	14,0 (±1,3)	14,4 (±1,3)	0,6060
Klinische Chemie				
Natrium [mmol/l]	140,9 (±3,1)	140,5 (±2,3)	139,8 (±2,6)	0,6607
Kalium [mmol/l]	4,1 (±0,5)	4,0 (±0,2)	4,2 (±0,4)	0,4279
Serum-Kreatinin	0,98 (±0,12)	0,98 (±0,14)	1,02 (±0,13)	0,8114
TSH [µU/ml]	2,1 (±0,7)	2,2 (±0,8)	2,0 (±0,7)	0,7448
ALAT [U/l]	27,2 (±13,8)	22,5 (±6,9)	24,0 (±9,5)	0,7251
ASAT [U/l]	34,2 (±18,9)	26,2 (±7,0)	44,6 (±31,3)	0,2447
Gamma GT [U/l]	18,4 (±6,5)	18,5 (±5,0)	17,1 (±3,8)	0,9127
Bilirubin [mg/dl]	0,6 (±0,3)	0,7 (±0,3)	0,9 (±0,4)	0,6260
Alkalische Phosphatase [U/l]	65,6 (±13,5)	68,8 (±18,4)	58,6 (±14,5)	0,4786
Hämatologie				
Erythrozytenzahl [Tsd./l]	4,9 (±0,3)	5,1 (±0,5)	5,1 (±0,2)	0,3344
Hämatokrit [%]	42,0 (±2,4)	43,4 (±3,7)	43,4 (±2,4)	0,3817
Hämoglobin [g/dl]	14,6 (±0,8)	15,1 (±1,4)	15,0 (±0,8)	0,4597
Leukozyten [G/l]	6,3 (±1,5)	6,0 (±1,1)	7,1 (±1,9)	0,3762
MCH [pg]	29,7 (±0,7)	29,6 (±1,4)	29,6 (±0,7)	0,9423
MCHC [g/dl]	34,8 (±0,7)	34,8 (±1,0)	34,6 (±1,1)	0,7525
MCV [fl]	85,4 (±2,2)	84,9 (±4,3)	85,1 (±2,7)	0,8859
Thrombozyten [G/l]	222,8 (±39,5)	218,5 (±36,9)	211,6 (±28,1)	0,6730
Urinanalyse				
Spez. Gewicht [g/ml]	1,016 (±0,008)	1,017 (±0,006)	1,014 (±0,007)	0,7982
pH-Wert	5,9 (±0,7)	5,6 (±0,8)	5,7 (±0,9)	0,6947
Leukozyten	Negativ = 8x 25 = 1x	Negativ = 8x 25 = 2x	Negativ = 9x	
Nitrite	Negativ = 9x	Negativ = 10x	Negativ = 8x Positiv = 1x	
Protein	Negativ = 8x 25 = 1x	Negativ = 10x	Negativ = 9x	
Glukose	Normal = 7 50 = 1x 1000 = 1x	Norm = 8x 50 = 1x 100 = 1x	Normal = 9x 25 = 0x	

Urobilinogen	Normal = 9x	Normal = 10x	Normal = 9x	
Bilirubin	Negativ = 8x 1+ = 1x	Negativ = 8x 1 = 1x 1+ = 1x	Negativ = 7x 1 = 1x 3+ = 1x	
Blut	Negativ = 9x	Negativ = 8x 25 = 1x	Negativ = 8x 10=1x	
Lipidprofil				
Cholesterin (gesamt) [mg/dl]	150,2 (\pm 35,7)	172,2 (\pm 35,3)	147,9 (\pm 10,3)	0,1185
HDL-Cholesterin [mg/dl]	50,2 (\pm 6,2)	58,7 (\pm 17,0)	59,3 (\pm 14,5)	0,3132
LDL-Cholesterin [mg/dl]	96,6 (\pm 26,4)	109,7 (\pm 36,8)	88,3 (\pm 13,0)	0,2106
Triglyzeride [mg/dl]	121,1 (\pm 112,3)	114,4 (\pm 77,0)	78,2 (\pm 39,3)	0,3362
Lipoprotein (a) [mg/dl]	31,7 (\pm 38,9)	16,5 (\pm 18,9)	66,0 (\pm 98,1)	0,7989
Insulinresistenz und Glukosemetabolismus				
Serum Glukose [mg/dl]	85,1 (\pm 6,4)	84,3 (\pm 5,7)	79,4 (\pm 8,7)	0,3597
Serum Insulin [mU/l]	5,3 (\pm 3,7)	6,5 (\pm 3,7)	4,8 (\pm 3,1)	0,4298
HbA1c [%]	4,8 (\pm 0,3)	4,9 (\pm 0,2)	4,7 (\pm 0,2)	0,1814

Abkürzungen: ALAT, Alanin-Aminotransferase; ASAT, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body-Mass-Index (*Körpermasseindex*); C, Cobicistat; dl, Deciliter; E, Elvitegravir; F, Emtricitabin; fl, Femtoliter; G, Tausend (*Giga*); g, gramm; Gamma-GT, Gamma-Glutamyltransferasen; kg, Kilogramm; l, Liter; MCH, Mean Corpuscular Hemoglobin (*mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt*); *MCHC*, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (*mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration*); Mean corpuscular volume (*mittleres Erythrozyten-einzelvolumen*); mg, Milligramm; Min., Minute; mmol, Millimol; mmHg, Millimeter Quecksilbersäule; n, Anzahl; R, Rilpivirin; TAF, Tenofovir alafenamid; Tsd., Tausend; TSH, Thyroidea stimulierendes Hormon; U, Unit (*Einheit*); m², Quadratmeter; °C, Grad Celsius; %, Prozent

Anmerkung: * p-Wert des Kruskal-Wallis-Tests auf Unterschiede unter den Gruppen

3.3 Protokollzusätze

Es wurden während der Studienzeit keine Protokollzusätze benötigt.

3.4 Protokollabweichungen

Es wurden während der Beobachtungszeit der Studie keine ernsten oder relevanten Protokollabweichungen festgestellt. Die in Tabelle 3.4 aufgeführten kleineren Abweichungen wurden festgestellt.

Tabelle 3.4 Protokollabweichungen sortiert nach Probanden der TAF-IR-Studie

Pro- band #102	Herzfrequenz bei Screening erniedrigt: 56/Min. (Referenzwert: >60/Min und <100/Min). Die Abweichung wurde durch einen Prüfarzt als klinisch nicht signifikant bewertet. Der Proband wurde in die PP-Studienpopulation und die Sicherheitsstudienpopulation aufgenommen.
Pro- band #103	Herzfrequenz bei Screening erniedrigt: 56/Min. (Referenzwert: >60/Min und <100/Min). Die Abweichung wurde durch einen Prüfarzt als klinisch nicht signifikant bewertet. Der Proband wurde in die PP-Studienpopulation und die Sicherheitsstudienpopulation aufgenommen.
Pro- band #108	Erhöhter Bilirubinwert von 2,3 mg/dl (Referenzwert: < 1,2 mg/dl) beim Screening. Erhöhter AST Wert von 51 U/l (Referenzwert: < 50 U/l) beim Screening. Der Proband wurde mit einem asymptomatischen M.-Meulengracht-Syndrom diagnostiziert, was den erhöhten Bilirubinwert erklärt. Dieser Umstand wurde vom leitenden Prüfarzt als nicht signifikant eingestuft. Die Erhöhung des AST-Wertes wurde durch einen Prüfarzt als klinisch nicht signifikant bewertet. Der Proband wurde in die PP-Studienpopulation und die Sicherheitsstudienpopulation aufgenommen.
Pro- band #111	Es wurde ein "note to file" (<i>Aktennotiz</i>) erstellt, welches die technischen Probleme näher beschreibt. Der Proband wurde in die Sicherheitsstudienpopulation aufgenommen und aus der PP-Studienpopulation ausgeschlossen.
Pro- band #116	Erhöhte LP (a) Werte (Referenzwert < 30 mg/dl) beim Screening: 90 mg/dl, Visite 1: 68 mg/dl, Visite 5: 78 mg/dl. Lp (a) Werte sind ein genetischer Marker und kein Hinweis für eine metabolische Erkrankung. Andere metabolische Marker befanden sich im Normbereich. Die Lp (a) Erhöhung wurde als nicht klinisch signifikant eingestuft. Erhöhter Bilirubinwert: 2,4 mg/dl (Referenzwert: < 1,2 mg/dl) beim Screening. Der Proband wurde mit einem asymptomatischen M. Meulengracht Syndrom diagnostiziert, was den erhöhten Bilirubinwert erklärt. Dieser Umstand wurde vom leitenden Prüfarzt als nicht signifikant eingestuft. Der Proband wurde in die PP-Studienpopulation und die Sicherheitsstudienpopulation aufgenommen.

Abkürzungen: dl, Deciliter; kg, Kilogramm; l, Liter; MCH, mean corpuscular haemoglobin (Mittleres korpuskuläres Hämoglobin); M., Morbus; Min., Minute; mg, Milligramm; U, Unit (*Einheit*)

3.5 Adhärenz der Probanden zur Studienmedikation

3.5.1 Befragung zur Adhärenz und Medikamentenzählung

Zu Studienbeginn wurden jedem Probanden der Sicherheitsstudienpopulation 15 Medikationseinheiten (= „Pillen“) ausgegeben. Befragungen zur Einnahme der Studienmedikation waren an Visite 2, 3, 4 und 5 vorgesehen. Die Studienmedikation wurde laut Befragung von allen Probanden der Sicherheitsstudienpopulation regelmäßig eingenommen, wobei Proband #130 eine Ausnahme bildete, dadurch dass er eine Einnahme vergaß (vergleiche Tabelle 3.5*). Dies wurde in Visite 3 an Tag 7 berichtet. Entsprechend waren bei Proband #130, wie in Tabelle 3.6 beschrieben, an Visite 5 (Tag 14) zwei übrige Medikationseinheiten vorhanden. Bei Probanden, welche an Tag 14 ihre Messung hatten (27 Personen) war jeweils eine Medikationseinheit übrig. Proband #120 hatte an Tag 15 seine 2. HEGC-Messung. Entsprechend waren bei diesem Probanden keine Medikationsdosen übrig (Vergleiche Tabelle 3.6). Proband #107 bekam keine Medikation ausgehändig, da er sein Einverständnis zurückzog und aus der Sicherheitsstudienpopulation ausgeschlossen wurde.

Tabelle 3.5 Patientenangaben zur Einnahme der Studienmedikation an Tag 7 ± 2 während des Studienzeitraums der TAF-IR-Studie

	Anzahl der Probanden	%
Nein	1*	3,4
Ja	28	96,6
Total	29	100,0

Abkürzungen: %, Prozent

Tabelle 3.6 Medikation bei Studienanfang und -ende nach Probanden der TAF-IR-Studie im Überblick

Proband Nummer	Anzahl der ausgegebenen Medikationsdosen	Anzahl der zu Visite 5 verbleibenden Medikationsdosen	Anzahl der Probanden
#107	0	0	1
#120	15	0	1
#130	15	2	1
Alle übrigen Probanden	15	1	27

3.5.2 Pharmakologische Adhärenzkontrolle

Wie im Methodenteil beschrieben wurde eine pharmakologische Adhärenzkontrolle durchgeführt. In Gruppe I lag die Plasmakonzentration an Tag 7 ± 2 in $[\log_{10} \text{ ng/ml}]$ bei $11,0 (\pm 3,8)$ vs. $11,1 (\pm 3,6)$ an Tag 14 ± 2 . In Gruppe II lag die Plasmakonzentration in $[\log_{10} \text{ ng/ml}]$ bei $14,4 (\pm 9,7)$ vs. $13,0 (\pm 2,5)$ an Tag 14 ± 2 . In Gruppe III lag die Plasmakonzentration in $[\log_{10} \text{ ng/ml}]$ bei $10,3 (\pm 3,3)$ vs. $12,1 (\pm 4,7)$ an Tag 14 ± 2 . Die minimalen Plasmakonzentrationen lagen an Tag 7 ± 2 in $[\log_{10} \text{ ng/ml}]$ bei 7,1 (Gruppe I), 5,4 (Gruppe II), 5,3 (Gruppe III) und an Tag 14 ± 2 in $[\log_{10} \text{ ng/ml}]$ 7,7 (Gruppe I), 9,4 (Gruppe II) und 5,7 (Gruppe III).

Nach diesen Daten der Adhärenzkontrolle wurden bei allen eingesandten Plasmaproben nachweisbare Mengen der Referenzsubstanz gefunden. Die geringste Plasmakonzentration betrug 5,3 $[\log_{10} \text{ ng/ml}]$ (vergleiche Tabelle 3.7). Die Studienmedikation wurde somit nach den Vorgaben des Studienprotokolls von allen Probanden korrekt und pharmakologisch nachweisbar eingenommen.

Tabelle 3.7 Übersicht über die Tenofovir-Plasmakonzentration sortiert nach Studiengruppe der TAF-IR-Studie. Dargestellt mittels Mittelwert und Standardabweichung

Studien- gruppe und - medikation	Anzahl der Pro- banden in der der Medikation ent- sprechenden Stu- dienmedikations- gruppe	Plasmakon- zentration an Tag 7 ± 2 in $[\log_{10}$ ng/ml]	Minimale und maximale Plas- makonzentra- tion an Tag $7 \pm$ 2 in $[\log_{10}$ ng/ml]	Plasmakon- zentration an Tag $14 \pm$ 2 in $[\log_{10}$ ng/ml]	Minimale und maximale Plas- makonzentra- tion an Tag $14 \pm$ 2 in $[\log_{10}$ ng/ml]
I: F/TAF	9	$11,0 (\pm 3,8)$	Minimal: 7,1 Maximal: 15,6	$11,1 (\pm 3,6)$	Minimal: 7,7 Maximal: 19,0
II: E/C/F/TAF	10	$14,4 (\pm 9,7)$	Minimal: 5,4 Maximal: 39,9	$13,0 (\pm 2,5)$	Minimal: 9,4 Maximal: 16,3
III: R/F/TAF	10	$10,3 (\pm 3,3)$	Minimal: 5,3 Maximal: 17,4	$12,1 (\pm 4,7)$	Minimal: 5,7 Maximal: 22,6

Abkürzungen: C, Cobicistat; E, Elvitegravir; F, Emtricitabin; log, Logarithmus; R, Rilpivirin; TAF, Tenofovir alafenamid

3.6 Primärer Endpunkt: Veränderung der Insulinresistenz durch die Prüfmedikation gemessen in M_{BW}

3.6.1 Gleichheit der Gruppen vor der Einnahme der Studienmedikation und Normalverteilung der Zielgröße

Der p-Wert des Kruskal-Wallis-Test ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Baseline- M_{BW} -Werte. Er lag bei $p=0,4879$. Die drei Gruppen zeigten somit ähnliche Baseline- M_{BW} -Werte an Tag 1. Mit Mittelwert und Standardabweichung in [mg Glukose/(min*kg)] lagen sie bei 11,43 ($\pm 3,23$) in Gruppe I vs. 10,95 ($\pm 4,26$) in Gruppe II vs. 13,01 ($\pm 4,11$) in Gruppe III.

Die Hypothese der Normalverteilung für die M_{BW} -Werte kann mittels des Shapiro-Wilk-Tests nicht abgelehnt werden, da die p-Werte alle über 0,05 liegen und über dem Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ angesiedelt sind. Für Gruppe I beträgt der p-Wert 0,7652, für Gruppe II 0,3897 und für Gruppe III 0,3898. Entsprechend wurde der t-Test zur Analyse der Daten verwendet.

3.6.2 Veränderung des M_{BW} unter Studienmedikation

Die Änderung der Insulinresistenz ist nach dem Studiendesign hier ausgedrückt in der primären Zielgröße: Der Glukoseutilisationsrate M_{BW} -Glukoseutilisationsrate angepasst an das Körpergewicht. Es zeigten sich in allen drei Gruppen keine signifikanten Veränderungen der Insulinresistenz gemessen mittels M_{BW} . Der p-Wert wurde mittels einseitigem gepaartem t-Test bestimmt. An Tag 1 wurden M_{BW} -Werte mit Mittelwert und Standardabweichung in [mg Glukose/(min*kg)] von 11,43 ($\pm 3,23$) in Gruppe I, 10,95 ($\pm 4,26$) in Gruppe II und 13,01 ($\pm 4,11$) in Gruppe III gemessen. An Tag 14 ± 2 wurden M_{BW} -Werte mit Mittelwert und Standardabweichung in [mg Glukose/(min*kg)] von 11,42 ($\pm 3,04$) in Gruppe I, 10,04 ($\pm 2,49$) in Gruppe II und 11,03 ($\pm 1,96$) in Gruppe III gemessen. Die Werte sind in Tabelle 3.8 und Abbildung 3.4 grafisch dargestellt.

Weder F/TAF, E/C/F/TAF noch R/F/TAF zeigten nach 14-tägiger Einnahme einen signifikanten Einfluss auf die Insulinresistenz der gesunden Probanden gemessen in M_{BW} .

Tabelle 3.8 Änderungen der Insulinsensitivität; ausgedrückt über die primäre Zielgröße M_{BW} in den drei Gruppen der PP-Studienpopulation der TAF-IR-Studie. Dargestellt mittels Mittelwert und Standardabweichung ($\pm SD$)

	I: F/TAF			II: E/C/F/TAF			III: R/F/TAF		
	Tag 1	Tag 14 \pm 2	p-Wert*	Tag 1	Tag 14 \pm 2	p-Wert*	Tag 1	Tag 14 \pm 2	p-Wert*
M_{BW} [mg Glukose/(min*kg)]	11,43 (\pm 3,23)	11,42 (\pm 3,04)	0,4947	10,95 (\pm 4,26)	10,04 (\pm 2,49)	0,2957	13,01 (\pm 4,11)	11,03 (\pm 1,96)	0,1284

Abkürzungen: M_{BW} , Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf das Körpergewicht; C, Cobicistat; E, Elvitegravir; F, Emtricitabin; R, Rilpivirin; TAF, Tenofovir alafenamid

Anmerkung: *ermittelt mittels einseitigem, gepaartem t-Test

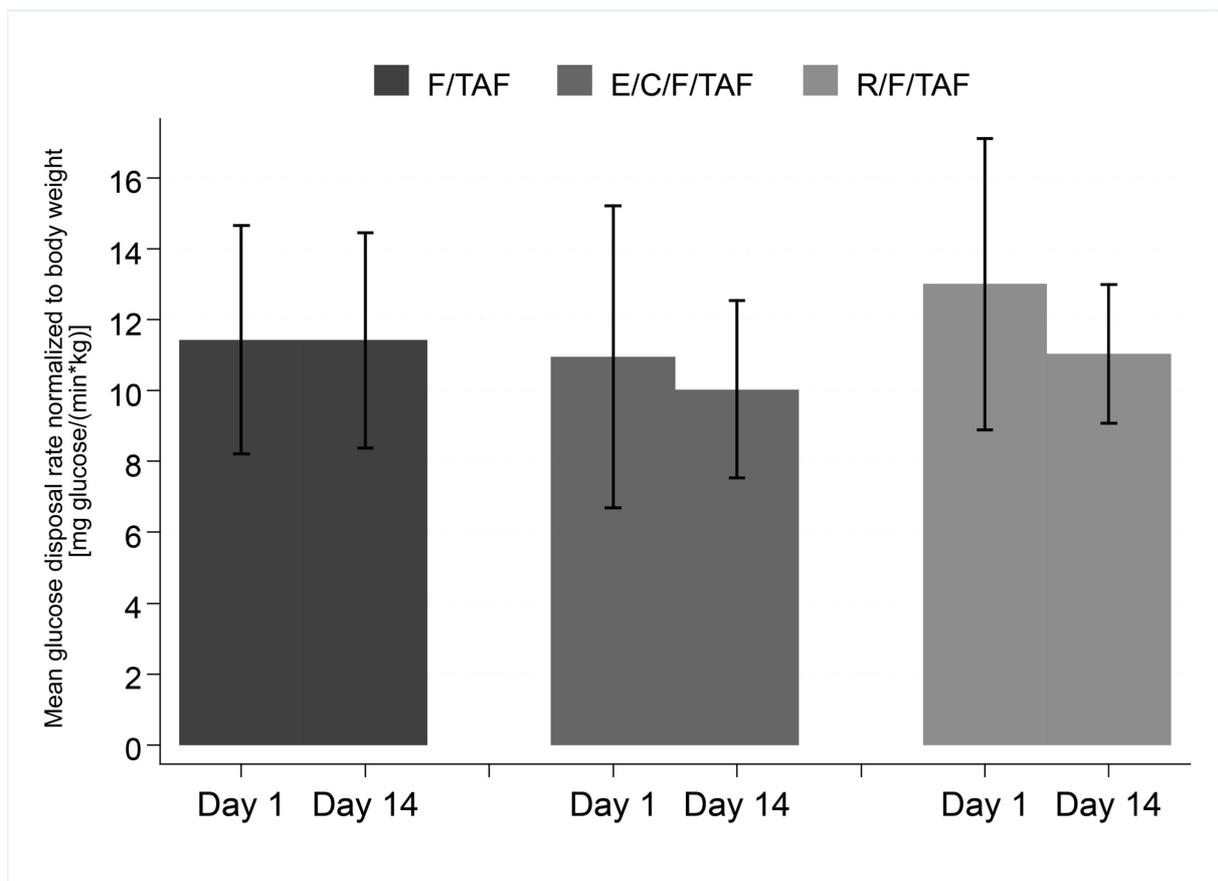


Abbildung 3.4 Grafische Übersicht über die Glukoseutilisationsrate M_{BW} in den drei Studiengruppen der TAF-IR-Studie an Tag 1 gegenüber Tag 14 \pm 2 mit Standardabweichung (dargestellt durch Striche)

Abkürzungen: M_{BW} , Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf das Körpergewicht; C, Cobicistat; E, Elvitegravir; F, Emtricitabin; kg, Kilogramm; min, Minute; mg, Milligramm; R, Rilpivirin; TAF, Tenofovir alafenamid

3.7 Sekundäre Endpunkte: Veränderung der Insulinresistenz durch die Prüfmedikation gemessen in $M_{BW/I}$ und M_{CR}

3.7.1 Gleichheit der Gruppen vor der Einnahme der Studienmedikation und Normalverteilung der Zielgrößen

Der p-Werte des Kruskal-Wallis-Test ergeben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der PP-Studienpopulation in Bezug auf die Baseline $M_{BW/I}$ - und M_{CR} -Werte. Er liegt für den $M_{BW/I}$ bei $p=0,7113$ und für den M_{CR} bei $p=0,4337$.

Die Hypothese der Normalverteilung kann mittels des Shapiro-Wilk-Tests für die $M_{BW/I}$ - und M_{CR} -Werte nicht abgelehnt werden, da die p-Werte über 0,05 liegen und über dem Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ angesiedelt sind. Die p-Werte des Shapiro-Wilk-Tests für die mittlere

Glukoseflussrate M angepasst an das Körpergewicht und die Insulinkonzentration von Minute 60 bis 120 ($M_{BW/I}$) ergaben 0,5797 für Gruppe I, 0,3926 für Gruppe II und 0,1764 für Gruppe III. Die p-Werte des Shapiro-Wilk-Tests für die Glukoseflussrate M zusätzlich zum Körpergewicht noch an den Mittelwert der Blutglukosekonzentration im Zeitraum von Minute 60 bis 120 angepasst (M_{CR}) ergaben 0,6695 für Gruppe I, 0,2661 für Gruppe II und 0,5528 für Gruppe III. Entsprechend wurde der t-Test zur Analyse der Daten verwendet.

3.7.2 Veränderung des $M_{BW/I}$ und M_{CR} unter Studienmedikation

Die Änderung der Insulinresistenz ist nach Studiendesign hier ausgedrückt in den sekundären Zielgrößen: Der Glukoseutilisationsraten $M_{BW/I}$ und M_{CR} . Es zeigten sich in allen drei Gruppen keine signifikanten Veränderungen der Insulinresistenz gemessen mittels $M_{BW/I}$ und M_{CR} . Der p-Wert wurde jeweils mittels zweiseitigen gepaarten t-Tests bestimmt.

Mit Mittelwert und Standardabweichung in [mg Glukose/(min*kg* μ IU)] lagen die $M_{BW/I}$ Parameter bei 0,08 (\pm 0,03) in Gruppe I vs. 0,08 (\pm 0,03) in Gruppe II vs. 0,09 (\pm 0,04) in Gruppe III. Sie veränderten sich im Vergleich zu Tag 14 \pm 2 mit Mittelwert und Standardabweichung in [mg Glukose/(min*kg* μ IU)] nicht signifikant mit 0,07 (\pm 0,02) in Gruppe I vs. 0,07 (\pm 0,02) in Gruppe II vs. 0,07 (\pm 0,02) in Gruppe III. Mit Mittelwert und Standardabweichung in [dl/(min*kg)] lagen die M_{CR} -Parameter bei 0,13 (\pm 0,03) in Gruppe I vs. 0,12 (\pm 0,05) in Gruppe II vs. 0,15 (\pm 0,04) in Gruppe III. Sie veränderten sich im Vergleich zu Tag 14 \pm 2 mit Mittelwert und Standardabweichung in [dl/(min*kg)] nicht signifikant mit 0,13 (\pm 0,03) in Gruppe I vs. 0,11 (\pm 0,03) in Gruppe II vs. 0,12 (\pm 0,02) in Gruppe III. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.9 dargestellt.

Weder F/TAF noch E/C/F/TAF noch R/F/TAF zeigten nach 14-tägiger Einnahme einen signifikanten Einfluss auf die Insulinresistenz der gesunden Probanden gemessen in $M_{BW/I}$ und M_{CR} .

Tabelle 3.9 Änderungen der Insulinsensitivität; ausgedrückt über die sekundären Zielgrößen $M_{BW/I}$ und M_{CR} in den drei Gruppen der PP-Studienpopulation der TAF-IR-Studie. Dargestellt mittels Mittelwert und Standardabweichung (\pm SD).

	I: F/TAF			II: E/C/F/TAF			III: R/F/TAF		
	Tag 1	Tag 14 \pm 2	p-Wert*	Tag 1	Tag 14 \pm 2	p-Wert*	Tag 1	Tag 14 \pm 2	p-Wert*
$M_{BW/I}$ [mg Glukose/(min*kg* μ IU)]	0,08 (\pm 0,03)	0,07 (\pm 0,02)	0,2524	0,08 (\pm 0,03)	0,07 (\pm 0,02)	0,6401	0,09 (\pm 0,04)	0,07 (\pm 0,02)	0,2634
M_{CR} [dl/(min*kg)]	0,13 (0,03)	0,13 (0,03)	0,9940	0,12 (0,05)	0,11 (0,03)	0,6253	0,15 (0,04)	0,12 (\pm 0,02)	0,2864

Abkürzungen: C, Cobicistat; M_{CR} , Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf Körpergewicht und mittlere Glukosekonzentration; E, Elvitegravir; F, Emtricitabin; $M_{BW/I}$, Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf Körpergewicht und die mittlere Insulinkonzentration; R, Rilpivirin; TAF, Tenofovir alafenamid

Anmerkung: *ermittelt mittels Kruskal-Wallis-Test

3.8 Sekundäre Endpunkte: Lipide

3.8.1 Gleichheit der Gruppen vor der Einnahme der Studienmedikation und Normalverteilung der Zielgrößen

Die p-Werte des Kruskal-Wallis-Test ergeben kein signifikantes Ergebnis für den Unterschied zwischen den Gruppen der PP-Studienpopulation in Bezug auf Cholesterin (gesamt), HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeride. Für Cholesterin (gesamt) beträgt der p-Wert des Kruskal-Wallis-Test 0,1185, für HDL-Cholesterin 0,3132, für LDL-Cholesterin 0,2106 und für Triglyzeride 0,3362.

Die Hypothese der Normalverteilung kann für Triglyzeride in der R/F/TAF-Gruppe mit $p=0,0110$ und HDL-Cholesterin in der R/F/TAF-Gruppe mit $p=0,0476$ im Shapiro-Wilk-Test abgelehnt werden. Bei den übrigen Lipidwerten lagen die p-Werte über dem Signifikanzniveau. Die Analyse des Unterschiedes der Lipidwerte nach 14-tägiger Medikationseinnahme der normalverteilten Daten wurden entsprechend mittels t-Tests (zweiseitig) durchgeführt. Normalverteilt waren die Daten zu Cholesterin (gesamt), LDL-Cholesterin und LDL/HDL-Cholesterin

Ratio. Die nicht normalverteilten Daten wurden mittels Wilcoxon-Sign-Rank-Tests analysiert. Nicht normalverteilt waren nach den oben genannten Ergebnissen des Shapiro-Wilk-Test die Daten von Triglyceriden und HDL-Cholesterin. Die Darstellung erfolgt im Folgenden mit dem Median und der IQR.

3.8.2 Veränderungen der Lipidwerte unter Studienmedikation

Tabelle 3.10 zeigt die Änderungen der Lipidwerte der Probanden innerhalb der drei Studiengruppen der PP-Studienpopulation nach 14-tägiger Einnahme der jeweiligen Studienmedikation. Die Änderung der Lipidwerte ist nach Studiendesign hier ausgedrückt in den sekundären Zielgrößen: Triglyzeride, Cholesterin (gesamt), LDL- und HDL-Cholesterin. Die Cholesterinwerte (Gesamtcholesterin) und LDL-Cholesterinwerte unterschieden sich nach 14-tägiger Medikationseinnahme lediglich im R/F/TAF-Arm signifikant von den Baseline Werten. Sie zeigten einen geringen Anstieg im R/F/TAF-Arm (in [mg/dl]): 146,0 (140,0-155,0) vs. 161,0 (157,0-167,0) (Cholesterin gesamt) und 88,0 (83,0-91,0) vs. 108,0 (86,0-110,0) (LDL-Cholesterin).

Die Triglyzeridwerte und die HDL-Cholesterinwerte unterschieden sich nach 14-tägiger Medikationseinnahme in keiner Gruppe der PP-Studienpopulation signifikant von der Baseline.

Tabelle 3.10 Änderungen der Lipidwerte ausgedrückt über die sekundären Zielgrößen der Lipide in den drei Gruppen der PP-Studienpopulation der TAF-IR-Studie. Dargestellt mittels des Median und IQR.

	I: F/TAF			II: E/C/F/TAF			III: R/F/TAF		
	Tag 1	Tag 14 ± 2	p- Wert	Tag 1	Tag 14 ± 2	p- Wert	Tag 1	Tag 14 ± 2	p- Wert
Triglyzeride [mg/dl]	85,0 (76-98)	88,0 (60,0- 90,0)	0,2903	83,0 (68,0- 155,0)	122,5 (81,0- 150,0)	0,5952	69,0 (50,0- 87,0)	93,0 (80,0- 98,0)	0,2131*
Cholesterin (gesamt) [mg/dl]	147,0 (136,0- 175,0)	134,0 (116,0- 178,0)	0,8037	172,0 (156,0- 208,0)	163 (157- 181)	0,2754	146,0 (140,0- 155,0)	161,0 (157,0- 167,0)	0,0370
LDL-Cho- lesterin [mg/dl]	99,0 (92,0- 111,0)	86,0 (72,0- 103,0)	0,8864	109,5 (88,0- 138,0)	120,0 (89,0- 137,0)	0,2422	88,0 (83,0- 91,0)	108,0 (86,0- 110,0)	0,0108
HDL-Cho- lesterin [mg/dl]	53,0 (47,0- 55,0)	49,0 (46,0- 51,0)	0,9335	54,5 (49,0- 74,0)	55,0 (50,0- 72,0)	0,9696	58,0 (48,0- 64,0)	58,0 (53,0- 73,0)	0,9055*
LDL/HDL- Cholesterin Ratio	1,7 (1,6- 2,0)	2,06 (1,32- 2,90)	0,7825	1,9 (1,4- 2,9)	1,9 (1,5- 2,7)	0,4475	1,6 (1,2- 1,7)	1,9 (1,5- 1,9)	0,3157

Abkürzungen: C, Cobicistat; E, Elvitegravir; F, Emtricitabin; HDL, High Density Lipoprotein (*Fettprotein mit hoher Dichte*); LDL, Low Density Lipoprotein (*Fettprotein mit geringer Dichte*); R, Rilpivirin; TAF, Tenofovir alafenamid

Anmerkung: *p-Wert des Wilcoxon-Sign-Rank-Test, nicht parametrischer Test; alle übrigen p-Werte wurden mittels t-Test (zweiseitig) ermittelt.

3.9 Sekundäre Endpunkte: Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Metabolismus, HOMA-IR, QUICKI, 1/QUICKI und HOMA- β

3.9.1 Gleichheit der Gruppen vor der Einnahme der Studienmedikation und Normalverteilung der Zielgrößen

Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen bezüglich der Werte für den Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Metabolismus, HOMA-IR, QUICKI, 1/QUICKI und HOMA- β zur Baseline bei Betrachtung der p-Werte des Kruskal-Wallis-Tests (vergleiche gruppenübergreifende p-Werte in Tabelle 3.12).

Die Hypothese der Normalverteilung konnte für Seruminsulin in der E/C/F/TAF-Gruppe mit $p=0,0242$, HOMA-IR in der E/C/F/TAF-Gruppe mit $p=0,0404$, den QUICKI in der F/TAF-Gruppe und der R/F/TAF-Gruppe mit $p=0,0410$ beziehungsweise $p=0,0226$ im Shapiro-Wilk-Test abgelehnt werden (vergleiche Tabelle 3.11 im Anhang). Bei den übrigen mittels Shapiro-Wilk-Tests ermittelten p-Werten konnte die Hypothese der Normalverteilung nicht abgelehnt werden (vergleiche Tabelle 3.11). Die Analyse erfolgte im Falle der Zurückweisung der Normalverteilung mittels Wilcoxon-Sign-Rank-Tests (nicht parametrischer Test). Konnte die Hypothese der Normalverteilung nicht abgelehnt werden, wurden die Daten mittels (zweiseitigen) t-Tests analysiert.

Tabelle 3.11 Übersicht Ergebnisse des Shapiro-Wilk Tests für Normalverteilung für die Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Metabolismus, HOMA-IR, QUICKI, 1/QUICKI und HOMA- β Werte zur Baseline in den drei Gruppen der PP-Studienpopulation der TAF-IR-Studie.

	I: F/TAF	II: E/C/F/TAF	III: R/F/TAF
Serumglukose	0,1910	0,7674	0,2131
Seruminsulin	0,5916	0,0242	0,2815
C-Peptid	0,3798	0,9550	0,8427
HOMA-IR	08653	0,0404	0,5154
HOMA-β	0,5967	0,9607	0,1022
QUICKI	0,0410	0,1730	0,0226
1/QUICKI	0,0828	0,6570	0,2968

Abkürzungen: C, Cobicistat; C-Peptid, Connecting Peptide (*Zusammenführendes Peptid*); E, Elvitegravir; F, Emtricitabin; HOMA, Homeostasis Model Assessment (*Homöostase Modell-Erhebung*); IR, Insulinresistenz; R, Rilpivirin; TAF, Tenofovir alafenamid; QUICKI, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (*Quantitativer Insulinsensitivitätsüberprüfungsindex*)

3.9.2 Veränderungen des Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Metabolismus, HOMA-IR, QUICKI, 1/QUICKI und HOMA- β unter Studienmedikation

Tabelle 3.12 zeigt die Änderungen der Glukoseparameter der Probanden innerhalb der drei Studiengruppen der PP-Studienpopulation nach 14-tägiger Einnahme der jeweiligen Studienmedikation. Die Änderung der Insulinresistenz ist nach Studiendesign hier ausgedrückt in den sekundären Zielgrößen: Serum-Glukose, Serum-Insulin und C-Peptid, HOMA-IR, QUICKI, 1/QUICKI und HOMA- β .

Lediglich die Werte der Serumglukose in der E/C/F/TAF-Gruppe und die HOMA- β -Werte in der E/C/F/TAF-Gruppe zeigten einen signifikanten Anstieg beziehungsweise Abfall. In der E/C/F/TAF-Gruppe stiegen die Werte der Serumglukose im Mittel [mg/dl] leicht von 84,3 ($\pm 5,7$) auf 89,5 ($\pm 5,4$). Der HOMA- β Parameter sank im Mittel von 109,0 ($\pm 53,7$) auf 75,8 ($\pm 42,9$). Alle übrigen Werte zeigten keinen signifikanten Unterschied vor oder nach 14-tägiger Einnahme der Studienmedikation.

Tabelle 3.12 Übersicht über die Änderungen der Insulinresistenz in der TAF-IR-Studie; ausgedrückt über die sekundären Zielgrößen der Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Metabolismus, HOMA-IR, QUICKI, 1/QUICKI und HOMA-β in den drei Gruppen der PP-Studienpopulation. Dargestellt mittels Mittelwerts und Standardabweichung.

	I: F/TAF			II: E/C/F/TAF			III: R/F/TAF			Gruppen- über-grei- fend
	Tag 1	Tag 14 ± 2	p-Wert	Tag 1	Tag 14 ± 2	p- Wert	Tag 1	Tag 14 ± 2	p-Wert	p-Wert im Kruskal- Wallis-Test
Serum- Glukose [mg/dl]	85,1 (±6,4)	86,3 (±4,0)	0,5537	84,3 (±5,7)	89,5 (±5,4)	0,0162	79,4 (±8,7)	85,4 (±5,3)	0,0905	0,3597
Serumin- sulin [mU/l]	5,3 (±3,7)	5,2 (±2,5)	0,9169	6,5 (±3,7)	5,5 (±3,3)	0,6098*	4,8 (±3,1)	7,6 (±4,0)	0,1708	0,4298
C-Peptid [ng/ml]	12,2 (±0,4)	1,5 (±0,3)	0,1532	1,3 (±0,4)	1,1 (±0,3)	0,1879	1,0 (±0,4)	1,2 (±0,2)	0,1475	0,3956
HOMA- IR	1,1 (±0,8)	1,1 (±0,5)	0,8881	1,4 (±0,8)	1,2 (±0,8)	0,7989*	1,0 (±0,7)	16,6 (±0,7)	0,1621	0,4843
HOMA-β	90,8 (±57,2)	88,7 (±57,2)	0,8401	109,0 (±53,7)	75,8 (±42,9)	0,0402	108,4 (±50,0)	145,4 (±132,9)	0,3820	0,7157
QUICKI	0,39 (±0,04)	0,39 (±0,03)	0,6784*	0,39 (±0,06)	0,38 (±0,03)	0,8407	0,42 (±0,10)	0,36 (±0,02)	0,0663*	0,4843
1/QUI- CKI	2,57 (±0,28)	2,61 (±0,19)	0,6249	2,65 (±0,36)	2,63 (±0,24)	0,8613	2,46 (±0,44)	2,77 (±0,16)	0,0966	0,4843

Abkürzungen: C, Cobicistat; E, Elvitegravir; F, Emtricitabin; HOMA, Homeostasis Model Assessment (*Homöostase Modell-Erhebung*); R, Rilpivirin; TAF, Tenofovir alafenamid; QUICKI, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (*Quantitativer Insulinsensitivitätsüberprüfungsindex*)

Anmerkung: *p-Wert des Wilcoxon-Sign-Rank-Test, nicht parametrischer Test; alle übrigen p-Werte wurden mittels t-Test (zweiseitig) ermittelt

3.10 Ergebnisse der Sicherheitsanalyse

3.10.1 Sicherheitsparameter

In der Sicherheitsstudienpopulation wurden zu Visite 1, 3 und 5 Sicherheitsparameter wie Vitalparameter und Laborparameter der klinischen Chemie und Hämatologie bestimmt. Es kamen bei den bestimmten Sicherheitsparametern keine Hinweise für einen signifikanten Einfluss der Studienmedikation auf die Sicherheitsparameter auf (vergleiche Tabelle 3.13). Alle Werte außerhalb des Referenzbereiches wurden als unerwünschte Ereignisse behandelt.

Tabelle 3.13 Laborparameter der Sicherheitsstudienpopulation der TAF-IR-Studie nach Studiengruppen bei Visite 1,3 und 5. Dargestellt mittels Mittelwerts und Standardabweichung (\pm SD)

	I: F/TAF			II: E/C/F/TAF			III: R/F/TAF		
	Visite 1 Base- line	Visite 3 Tag 7 \pm 2	Visite 5 Tag 14 \pm 2	Visite 1 Base- line	Visite 3 Tag 7 \pm 2	Visite 5 Tag 14 \pm 2	Visite 1 Base- line	Visite 3 Tag 7 \pm 2	Visite 5 Tag 14 \pm 2
	n = 9			n = 10			n = 10		
Vitalparameter									
Körpertemperatur [°C]	36,3 (\pm 0,3)	36,5 (\pm 0,3)		36,5 (\pm 0,4)	36,1 (\pm 0,3)		36,5 (\pm 0,4)	36,2 (\pm 0,3)	
Blutdruck syst. [mmHg]	128,3 (\pm 11,6)	125,1 (\pm 13,1)		130,9 (\pm 7,5)	130,7 (\pm 16,8)		133,7 (\pm 6,0)	131,5 (\pm 5,0)	
Blutdruck diast. [mmHg]	79,3 (\pm 10,1)	81,3 (\pm 13,2)		81,0 (\pm 8,3)	82,9 (\pm 6,3)		84,1 (\pm 8,1)	80,2 (\pm 6,1)	
Herzfrequenz (Puls) [/Min.]	66,4 (\pm 6,4)	70,0 14,7 (\pm 9,1)		72,1 (\pm 15,4)	74,1 14,7 (\pm 8,6)		70,0 (\pm 12,6)	70,4 (\pm 7,2)	
Atemfrequenz [/Min.]	14,7 (\pm 1,0)	14,7 (\pm 1,4)		14,0 (\pm 1,3)	14,8 (\pm 2,5)		14,4 (\pm 1,3)	15,3 (\pm 1,9)	
Klinische Chemie									
Natrium [mmol/l]	140,9 (\pm 3,1)	140,4 (\pm 0,9)	140,8 (\pm 1,9)	140,5 (\pm 2,3)	140,0 (\pm 1,7)	139,9 (\pm 2,2)	139,8 (\pm 2,5)	140,1 (\pm 1,8)	140,4 (\pm 1,1)
Kalium [mmol/l]	4,1 (\pm 0,5)	4,5 (\pm 0,3)	4,2 (\pm 0,3)	4,0 (\pm 0,2)	4,5 (\pm 0,3)	4,4 (\pm 0,6)	4,1 (\pm 0,4)	4,4 (\pm 0,3)	4,3 (\pm 0,4)
Serum-Kreatinin	0,98 (\pm 0,12)	1,01 (\pm 0,09)	0,99 (\pm 0,11)	0,98 (\pm 0,14)	1,03 (\pm 0,13)	1,12 (\pm 0,16)	1,04 (\pm 0,13)	1,04 (\pm 0,13)	1,05 (\pm 0,14)
TSH [μ IU/ml]	2,1 (\pm 0,7)			2,2(\pm 0, 8)			2,0(\pm 0, 7)		
ALAT [U/l]	27,2 (\pm 13,8)	21,0 (\pm 4,3)	25,9 (\pm 17,2)	22,5 (\pm 6,9)	28,1 (\pm 16,6)	27,6 (\pm 11,0)	24,0 (\pm 9,0)	25,0 (\pm 8,9)	22,8 (\pm 5,4)
ASAT [U/l]	34,2 (\pm 18,9)		28,9 (\pm 16,7)	26,2 (\pm 7,0)		32,9 (\pm 8,9)	42,0 (\pm 30,6)		30,4 (\pm 9,3)
Gamma-GT [U/l]	18,4 (\pm 6,5)	19,2 (\pm 6,4)	18,4 (\pm 7,4)	18,5 (\pm 5,0)	20,5 (\pm 5,9)	19,0 (\pm 5,5)	16,5 (\pm 4,0)	17,2 (\pm 3,6)	16,7 (\pm 4,1)
Bilirubin [mg/dl]	0,6 (\pm 0,3)		0,5 (\pm 0,2)	0,7 (\pm 0,3)		0,5 (\pm 0,2)	0,8 (\pm 0,4)		0,9 (\pm 0,5)
Alkalische Phospha- tase [U/l]	65,6 (\pm 13,5)		38,9 (\pm 10,2)	68,8 (\pm 18,4)		65,1 (\pm 16,6)	57,6 (\pm 14,0)		54,7 (\pm 12,8)

Hämatologie									
Erythrozytenzahl [Tsd./l]	4,9 (±0,3)	5,0 (±0,3)	4,8 (±0,3)	5,1 (±0,5)	5,2 (±0,5)	5,0 (±0,4)	5,2 (±0,3)	5,2 (±0,3)	5,0 (±0,2)
Hämatokrit [%]	42,0 (±2,4)	43,1 (±2,4)	41,0 (±2,3)	43,4 (±3,7)	43,9 (±3,8)	42,3 (±3,1)	43,6 (±2,3)	43,9 (±2,0)	42,5 (±1,8)
Hämoglobin [g/dl]	14,6 (±0,8)	15,0 (±0,9)	14,4 (±1,1)	15,1 (±1,4)	15,3 (±1,4)	14,7 (±1,1)	15,1 (±0,8)	15,2 (±0,6)	14,7 (±0,5)
Leukozyten [G/l]	6,3 (±1,5)	5,4 (±1,8)	5,9 (±2,4)	6,0 (±1,1)	4,9 (±1,0)	5,4 (±0,8)	6,9 (±1,9)	5,2 (±0,8)	5,7 (±0,9)
MCH [pg]	29,7 (±0,7)	30,0 (±0,7)	29,9 (±0,9)	29,6 (±1,4)	29,5 (±1,5)	29,9 (±1,6)	29,5 (±0,7)	29,4 (±0,7)	29,3 (±0,8)
MCHC [g/dl]	34,8 (±0,7)	34,9 (±0,5)	35,0 (±1,1)	34,8 (±1,0)	34,8 (±0,9)	34,8 (±1,0)	34,6 (±1,0)	34,7 (±0,5)	34,5 (±0,9)
MCV [fl]	85,4 (±2,2)	85,7 (±1,8)	85,4 (±2,2)	84,9 (±4,3)	84,7 (±4,0)	85,0 (±3,7)	84,9 (±2,6)	85,2 (±2,0)	84,9 (±1,7)
Thrombozyten [G/l]	222,8 (±39,5)	222,9 (±38,0)	231,2 (±38,9)	218,5 (±36,9)	219,8 (±24,7)	230,9 (±23,8)	212,1 (±26,6)	221,1 (±38,5)	236,9 (±39,9)
Insulinresistenz und Glukose-metabolismus									
HbA1c [%]	4,8 (±0,3)			4,9 (±0,2)			4,7 (±0,2)		

Abkürzungen: ALAT, Alanin-Aminotransferase; ASAT, Aspartat-Aminotransferase; C, Cobicistat; dl, Deciliter; E, Elvitegravir; F, Emtricitabin; G, Giga (*Tausend*); Gamma-GT, Gamma-Glutamyltransferase; l, Liter; MCH, Mean Corpuscular Hemoglobin (*mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt*); MCHC, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (*mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration*); Mean corpuscular volume (*mittleres Erythrozyteneinzelvolumen*); Min., Minute; mmol, Millimol; n, Anzahl; R, Rilpivirin; TAF, Tenofovir alafenamid; Tsd., Tausend; TSH, Thyroidea stimulierendes Hormon; U, Unit (*Einheit*); %, Prozent

3.10.2 Unerwünschten Ereignisse (AEs)

Tabelle 3.15 zeigt alle unerwünschten Ereignisse der Sicherheitsstudienpopulation geordnet nach den Studiengruppen und den Systemorganklassen des MedDRA. Es fanden sich lediglich milde unerwünschte Ereignisse und ein moderates unerwünschtes Ereignis. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse zwischen den Studiengruppen und es musste aufgrund der unerwünschten Ereignisse keine Veränderung in der Studienmedikation vorgenommen werden.

Das moderate unerwünschte Ereignis ereignete sich in der E/C/F/TAF-Gruppe. Es bestand aus einer Fechtnarbe, die sich der Proband während des Fechtens unter Medikationseinnahme zuzog.

In der F/TAF-Gruppe gab es 25 unerwünschte Ereignisse unter den neun Probanden, in der E/C/F/TAF-Gruppe gab es 20 unerwünschte Ereignisse unter den zehn Probanden und in der R/F/TAF-Gruppe waren es 14 unerwünschte Ereignisse unter den zehn Probanden.

Tabelle 3.15 zeigt die unerwünschten Ereignisse sortiert nach dem medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA). Tabelle 3.14 zeigt die unerwünschten Ereignisse sortiert nach Systemorganklassen und bevorzugten Begriffen (PT) des MedDRA und damit noch einmal genauer. Insbesondere ist zu erwähnen, dass neun unerwünschte Ereignisse in der F/TAF-Gruppe, neun unerwünschte Ereignisse in der E/C/F/TAF-Gruppe und sechs unerwünschte Ereignisse in der R/F/TAF-Gruppe auf Hypokaliämien zurückzuführen sind, die sich während der HEGC-Messung entwickelten. Sie stehen somit nicht mit der F/TAF-, der E/C/F/TAF- oder der R/F/TAF-Studienmedikation in Verbindung.

Tabelle 3.15 zeigt die unerwünschten Ereignisse im Hinblick auf die Einschätzung des Zusammenhanges mit der Studienmedikation. Dieser wurde jeweils bei Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom jeweils zuständigen Prüfarzt eingeschätzt. Von den 73 unerwünschten Ereignissen standen lediglich drei in wahrscheinlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation (Flatulenz – F/TAF, trockener Hals – F/TAF, Flatulenz – E/C/F/TAF). Bei 15 Ereignissen wurde ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen. Die überwiegende Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse stand nur unwahrscheinlicher Weise (4) oder nicht (51) in Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Tabelle 3.14 Übersicht über die Anzahl von unerwünschten Ereignissen der TAF-IR-Studie sortiert nach den MedDRA Systemorganklassen und bevorzugten Begriffen (PT)

Systemorgan- klassen	bevorzugte Begriffe	I: F/TAF (n=29)		II: E/C/F/TAF (n=26)		III: R/F/TAF (n=18)	
		N	%	N	%	N	%
psychiatrische Er- krankungen	Schlafstörung	3	3,4	0	0,0	1	5,6
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Trockener Hals	1	3,4	0	0,0	0	0,0
	Mund-Rachen- Schmerzen	1	3,4	0	0,0	1	5,6

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Kutane Nebenwirkungen	1	3,4	0	0,0	0	0,0
Gefäß-erkrankungen	Hämatom	0	0,0	1	3,8	1	5,6
	Bluthochdruck	0	0,0	1	3,8	0	0,0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukozytose	0	0,0	0	0,0	1	5,6
	Leukopenie	1	3,4	0	0,0	0	0,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Flatulenz	2	6,9	1	3,8	1	5,6
	Übelkeit	1	3,4	1	3,8	1	5,6
	Erbrechen	0	0,0	2	7,7	0	0,0
Allgemeine Erkrankungen	Müdigkeit	0	0,0	2	7,7	0	0,0
Erkrankungen des Immunsystems	Saisonale Allergie	0	0,0	1	3,8	0	0,0
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Wunden	0	0,0	1*	3,8	0	0,0
	Erhöhung der ALT	0	0,0	1	3,8	0	0,0
	Lipiderhöhung	0	0,0	1	3,8	0	0,0
	Leberfunktionstesterhöhung	1	3,4	0	0,0	0	0,0

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie	0	0,0	0	0,0	1	5,6
	Hypokaliämie	13	44,8	13	50,0	8	44,4
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen in den Extremitäten	3	10,3	0	0,0	0	0,0
	Schwindel	0	0,0	1	3,8	1	5,6
	Kopfschmerzen	1	3,4	0	0,0	1	5,6
	Bluthochdruck	1	3,4	0	0,0	0	0,0
	Orthostasedysfunktion	0	0,0	0	0,0	1	5,6

Abkürzungen: C, Cobicistat; E, Elvitegravir; F, Emtricitabin; n, Anzahl; R, Rilpivirin; TAF, Tenofovir alafenamid; %, Prozent

Anmerkungen: * Moderates adverse event. Ansonsten lediglich milde adverse events.

Tabelle 3.15 Unerwünschte Ereignisse geordnet nach Zusammenhang mit der Studienmedikation je Studiengruppe der TAF-IR-Studie

	I: F/TAF (n=9)		II: E/C/F/TAF (n=10)		III: R/F/TAF (n=10)	
	N	%	N	%	N	%
wahrscheinlich	2	6,9	1	3,8	0	0,0
möglich	9	31,0	4	15,4	2	11,1
unwahrscheinlich	0	0,0	3	11,5	1	5,6
kein Zusammenhang	18	62,1	18	69,2	15	83,3
insgesamt	29	100,0	26	100,0	18	100,0

Abkürzungen: C, Cobicistat; E, Elvitegravir; F, Emtricitabin; n, Anzahl; R, Rilpivirin; TAF, Tenofovir alafenamid; %, Prozent

Tabelle 3.16 zeigt unerwünschte Ereignisse der Sicherheitsstudienpopulation geordnet nach dem Ausgang der Ereignisse. Die überwiegende Mehrheit der Ereignisse (68 von 73) endeten in einer Heilung oder lösten sich spontan. Drei Ereignisse waren bis zum Ende der Studie nicht vollständig gelöst. Zwei unerwünschte Ereignisse nahmen einen unbekanntem Ausgang.

**Tabelle 3.16 Übersicht über den Ausgang der unerwünschten Ereignisse der TAF-IR-Studie nach Studien-
gruppe**

	I: F/TAF (n=9)		II: E/C/F/TAF (n=10)		III: R/F/TAF (n=10)	
	N	%	N	%	N	%
wiederhergestellt	26	89,7	24	92,3	18	100,0
in der Besserung	2	6,9	1	3,8	0	0,0
unbekannt	1	3,4	1	3,8	0	0,0
insgesamt	29	100,0	26	100,0	18	100,0

Abkürzungen: C, Cobicistat; E, Elvitegravir; F, Emtricitabin; n, Anzahl; R, Rilpivirin; TAF, Tenofovir alafenamid; %, Prozent

3.10.3 Tod und andere ernsthafte unerwünschte Ereignisse

Es gab während der Studie keine Todesfälle oder andere ernsthafte unerwünschte Ereignisse.

4 Diskussion

Die TAF-IR-Studie konnte zeigen, dass gesunde Probanden nach der 14-tägigen Einnahme von F/TAF, E/C/F/TAF und R/F/TAF keine signifikanten Veränderungen der Insulinresistenz, gemessen mittels Glukoseutilisationsraten M_{BW} , $M_{BW/I}$ und M_{CR} , aufweisen. Die Deltas der Parameter von Visite 1 zu Visite 5 innerhalb der Gruppen waren nicht signifikant unterschiedlich. Diese Ergebnisse unterstützen die bereits angenommene Patientensicherheit von TAF auch in Bezug auf mögliche metabolische Nebenwirkungen.

Die antiretrovirale Kombinationstherapie mit Thymidin-Analoga oder geboosterten Proteaseinhibitoren erhöht bekanntermaßen die Insulinresistenz (Carr et al., 1998; De Wit et al., 2008; Fleischman et al., 2007; Mulligan et al., 2000). Es konnte in Studien bereits gezeigt werden, dass weder neuere NRTI noch ihre Kombinationen wie Emtricitabin/Tenofovir Disoproxil Fumarate (F/TDF), Abacavir, Fixdosiskombinationen von Cobicistat geboostertem Elvitegravir/Emtricitabin/Tenofovir Disoproxil Fumarate (E/C/F/TDF) noch Proteaseinhibitor Ritonavir geboostertes Darunavir (DRV/r) kombiniert mit Emtricitabin/Tenofovir Disoproxil Fumarate (F/TDF +DRV/r) signifikante Effekte auf die Insulinresistenz in HIV-Patienten oder gesunden Probanden haben (Spinner et al., 2016; Tomaka et al., 2009). Bei Studien zu TDF wurden darüber hinaus lipidsenkende Effekte beobachtet (Fabbiani et al., 2011; Santos et al., 2015; Santos et al., 2014; Tungsiripat et al., 2010). Diese Assoziation konnte bei TAF bisher nicht gezeigt werden (Gotham et al., 2017; Orkin et al., 2017; Santos et al., 2015). Veränderungen des Lipidmetabolismus bei Patienten unter antiretroviraler Kombinationstherapie können mit Änderungen des Glukosehaushaltes wie zum Beispiel dem Verursachen einer Insulinresistenz assoziiert sein. Der Einfluss von TAF auf den Glukosemetabolismus kann sich so von dem bei TDF-Gabe beobachteten Einfluss unterscheiden, da das metabolische Profil nicht vergleichbar ist. Die Auswirkung von TAF auf die Insulinresistenz wurde vor dieser Studie nach unserem besten Wissen nicht direkt untersucht – zum Beispiel mit der HEGC-Methode – und blieben bislang offen. Studienziel dieser Studie war daher die Untersuchung der Veränderung der Insulinresistenz nach 14-tägiger Einnahme von Tenofovir alafenamid-haltiger Medikation bei gesunden Probanden. Da die Medikamentenkombinationen den in der Praxis verwendeten Medikationsdosen entsprachen, ist von einer hohen Praxisrelevanz unserer Ergebnisse auszugehen. Das Studiendesign war eine monozentrische, dreiarmige, einfach randomisierte, nicht-verblindete Studie, um Unterschiede in der Insulinresistenz zu identifizieren.

Die TAF-IR-Studie zeigte keine signifikanten oder relevanten Änderungen der Cholesterin- und Triglyzeridwerte nach 14-tägiger Einnahme von F/TAF und E/C/F/TAF. In den Zulassungsstudien wurden unter Einnahme von F/TAF Erhöhungen der Triglyzeride und des Gesamtcholesterins im Rahmen einer LDL-Cholesterinerhöhung nach Wechsel von F/TDF zu F/TAF festgestellt, jedoch keine Erhöhung der Gesamtcholesterin/HDL-Ratio, welche als Marker für ein kardiales Risiko gilt (Gallant et al., 2016). Auch unter Einnahme von E/C/F/TAF zeigten Studien beim Wechsel von E/C/F/TDF zu E/C/F/TAF eine Erhöhung der Triglyzeride und des Gesamtcholesterins im Rahmen einer LDL- und HDL-Cholesterinerhöhung ohne eine Erhöhung der Gesamtcholesterin/HDL-Ratio zu zeigen (Arribas et al., 2017; Sax et al., 2015). Die Power der TAF-IR-Studie war nicht für diese Fragestellung berechnet und die Ergebnisse sind lediglich Teil einer deskriptiven Analyse.

Nach 14-tägiger Einnahme von R/F/TAF zeigte sich in der TAF-IR-Studie eine leichte Erhöhung der Cholesterinwerte, verursacht durch einen Anstieg des LDL-Cholesterins. Die HDL-Cholesterinwerte und der LDL/HDL-Ratio zeigten auch unter der Einnahme von R/F/TAF keine signifikanten Veränderungen. Diese Studienergebnisse der TAF-IR-Studie in der R/F/TAF-Gruppe lieferten somit ähnliche Ergebnisse, wie bereits zuvor durchgeführte Studien mit R/F/TAF und R/F/TDF (Orkin et al., 2017). Hier stiegen die Serumlipide nach Wechsel zu R/F/TAF um 4% vs. 1% bei Beibehaltung der R/F/TDF-Therapie. Auch in anderen Studien mit längerem Beobachtungszeitraum ist ein Anstieg des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins sowie zusätzlich des HDL-Cholesterins und der Triglyzeride unter kombinierter antiretroviraler Medikation mit TAF im Vergleich TDF zu beobachten gewesen (Arribas et al., 2017; Gallant et al., 2017; Sax et al., 2015). In den Studien zu TDF wurde diese Medikation mit lipidsenkenden Effekten assoziiert (Santos et al., 2015; Santos et al., 2014; Tungsiripat et al., 2010). So ist der Anstieg von Serumlipiden unter antiretroviraler Kombinationstherapie in diesen Studien am wahrscheinlichsten mit dem Wegfall des lipidsenkenden Effektes der TDF Medikation zu erklären und nicht mit einem Effekt von Tenofovir alafenamide auf den Lipid-Metabolismus.

Bei den Glukoseparametern zeigten die Werte der Serumglukose in der E/C/F/TAF-Gruppe und die HOMA- β -Werte in der E/C/F/TAF-Gruppe einen signifikanten Anstieg beziehungsweise Abfall. Alle übrigen Werte zeigten keinen signifikanten Unterschied vor und nach 14-tägiger Einnahme der Studienmedikation. Der Anstieg der Serumglukose ist ein sehr sensibler Parameter und kann bei der hier verwendeten kleinen Stichprobenzahl vor und nach der Medikationsgabe aufgrund eines möglichen Bias durch eine kleine Stichprobe zufällig signifikant

unterschiedlich sein. Somit kann auch die Veränderung des davon abhängigen HOMA- β -Parameters als klinisch nicht relevant gewertet werden. Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass die als Goldstandard und verlässlicher geltenden HEGC-Messungen keinen signifikanten Effekt zeigten und alle übrigen Glukosewerte keine signifikanten oder klinisch relevanten Veränderungen ergaben, obwohl in Studien gezeigt wurde, dass die HOMA-Parameter mit den Messwerten der HEGC-Messung korrelieren (Bonora et al., 2000; Matthews et al., 1985).

Die Studie zeigte keine signifikanten Erhöhungen von Adverse Events in den Studiengruppen. Die Großzahl der Adverse Events war durch die Untersuchungsmethode der HEGC-Messung, insbesondere der Hypokaliämie, zuzuordnen. Die niedrige Rate der übrigen unerwünschten Ereignisse entsprach den Ergebnissen der Vorstudien zu Tenofovir alafenamid (Arribas et al., 2017; Gallant et al., 2016; Mills et al., 2015). Ebenfalls im Einklang mit den Vorstudien traten als mit der Studienmedikation assoziierte Nebenwirkungen am häufigsten gastrointestinalen Nebenwirkungen auf.

Die Sicherheit der gesunden Probanden wurde insgesamt nachhaltig beachtet. Alle eingesetzten Therapieregime wurden zum Zeitpunkt der Studie bereits zur Therapie von HIV-Erkrankten eingesetzt. Folglich hatten sie den gesamten Zulassungsprozess mit Studien zur Sicherheit und zu Nebenwirkungen durchlaufen. Das Nebenwirkungsprofil bei der eingesetzten Medikation kann nach den Daten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und der Zulassungsstudien als äußerst günstig beschrieben werden (Europäische-Arzneimittel-Agentur, 2018). In den Daten waren keine Zweifel bezüglich größerer Sicherheitsrisiken, langfristigen Nebenwirkungen und Kanzerogenität aufgekommen (Europäische-Arzneimittel-Agentur, 2018; Sax et al., 2015). Zusätzlich wurden aufgrund der zu untersuchenden möglichen nachteiligen metabolischen Veränderungen durch die Studienmedikation die Anzahl der Probanden möglichst geringgehalten. Engmaschige Laborkontrollen wurden durchgeführt und hätten eine schnelle Reaktion auf potentiell auftretende Nebenwirkungen erlaubt.

Stärken und Limitierungen einer Studie ergeben sich aus dem Studiendesign, insbesondere der Stichprobenauswahl, der Fallzahl und dem Beobachtungszeitraum sowie der Methodik. Durch die Untersuchung der Prüfmedikation an gesunden Probanden konnten potentielle und bekannte metabolische Veränderungen durch die HIV-Infektion selbst (Brener et al., 2016; Willig & Overton, 2016) als die Ergebnisse beeinflussende Faktoren minimiert werden. Auch mit dem Ausschluss von Komorbiditäten konnten Confounder reduziert werden. Alle eingeschlossenen

Probanden waren im Sinne der Ein- und Ausschlusskriterien gesund. Mögliche bestehende Konditionen wurden durch den Prüfarzt individuell als klinisch nicht signifikant bewertet. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Gruppen in Bezug auf die Baselinecharakteristika, die Werte des Glukosemetabolismus, die Lipidwerte und die Glukoseutilitationsraten zu Beginn der Studie.

Die Ein- und Ausschlusskriterien waren so gewählt, dass Effekte neben der Studienmedikation möglichst geringgehalten wurden. Jedoch wurden mit der oben beschriebenen Auswahl der Studienpopulation auch häufige Komorbiditäten einer HIV-Infektion, wie zum Beispiel eine Hepatitis B- oder C-Infektion, und deren Interaktion mit der Studienmedikation nicht berücksichtigt.

Die Studienteilnahme war auf Männer beschränkt. Um statistische Einflüsse durch Geschlechtsunterschiede auf eine relativ kleine Studienpopulation zu vermeiden, konnten lediglich Probanden männlichen Geschlechtes in die Studie eingeschlossen werden. Der Einschluss beider Geschlechter hätte die Studienpopulation möglicherweise verzerrt. Männliche Probanden wurden gewählt, weil die Mehrheit der in Deutschland, Europa und den USA HIV-infizierten Personen männlich ist und die Studie so die Lebensrealität besser abbilden konnte. Eine vollständige Übertragbarkeit auf Frauen bleibt jedoch somit unklar.

Das Studiendesign und der Beobachtungszeitraum wurden in Anlehnung an publizierte Daten zur Insulinresistenz anderer antiretroviraler Medikamente wie Lopinavir (Kaletra®) (Feeney & Mallon, 2011) und einer Studie unserer Arbeitsgruppe (Spinner et al., 2016) gewählt. Er war bewusst für die Beantwortung der Fragestellung gerade ausreichend gewählt worden, um mögliche Risiken und Nebenwirkungen für Probanden geringzuhalten. Bei den genannten Vorstudien wurde gezeigt, dass ein 14-tägiger Beobachtungszeitraum ausreichend ist, um relevante Veränderungen der Insulinresistenz zu erkennen (Feeney & Mallon, 2011). Dennoch stellt der Beobachtungszeitraum eine Limitation dar, da Langzeiteffekte der Prüfpräparate so nicht erfasst werden konnten. Es wäre wünschenswert, langfristige Auswirkungen auf den Insulin-Glukose-Metabolismus in HIV-Patienten in länger angelegten Zeiträumen untersuchen zu können. Jedoch steht eine solche Untersuchung mit einer HEGC-Messung nicht in einem angemessenen Nutzen-Risiko-Verhältnis. Daher liefert das hier vorgestellte Studiendesign Ergebnisse, die als akzeptables Surrogat gesehen werden können.

Die Kernmethodik der Studie sollte eine Veränderung der Insulinresistenz bei gesunden Probanden unter 14-tägiger Einnahme der Studienmedikation erkennen. Hier wurde auf den Goldstandard zur Bestimmung einer Insulinresistenz - der HEGC-Messung mit venöser

Blutentnahme zurückgegriffen (DeFronzo et al., 1979; Hung et al., 2011; Nauck et al., 1996). Das Berechnungstool zur Bestimmung der Glukoseflussrate und Insulinresistenz (wie im Anhang) wurde aus der Arbeitsgruppe der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar erarbeitet. Die Methodik hatte sich schon in der bereits erwähnten Studie zur Insulinresistenz unter 14-tägigen Einnahme von E/C/F/TDF, F/TDF+DRV/r und F/TDF+LPV/r bewährt (Spinner et al., 2016). Hier konnte auch gezeigt werden, dass eine in der Literatur beschriebene Veränderung der Insulinresistenz unter F/TDF+LPV/r mit der angewandten Methodik reproduzierbar ist (Feeney & Mallon, 2011; Spinner et al., 2016). Dies zeigt die Validität der Methodik. In der Literatur ist ein negativer Einfluss von LPV/r bei HIV-infizierten, sowie nicht HIV-infizierten beschrieben (Carr et al., 2008; Lee et al., 2006; Noor et al., 2006). Dies ist Indikator für die Übertragbarkeit der HEGC-Ergebnisse von nicht infizierten Probanden auf HIV-Patienten. Die HEGC-Messungen wurden in der TAF-IR-Studie in maximal vergleichbarem Setting vom immer gleichen Untersucher durchgeführt, sodass Fehlerquellen auf ein Minimum reduziert wurden. Die Laboranalysen im Rahmen der HEGC-Messungen sowie weitere Parameter wurden durch ein ringakkreditiertes Labor oder zertifizierte „point of care“ Analysegeräte durchgeführt und genügten höchsten Standards. Eine Beeinflussung der Ergebnisse der HEGC-Messung durch den Untersucher ist unwahrscheinlich. Eine Limitation bleiben jedoch trotz der genauen Durchführung mögliche Ungenauigkeiten beim Messablauf.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend konnte die TAF-IR-Studie durch die Messung der Insulinresistenz unter 14-tägiger Einnahme von F/TAF, E/C/F/TAF und R/F/TAF in gesunden Probanden keine negativen Effekte auf den Glukosemetabolismus mittels HEGC finden. Dies unterstreicht die bereits erwartete Patientensicherheit der weiterentwickelten antiretroviralen Medikation mit Tenofovir alafenamid auch im Hinblick auf die Insulinsensitivität. Es ergaben sich daher keine Hinweise auf eine diabetogene Wirkung bei 14-tägiger Einnahme von TAF.

Die Ergebnisse der HEGC-Messung, gemessen mittels der Glukoseutilisationsraten M_{BW} , $M_{BW/I}$ und M_{CR} zeigten keine signifikanten Unterschiede vor und nach Einnahme der Studienmedikation.

Die TAF-IR-Studie zeigte keine signifikanten oder relevanten Änderungen der Cholesterin- und Triglyzeridwerte nach 14-tägiger Einnahme von F/TAF und E/C/F/TAF. In der R/F/TAF-Gruppe zeigte sich eine leichte Erhöhung der Cholesterinwerte, verursacht durch einen Anstieg des LDL-Cholesterins. Die Ergebnisse waren im Einklang mit bisherigen Studien, die unter antiretroviraler Kombinationstherapie mit TAF vs. TDF ebenfalls eine leichte Erhöhung der Lipidwerte zeigten, was am wahrscheinlichsten mit dem Wegfall der lipidsenkenden Effekte der TDF-Medikation zu erklären ist (Arribas et al., 2017; Gallant et al., 2017; Orkin et al., 2017; Sax et al., 2015).

Die Glukoseparameter in der F/TAF- und der R/F/TAF-Gruppe zeigten keine signifikanten Veränderungen. In der E/C/F/TAF-Gruppe stiegen die Werte der Serumglukose leicht an. In der Konsequenz sank der HOMA- β -Parameter leicht ab. Dies kann auf einen Zufallsbefund durch ein Bias aufgrund der kleinen Studienpopulation zurückgeführt werden und ist nicht klinisch relevant.

Es sind weitere prospektive Studien notwendig, um die langfristige metabolische Sicherheit der untersuchten Wirkstoffkombinationen zu belegen. Auch sind Studien zur metabolischen Veränderung von HIV-Patienten unter der untersuchten antiretroviralen Medikation notwendig. Eine Analyse der metabolischen Nebenwirkungen unter Einnahme von antiretroviraler Medikation bei HIV-Patienten mit gleichzeitigen häufigen Komorbiditäten wie Hepatitis B und C wäre wünschenswert, um den Bedingungen in der Praxis möglichst gerecht zu werden.

Ziel bleibt vor dem Hintergrund einer weiterhin unheilbaren HIV-Infektion und einer normalen Lebenserwartung der HIV-Patienten eine lebenslang möglichst toxisitätsarme und in der Anwendung unkomplizierte Versorgung von HIV-Patienten.

6 Literaturverzeichnis

- Al-Dakkak, I., Patel, S., McCann, E., Gadkari, A., Prajapati, G., & Maiese, E. M. (2013). The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care*, *25*(4), 400-414. doi:10.1080/09540121.2012.712667
- Aloy, B., Tazi, I., Bagnis, C. I., Gauthier, M., Janus, N., Launay-Vacher, V., Deray, G., & Tourret, J. (2016). Is Tenofovir Alafenamide Safer than Tenofovir Disoproxil Fumarate for the Kidneys? *AIDS Rev*, *18*(4), 184-192. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27438578>
- Arribas, J. R., Thompson, M., Sax, P. E., Haas, B., McDonald, C., Wohl, D. A., DeJesus, E., Clarke, A. E., Guo, S., Wang, H., Callebaut, C., Plummer, A., Cheng, A., Das, M., & McCallister, S. (2017). Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr*, *75*(2), 211-218. doi:10.1097/QAI.0000000000001350
- Ascaso, J. F., Pardo, S., Real, J. T., Lorente, R. I., Priego, A., & Carmena, R. (2003). Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care*, *26*(12), 3320-3325. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633821>
- Behrens, G., Dejam, A., Schmidt, H., Balks, H. J., Brabant, G., Korner, T., Stoll, M., & Schmidt, R. E. (1999). Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS*, *13*(10), F63-70. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10416516>
- Bonora, E., Targher, G., Alberiche, M., Bonadonna, R. C., Saggiani, F., Zenere, M. B., Monauni, T., & Muggeo, M. (2000). Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, *23*(1), 57-63. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10857969>
- Boretzki, J., Wolf, E., Wiese, C., Noe, S., Balogh, A., Meurer, A., Krznaric, I., Zink, A., Lersch, C., & Spinner, C. D. (2017). Highly specific reasons for nonadherence to antiretroviral therapy: results from the German adherence study. *Patient Prefer Adherence*, *11*, 1897-1906. doi:10.2147/PPA.S141762
- Borges, A. H., Neuhaus, J., Babiker, A. G., Henry, K., Jain, M. K., Palfreeman, A., Mugenyi, P., Domingo, P., Hoffmann, C., Read, T. R., Pujari, S., Meulbroek, M., Johnson, M., Wilkin, T., Mitsuyasu, R., & Group, I. S. S. (2016). Immediate Antiretroviral Therapy Reduces Risk of Infection-Related Cancer During Early HIV Infection. *Clin Infect Dis*, *63*(12), 1668-1676. doi:10.1093/cid/ciw621
- Brener, M. I., Post, W. S., Haberlen, S. A., Zhang, L., Palella, F. J., Jr., Jacobson, L. P., Dobs, A. S., George, R. T., Witt, M. D., Budoff, M., Kingsley, L. A., & Brown, T. T. (2016). Comparison of Insulin Resistance to Coronary Atherosclerosis in Human Immunodeficiency Virus Infected and Uninfected Men (from the Multicenter AIDS Cohort Study). *Am J Cardiol*, *117*(6), 993-1000. doi:10.1016/j.amjcard.2015.12.037

- Brown, T. T., Cole, S. R., Li, X., Kingsley, L. A., Palella, F. J., Riddler, S. A., Visscher, B. R., Margolick, J. B., & Dobs, A. S. (2005). Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med*, *165*(10), 1179-1184. doi:10.1001/archinte.165.10.1179
- Brown, T. T., & Glesby, M. J. (2011). Management of the metabolic effects of HIV and HIV drugs. *Nat Rev Endocrinol*, *8*(1), 11-21. doi:10.1038/nrendo.2011.151
- Brown, T. T., Tassiopoulos, K., Bosch, R. J., Shikuma, C., & McComsey, G. A. (2010). Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes Care*, *33*(10), 2244-2249. doi:10.2337/dc10-0633
- Capeau, J., Bouteloup, V., Katlama, C., Bastard, J. P., Guiyedi, V., Salmon-Ceron, D., Protopopescu, C., Leport, C., Raffi, F., Chene, G., & Group, A. C. A.-C. C. S. (2012). Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS*, *26*(3), 303-314. doi:10.1097/QAD.0b013e32834e8776
- Capel, E., Auclair, M., Caron-Debarle, M., & Capeau, J. (2012). Effects of ritonavir-boosted darunavir, atazanavir and lopinavir on adipose functions and insulin sensitivity in murine and human adipocytes. *Antivir Ther*, *17*(3), 549-556. doi:10.3851/IMP1988
- Carr, A., Ritzhaupt, A., Zhang, W., Zajdenverg, R., Workman, C., Gatell, J. M., Cahn, P., & Chaves, R. (2008). Effects of boosted tipranavir and lopinavir on body composition, insulin sensitivity and adipocytokines in antiretroviral-naive adults. *AIDS*, *22*(17), 2313-2321. doi:10.1097/QAD.0b013e328315a7a5
- Carr, A., Samaras, K., Burton, S., Law, M., Freund, J., Chisholm, D. J., & Cooper, D. A. (1998). A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*, *12*(7), F51-58. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9619798>
- Carr, A., Samaras, K., Thorisdottir, A., Kaufmann, G. R., Chisholm, D. J., & Cooper, D. A. (1999). Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*, *353*(9170), 2093-2099. doi:10.1016/S0140-6736(98)08468-2
- Chondronikola, M., Volpi, E., Borsheim, E., Porter, C., Saraf, M. K., Annamalai, P., Yfanti, C., Chao, T., Wong, D., Shinoda, K., Labbe, S. M., Hurren, N. M., Cesani, F., Kajimura, S., & Sidossis, L. S. (2016). Brown Adipose Tissue Activation Is Linked to Distinct Systemic Effects on Lipid Metabolism in Humans. *Cell Metab*, *23*(6), 1200-1206. doi:10.1016/j.cmet.2016.04.029
- Cohen, C. J., Meyers, J. L., & Davis, K. L. (2013). Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV. *BMJ Open*, *3*(8). doi:10.1136/bmjopen-2013-003028
- Collaboration of Observational, H. I. V. E. R. E. i. E., Lewden, C., Bouteloup, V., De Wit, S., Sabin, C., Mocroft, A., Wasmuth, J. C., van Sighem, A., Kirk, O., Obel, N., Panos, G., Ghosn, J., Dabis, F., Mary-Krause, M., Leport, C., Perez-Hoyos, S., Sobrino-Vegas, P., Stephan, C., Castagna, A., Antinori, A., d'Arminio Monforte, A., Torti, C., Mussini, C., Isern, V., Calmy, A., Teira, R., Egger, M., Grarup, J., & Chene, G. (2012). All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol*, *41*(2), 433-445. doi:10.1093/ije/dyr164
- Conley, L. J., Bush, T. J., Rupert, A. W., Sereti, I., Patel, P., Brooks, J. T., Baker, J. V., & Investigators, S. U. N. (2015). Obesity is associated with greater inflammation and

- monocyte activation among HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy. *AIDS*, 29(16), 2201-2207. doi:10.1097/QAD.0000000000000817
- Das-Gemeinsame-Programm-Der-Vereinten-Nationen-Für-HIV/Aids. (2018). „Global HIV & AIDS statistics — 2019 fact sheet“. Retrieved from <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> on 05.12.2018
- De Clercq, E. (2016). Tenofovir alafenamide (TAF) as the successor of tenofovir disoproxil fumarate (TDF). *Biochem Pharmacol*, 119, 1-7. doi:10.1016/j.bcp.2016.04.015
- De Clercq, E. (2018). Role of tenofovir alafenamide (TAF) in the treatment and prophylaxis of HIV and HBV infections. *Biochem Pharmacol*, 153, 2-11. doi:10.1016/j.bcp.2017.11.023
- De Wit, S., Sabin, C. A., Weber, R., Worm, S. W., Reiss, P., Cazanova, C., El-Sadr, W., Monforte, A., Fontas, E., Law, M. G., Friis-Moller, N., Phillips, A., & Data Collection on Adverse Events of Anti, H. I. V. D. s. (2008). Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care*, 31(6), 1224-1229. doi:10.2337/dc07-2013
- DeFronzo, R. A., Tobin, J. D., & Andres, R. (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 237(3), E214-223. doi:10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214
- Die-Arbeitsgemeinschaft-Der-Wissenschaftlichen-Medizinischen-Fachgesellschaften-e.V. (2018). Langfassung der Leitlinie "HIV-Infektion, antiretrovirale Therapie". Retrieved from <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/055-001.html> on 08.12.2018
- Eron, J. J., Jr., Lelievre, J. D., Kalayjian, R., Slim, J., Wurapa, A. K., Stephens, J. L., McDonald, C., Cua, E., Wilkin, A., Schmied, B., McKellar, M., Cox, S., Majeed, S. R., Jiang, S., Cheng, A., Das, M., & SenGupta, D. (2018). Safety of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in HIV-1-infected adults with end-stage renal disease on chronic haemodialysis: an open-label, single-arm, multicentre, phase 3b trial. *Lancet HIV*. doi:10.1016/S2352-3018(18)30296-0
- Europäische-Arzneimittel-Agentur. (2018). Europäische Arzneimittel-Agentur descovy-epar-public-assessment-report. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/descovy-epar-public-assessment-report_en.pdf on 23.12.2018
- European-AIDS-Clinical-Society. (2018). „Guidelines Version 9.1 October 2018“. Retrieved from http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf on 13.01.2019
- Fabbiani, M., Bracciale, L., Doino, M., Sidella, L., Farina, S., Di Cristo, V., Cauda, R., De Luca, A., & Di Giambenedetto, S. (2011). Lipid-lowering effect of tenofovir in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*, 66(3), 682-683. doi:10.1093/jac/dkq464
- Feeney, E. R., & Mallon, P. W. (2011). Insulin resistance in treated HIV infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 25(3), 443-458. doi:10.1016/j.beem.2010.11.002
- Fleischman, A., Johnsen, S., Systrom, D. M., Hrovat, M., Farrar, C. T., Frontera, W., Fitch, K., Thomas, B. J., Torriani, M., Cote, H. C., & Grinspoon, S. K. (2007). Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 292(6), E1666-1673. doi:10.1152/ajpendo.00550.2006
- Gallant, J., Lazzarin, A., Mills, A., Orkin, C., Podzamczar, D., Tebas, P., Girard, P. M., Brar, I., Daar, E. S., Wohl, D., Rockstroh, J., Wei, X., Custodio, J., White, K., Martin, H., Cheng, A., & Quirk, E. (2017). Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*, 390(10107), 2063-2072. doi:10.1016/S0140-6736(17)32299-7

- Gallant, J. E., Daar, E. S., Raffi, F., Brinson, C., Ruane, P., DeJesus, E., Johnson, M., Clumeck, N., Osiyemi, O., Ward, D., Morales-Ramirez, J., Yan, M., Abram, M. E., Plummer, A., Cheng, A. K., & Rhee, M. S. (2016). Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV*, 3(4), e158-165. doi:10.1016/S2352-3018(16)00024-2
- Gan, S. K., Samaras, K., Thompson, C. H., Kraegen, E. W., Carr, A., Cooper, D. A., & Chisholm, D. J. (2002). Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. *Diabetes*, 51(11), 3163-3169. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401706>
- Gotham, D., Hill, A., & Pozniak, A. L. (2017). Candidates for inclusion in a universal antiretroviral regimen: tenofovir alafenamide. *Curr Opin HIV AIDS*, 12(4), 324-333. doi:10.1097/COH.0000000000000379
- Grinspoon, S. (2003). Mechanisms and strategies for insulin resistance in acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis*, 37 Suppl 2, S85-90. doi:10.1086/375885
- Group, I. S. S., Lundgren, J. D., Babiker, A. G., Gordin, F., Emery, S., Grund, B., Sharma, S., Avihingsanon, A., Cooper, D. A., Fatkenheuer, G., Llibre, J. M., Molina, J. M., Munderi, P., Schechter, M., Wood, R., Klingman, K. L., Collins, S., Lane, H. C., Phillips, A. N., & Neaton, J. D. (2015). Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*, 373(9), 795-807. doi:10.1056/NEJMoa1506816
- Haubrich, R. H., Riddler, S. A., DiRienzo, A. G., Komarow, L., Powderly, W. G., Klingman, K., Garren, K. W., Butcher, D. L., Rooney, J. F., Haas, D. W., Mellors, J. W., Havlir, D. V., & Team, A. C. T. G. A. S. (2009). Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS*, 23(9), 1109-1118. doi:10.1097/QAD.0b013e32832b4377
- Hruz, P. W. (2011). Molecular mechanisms for insulin resistance in treated HIV-infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 25(3), 459-468. doi:10.1016/j.beem.2010.10.017
- Hung, A. M., Sundell, M. B., Egbert, P., Siew, E. D., Shintani, A., Ellis, C. D., Bian, A., & Ikizler, T. A. (2011). A comparison of novel and commonly-used indices of insulin sensitivity in African American chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6(4), 767-774. doi:10.2215/CJN.08070910
- Institut-für-Klinische-Chemie-und-Pathobiochemie. (2018). „Ringversuchszertifikate des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie“. Retrieved from <http://www.klinchem.med.tum.de/de/qualitätsmanagement> on 25.12.2018
- Kahn, C. R. (1978). Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism*, 27(12 Suppl 2), 1893-1902. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/723640>
- Katz, A., Nambi, S. S., Mather, K., Baron, A. D., Follmann, D. A., Sullivan, G., & Quon, M. J. (2000). Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(7), 2402-2410. doi:10.1210/jcem.85.7.6661
- Kim, R. J., Wilson, C. G., Wabitsch, M., Lazar, M. A., & Stepan, C. M. (2006). HIV protease inhibitor-specific alterations in human adipocyte differentiation and metabolism. *Obesity (Silver Spring)*, 14(6), 994-1002. doi:10.1038/oby.2006.114
- Kosmiski, L. A., Scherzer, R., Heymsfield, S. B., Rimland, D., Simberkoff, M. S., Sidney, S., Shlipak, M. G., Bacchetti, P., Biggs, M. L., Grunfeld, C., Study of Fat, R., & Metabolic Change in, H. I. V. I. (2011). Association of increased upper trunk and decreased leg

- fat with 2-h glucose in control and HIV-infected persons. *Diabetes Care*, 34(11), 2448-2453. doi:10.2337/dc11-0616
- Koster, J. C., Remedi, M. S., Qiu, H., Nichols, C. G., & Hruz, P. W. (2003). HIV protease inhibitors acutely impair glucose-stimulated insulin release. *Diabetes*, 52(7), 1695-1700. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829635>
- Labor-Lademannbogen. (2018). „Medikamente / Drogen - Tenofovir“ Retrieved from <https://www.labor-lademannbogen.de/analysen/analysenspektrum/analysenverzeichnis/analysis/show/tenofovir-2/> on 29.11.2018
- Lake, J. E., & Currier, J. S. (2013). Metabolic disease in HIV infection. *Lancet Infect Dis*, 13(11), 964-975. doi:10.1016/S1473-3099(13)70271-8
- Lee, G. A., Lo, J. C., Aweeka, F., Schwarz, J. M., Mulligan, K., Schambelan, M., & Grunfeld, C. (2006). Single-dose lopinavir-ritonavir acutely inhibits insulin-mediated glucose disposal in healthy volunteers. *Clin Infect Dis*, 43(5), 658-660. doi:10.1086/505974
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-419. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3899825>
- May, M. T., Gompels, M., Delpech, V., Porter, K., Orkin, C., Kegg, S., Hay, P., Johnson, M., Palfreeman, A., Gilson, R., Chadwick, D., Martin, F., Hill, T., Walsh, J., Post, F., Fisher, M., Ainsworth, J., Jose, S., Leen, C., Nelson, M., Anderson, J., Sabin, C., & Study, U. K. C. H. C. (2014). Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS*, 28(8), 1193-1202. doi:10.1097/QAD.0000000000000243
- McComsey, G. A., Moser, C., Currier, J., Ribaldo, H. J., Paczuski, P., Dube, M. P., Kelesidis, T., Rothenberg, J., Stein, J. H., & Brown, T. T. (2016). Body Composition Changes After Initiation of Raltegravir or Protease Inhibitors: ACTG A5260s. *Clin Infect Dis*, 62(7), 853-862. doi:10.1093/cid/ciw017
- McComsey, G. A., Paulsen, D. M., Lonergan, J. T., Hessenthaler, S. M., Hoppel, C. L., Williams, V. C., Fisher, R. L., Cherry, C. L., White-Owen, C., Thompson, K. A., Ross, S. T., Hernandez, J. E., & Ross, L. L. (2005). Improvements in lipoatrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. *AIDS*, 19(1), 15-23. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15627029>
- Miller, K. D., Jones, E., Yanovski, J. A., Shankar, R., Feuerstein, I., & Falloon, J. (1998). Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet*, 351(9106), 871-875. doi:10.1016/S0140-6736(97)11518-5
- Mills, A., Crofoot, G., Jr., McDonald, C., Shalit, P., Flamm, J. A., Gathe, J., Jr., Scribner, A., Shamblaw, D., Saag, M., Cao, H., Martin, H., Das, M., Thomas, A., Liu, H. C., Yan, M., Callebaut, C., Custodio, J., Cheng, A., & McCallister, S. (2015). Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-Based Single-Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 69(4), 439-445. doi:10.1097/QAI.0000000000000618
- Mulligan, K., Grunfeld, C., Tai, V. W., Algren, H., Pang, M., Chernoff, D. N., Lo, J. C., & Schambelan, M. (2000). Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 23(1), 35-43. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10708054>

- Murata, H., Hruz, P. W., & Mueckler, M. (2000). The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*, *275*(27), 20251-20254. doi:10.1074/jbc.C000228200
- Nauck, M. A., Blietz, R. W., & Qualmann, C. (1996). Comparison of hyperinsulinaemic clamp experiments using venous, 'arterialized' venous or capillary euglycaemia. *Clin Physiol*, *16*(6), 589-602. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8937798>
- Non, L. R., Escota, G. V., & Powderly, W. G. (2017). HIV and its relationship to insulin resistance and lipid abnormalities. *Transl Res*, *183*, 41-56. doi:10.1016/j.trsl.2016.12.007
- Noor, M. A., Flint, O. P., Maa, J. F., & Parker, R. A. (2006). Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically. *AIDS*, *20*(14), 1813-1821. doi:10.1097/01.aids.0000244200.11006.55
- Noor, M. A., Lo, J. C., Mulligan, K., Schwarz, J. M., Halvorsen, R. A., Schambelan, M., & Grunfeld, C. (2001). Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS*, *15*(7), F11-18. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11399973>
- Obel, N., Omland, L. H., Kronborg, G., Larsen, C. S., Pedersen, C., Pedersen, G., Sorensen, H. T., & Gerstoft, J. (2011). Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PLoS One*, *6*(7), e22698. doi:10.1371/journal.pone.0022698
- Orkin, C., DeJesus, E., Ramgopal, M., Crofoot, G., Ruane, P., LaMarca, A., Mills, A., Vandercam, B., de Wet, J., Rockstroh, J., Lazzarin, A., Rijnders, B., Podzamczar, D., Thalme, A., Stoeckle, M., Porter, D., Liu, H. C., Cheng, A., Quirk, E., SenGupta, D., & Cao, H. (2017). Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV*, *4*(5), e195-e204. doi:10.1016/S2352-3018(17)30031-0
- Palmer, C. S., Hussain, T., Duette, G., Weller, T. J., Ostrowski, M., Sada-Ovalle, I., & Crowe, S. M. (2016). Regulators of Glucose Metabolism in CD4(+) and CD8(+) T Cells. *Int Rev Immunol*, *35*(6), 477-488. doi:10.3109/08830185.2015.1082178
- Pyorala, M., Miettinen, H., Halonen, P., Laakso, M., & Pyorala, K. (2000). Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, *20*(2), 538-544. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10669654>
- Robert-Koch-Institut. (2018). *Epidemiologisches Bulletin 47/2018*. Retrieved from https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/47_18.pdf?__blob=publicationFile on 16.12.2018
- Samji, H., Cescon, A., Hogg, R. S., Modur, S. P., Althoff, K. N., Buchacz, K., Burchell, A. N., Cohen, M., Gebo, K. A., Gill, M. J., Justice, A., Kirk, G., Klein, M. B., Korthuis, P. T., Martin, J., Napravnik, S., Rourke, S. B., Sterling, T. R., Silverberg, M. J., Deeks, S., Jacobson, L. P., Bosch, R. J., Kitahata, M. M., Goedert, J. J., Moore, R., Gange, S. J., North American, A. C. C. o. R., & Design of Ie, D. E. A. (2013). Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One*, *8*(12), e81355. doi:10.1371/journal.pone.0081355
- Santos, J. R., Saumoy, M., Curran, A., Bravo, I., Llibre, J. M., Navarro, J., Estany, C., Podzamczar, D., Ribera, E., Negredo, E., Clotet, B., Paredes, R., & Tenofovir/emtricitabine influence on, L. m. S. G. (2015). The lipid-lowering effect of

- tenofovir/emtricitabine: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*, 61(3), 403-408. doi:10.1093/cid/civ296
- Santos, J. R., Saumoy, M., Curran, A., Bravo, I., Navarro, J., Estany, C., Podzamczek, D., Ribera, E., Negro, E., Clotet, B., & Paredes, R. (2014). Randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial to assess the lipid lowering effect of co-formulated TDF/FTC. *J Int AIDS Soc*, 17(4 Suppl 3), 19550. doi:10.7448/IAS.17.4.19550
- Sarafidis, P. A., Lasaridis, A. N., Nilsson, P. M., Pikilidou, M. I., Stafilas, P. C., Kanaki, A., Kazakos, K., Yovos, J., & Bakris, G. L. (2007). Validity and reproducibility of HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI and McAuley's indices in patients with hypertension and type II diabetes. *J Hum Hypertens*, 21(9), 709-716. doi:10.1038/sj.jhh.1002201
- Sax, P. E., Wohl, D., Yin, M. T., Post, F., DeJesus, E., Saag, M., Pozniak, A., Thompson, M., Podzamczek, D., Molina, J. M., Oka, S., Koenig, E., Trottier, B., Andrade-Villanueva, J., Crofoot, G., Custodio, J. M., Plummer, A., Zhong, L., Cao, H., Martin, H., Callebaut, C., Cheng, A. K., Fordyce, M. W., McCallister, S., & Team, G.-U.-S. (2015). Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*, 385(9987), 2606-2615. doi:10.1016/S0140-6736(15)60616-X
- Shipkova, M., & Svinarov, D. (2016). LC-MS/MS as a tool for TDM services: Where are we? *Clin Biochem*, 49(13-14), 1009-1023. doi:10.1016/j.clinbiochem.2016.05.001
- Siedner, M. J. (2016). START or SMART? Timing of Antiretroviral Therapy Initiation and Cardiovascular Risk for People With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Open Forum Infect Dis*, 3(1), ofw032. doi:10.1093/ofid/ofw032
- Souza, S. J., Luzia, L. A., Santos, S. S., & Rondo, P. H. (2013). Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 59(2), 186-198. doi:10.1016/j.ramb.2012.11.003
- Spinner, C. D. (2014). [Simplification of antiviral therapy with single tablet regimens: advantages and disadvantages of modern ART]. *MMW Fortschr Med*, 156 Suppl 1, 29-32. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25026854>
- Spinner, C. D., Kern, K. E., Zink, A., Wolf, E., Balogh, A., Noe, S., Von Werder, A., Schwerdtfeger, C., Schmid, R. M., & Iakoubov, R. (2016). Neither boosted elvitegravir nor darunavir with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate increase insulin resistance in healthy volunteers: results from the STRIBILD-IR study. *Antivir Ther*, 21(7), 627-631. doi:10.3851/IMP3049
- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study, G., El-Sadr, W. M., Lundgren, J., Neaton, J. D., Gordin, F., Abrams, D., Arduino, R. C., Babiker, A., Burman, W., Clumeck, N., Cohen, C. J., Cohn, D., Cooper, D., Darbyshire, J., Emery, S., Fatkenheuer, G., Gazzard, B., Grund, B., Hoy, J., Klingman, K., Losso, M., Markowitz, N., Neuhaus, J., Phillips, A., & Rappoport, C. (2006). CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*, 355(22), 2283-2296. doi:10.1056/NEJMoa062360
- Tang, Q., Li, X., Song, P., & Xu, L. (2015). Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther*, 9(6), 380-385. doi:10.5582/ddt.2015.01207
- Tate, T., Willig, A. L., Willig, J. H., Raper, J. L., Moneyham, L., Kempf, M. C., Saag, M. S., & Mugavero, M. J. (2012). HIV infection and obesity: where did all the wasting go? *Antivir Ther*, 17(7), 1281-1289. doi:10.3851/IMP2348

- Tershakovec, A. M., Frank, I., & Rader, D. (2004). HIV-related lipodystrophy and related factors. *Atherosclerosis*, *174*(1), 1-10. doi:10.1016/S0021-9150(03)00246-6
- Tomaka, F., Lefebvre, E., Sekar, V., Van Baelen, B., Vangeneugden, T., Vandevoorde, A., & Diego Miralles, G. (2009). Effects of ritonavir-boosted darunavir vs. ritonavir-boosted atazanavir on lipid and glucose parameters in HIV-negative, healthy volunteers. *HIV Med*, *10*(5), 318-327. doi:10.1111/j.1468-1293.2008.00690.x
- Torriani, M., Srinivasa, S., Fitch, K. V., Thomou, T., Wong, K., Petrow, E., Kahn, C. R., Cypess, A. M., & Grinspoon, S. K. (2016). Dysfunctional Subcutaneous Fat With Reduced Dicer and Brown Adipose Tissue Gene Expression in HIV-Infected Patients. *J Clin Endocrinol Metab*, *101*(3), 1225-1234. doi:10.1210/jc.2015-3993
- Tungsiripat, M., Kitch, D., Glesby, M. J., Gupta, S. K., Mellors, J. W., Moran, L., Jones, L., Alston-Smith, B., Rooney, J. F., & Aberg, J. A. (2010). A pilot study to determine the impact on dyslipidemia of adding tenofovir to stable background antiretroviral therapy: ACTG 5206. *AIDS*, *24*(11), 1781-1784. doi:10.1097/QAD.0b013e32833ad8b4
- Veloso, S., Escote, X., Ceperuelo-Mallafre, V., Lopez-Dupla, M., Peraire, J., Vilades, C., Domingo, P., Castro, A., Olona, M., Sirvent, J. J., Leal, M., Vendrell, J., Richart, C., & Vidal, F. (2012). Leptin and adiponectin, but not IL18, are related with insulin resistance in treated HIV-1-infected patients with lipodystrophy. *Cytokine*, *58*(2), 253-260. doi:10.1016/j.cyto.2012.01.013
- Vigouroux, C., Maachi, M., Nguyen, T. H., Coussieu, C., Gharakhanian, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Shimomura, I., Rozenbaum, W., Capeau, J., & Bastard, J. P. (2003). Serum adipocytokines are related to lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *AIDS*, *17*(10), 1503-1511. doi:10.1097/01.aids.0000072646.21517.64
- Willig, A. L., & Overton, E. T. (2016). Metabolic Complications and Glucose Metabolism in HIV Infection: A Review of the Evidence. *Curr HIV/AIDS Rep*, *13*(5), 289-296. doi:10.1007/s11904-016-0330-z
- Winston, A., Post, F. A., DeJesus, E., Podzamczar, D., Di Perri, G., Estrada, V., Raffi, F., Ruane, P., Peyrani, P., Crofoot, G., Mallon, P. W. G., Castelli, F., Yan, M., Cox, S., Das, M., Cheng, A., & Rhee, M. S. (2018). Tenofovir alafenamide plus emtricitabine versus abacavir plus lamivudine for treatment of virologically suppressed HIV-1-infected adults: a randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet HIV*, *5*(4), e162-e171. doi:10.1016/S2352-3018(18)30010-9

7 **Abbildungsverzeichnis**

ABBILDUNG 2.1 ÜBERSICHT ÜBER DAS STUDIENDESIGN DER TAF-IR-STUDIE	23
ABBILDUNG 2.2 STUDIENVERLAUF RANDOMISIERUNG	29
ABBILDUNG 2.3 STUDIENVERLAUF DER TAF-IR-STUDIE EINSCHLUSS UND RANDOMISIERUNG	29
ABBILDUNG 2.4 STUDIENVERLAUF RANDOMISIERUNG	29
ABBILDUNG 2.5 STUDIENVERLAUF RANDOMISIERUNG	29
ABBILDUNG 2.6 STUDIENVERLAUF DER TAF-IR-STUDIE EINSCHLUSS UND RANDOMISIERUNG	29
ABBILDUNG 2.7 STUDIENVERLAUF RANDOMISIERUNG	29
ABBILDUNG 2.8 REKRUTIERUNG UND GRUPPENVERTEILUNG ENDE DER STUDIE FÜR DEN PROBANDEN	29
ABBILDUNG 2.9 REKRUTIERUNG UND GRUPPENVERTEILUNG IN DEN STUDIENPOPULATION DER TAF-IR-STUDIE STUDIEN ENDE	29
ABBILDUNG 2.10 REKRUTIERUNG UND GRUPPENVERTEILUNG ENDE DER STUDIE FÜR DEN PROBANDEN	29
ABBILDUNG 2.11 REKRUTIERUNG UND GRUPPENVERTEILUNG IN DEN STUDIENPOPULATION DER TAF-IR-STUDIE STUDIEN ENDE	29
ABBILDUNG 2.12 REKRUTIERUNG UND GRUPPENVERTEILUNG ENDE DER STUDIE FÜR DEN PROBANDEN	29
ABBILDUNG 2.13 REKRUTIERUNG UND GRUPPENVERTEILUNG IN DEN STUDIENPOPULATION DER TAF-IR-STUDIE STUDIEN ENDE	29
ABBILDUNG 2.14 REKRUTIERUNG UND GRUPPENVERTEILUNG ENDE DER STUDIE FÜR DEN PROBANDEN	29
ABBILDUNG 3.1 REKRUTIERUNG UND GRUPPENVERTEILUNG IN DEN STUDIENPOPULATION DER TAF-IR-STUDIE	43
ABBILDUNG 3.2 REKRUTIERUNG UND GRUPPENVERTEILUNG IN DEN STUDIENPOPULATION DER TAF-IR-STUDIE	43
ABBILDUNG 3.3 GRAFISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE GLUKOSEUTILISATIONSRATE M_{BW} IN DEN DREI STUDIENGRUPPEN DER TAF-IR-STUDIE AN TAG 1 GEGENÜBER TAG 14 \pm 2 MIT STANDARDABWEICHUNG (DARGESTELLT DURCH STRICHE) SICHERHEITSTUDIENPOPULATION	43

ABBILDUNG 3.4 GRAFISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE GLUKOSEUTILISATIONSRATE M_{BW} IN DEN DREI STUDIENGRUPPEN DER TAF-IR-STUDIE AN TAG 1 GEGENÜBER TAG 14 ± 2 MIT STANDARDABWEICHUNG (DARGESTELLT DURCH STRICHE) 53

8 Tabellenverzeichnis

TABELLE 3.1 GESCHLECHT UND HIV-STATUS DER SICHERHEITSTUDIENPOPULATION DER TAF-IR-STUDIE.....	44
TABELLE 3.2 AUSGEWÄHLTE BASELINECHARAKTERISTIKA DER SICHERHEITSTUDIENPOPULATION DER TAF-IR-STUDIE.....	44
TABELLE 3.3 BASELINECHARAKTERISTIKA DER PP-STUDIENPOPULATION DER TAF-IR-STUDIE.....	46
TABELLE 3.4 PROTOKOLLABWEICHUNGEN SORTIERT NACH PROBANDEN DER TAF-IR-STUDIE	48
TABELLE 3.5 PATIENTENANGABEN ZUR EINNAHME DER STUDIENMEDIKATION AN TAG 7 ± 2 WÄHREND DES STUDIENZEITRAUMS DER TAF-IR-STUDIE	49
TABELLE 3.6 MEDIKATION BEI STUDIENANFANG UND -ENDE NACH PROBANDEN DER TAF-IR-STUDIE IM ÜBERBLICK	49
TABELLE 3.7 ÜBERSICHT ÜBER DIE TENOFOVIR-PLASMAKONZENTRATION SORTIERT NACH STUDIENGRUPPE DER TAF-IR-STUDIE. DARGESTELLT MITTELS MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG.....	50
TABELLE 3.8 ÄNDERUNGEN DER INSULINSENSITIVITÄT; AUSGEDRÜCKT ÜBER DIE PRIMÄRE ZIELGRÖÖE M_{BW} IN DEN DREI GRUPPEN DER PP-STUDIENPOPULATION DER TAF-IR-STUDIE. DARGESTELLT MITTELS MITTELWERTS UND STANDARDABWEICHUNG ($\pm SD$)	52
TABELLE 3.9 ÄNDERUNGEN DER INSULINSENSITIVITÄT; AUSGEDRÜCKT ÜBER DIE SEKUNDÄREN ZIELGRÖÖEN $M_{BW/I}$ UND M_{CR} IN DEN DREI GRUPPEN DER PP-STUDIENPOPULATION DER TAF-IR-STUDIE. DARGESTELLT MITTELS MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG ($\pm SD$).....	55
TABELLE 3.10 ÄNDERUNGEN DER LIPIDWERTE AUSGEDRÜCKT ÜBER DIE SEKUNDÄREN ZIELGRÖÖEN DER LIPIDE IN DEN DREI GRUPPEN DER PP-STUDIENPOPULATION DER TAF-IR-STUDIE. DARGESTELLT MITTELS DES MEDIAN UND IQR.	57
TABELLE 3.11 ÜBERSICHT ERGEBNISSE DES SHAPIRO-WILK TESTS FÜR NORMALVERTEILUNG FÜR DIE GLUKOSE-, INSULIN- UND C-PEPTID-METABOLISMUS, HOMA-IR, QUICKI, $1/QUICKI$ UND HOMA-B WERTE ZUR BASELINE IN DEN DREI GRUPPEN DER PP-STUDIENPOPULATION DER TAF-IR-STUDIE.	59
TABELLE 3.12 ÜBERSICHT ÜBER DIE ÄNDERUNGEN DER INSULINRESISTENZ IN DER TAF-IR-STUDIE; AUSGEDRÜCKT ÜBER DIE SEKUNDÄREN ZIELGRÖÖEN DER GLUKOSE-, INSULIN- UND	

C-PEPTID-METABOLISMUS, HOMA-IR, QUICKI, 1/QUICKI UND HOMA-B IN DEN DREI GRUPPEN DER PP-STUDIENPOPULATION. DARGESTELLT MITTELS MITTELWERTS UND STANDARDABWEICHUNG.....	60
TABELLE 3.13 LABORPARAMETER DER SICHERHEITSSTUDIENPOPULATION DER TAF-IR-STUDIE MACH STUDIENGRUPPEN BEI VISITE 1,3 UND 5. DARGESTELLT MITTELS MITTELWERTS UND STANDARDABWEICHUNG (\pm SD).....	61
TABELLE 3.14 ÜBERSICHT ÜBER DIE ANZAHL VON UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSEN DER TAF-IR-STUDIE SORTIERT NACH DEN MEDDRA SYSTEMORGANKLASSEN UND BEVORZUGTEN BEGRIFFE (PT)	63
TABELLE 3.15 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE GEORDNET NACH ZUSAMMENHANG MIT DER STUDIENMEDIKATION JE STUDIENGRUPPE DER TAF-IR-STUDIE.....	65
TABELLE 3.16 ÜBERSICHT ÜBER DEN AUSGANG DER UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSE DER TAF-IR-STUDIE NACH STUDIENGRUPPE	66
TABELLE 11.1 REFERENZWERTE DER LABORWERTE NACH ANGABEN DES LABORS	88

9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Professor Roland M. Schmid, dem ärztlichen Direktor der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar herzlich für die Möglichkeit danken, meine Dissertation in seiner Abteilung erstellen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Christoph Spinner, der mir die Umsetzung dieses Projektes ermöglichte. Seine konstruktive Kritik, seine außergewöhnlich schnellen Antworten auf jede Frage, seine pragmatische Herangehensweise an auftretende Herausforderungen und sein profundes Wissen waren das Fundament des Erfolges dieser Arbeit.

In besonderem Maße habe ich mich über die tatkräftige Unterstützung, die vielen aufmunternden Worte, die Verbindlichkeit und die gute Stimmung gefreut, die von Stefanie Pflügl kamen. Herzlichen Dank an dieser Stelle!

Dr. Roman Iakubov war bei Fragen oder Problemen immer schnell zur Stelle und beriet mich vorbildlich und mit viel Erfahrung. Sein Einsatz und seine Herangehensweise bleiben unvergessen.

Mein herzlicher Dank gilt den Mitarbeitern der MucResearch GmbH. Sie hatten stets ein offenes Ohr für die Beantwortung zahlreicher organisatorischer und inhaltlicher Fragen und waren immer flexibel, hilfsbereit und zuvorkommend.

Friedemann Besler und Dr. med. Henrik Bäumer gebührt ein besonderer Dank für die Korrektur der Rechtschreibung dieser Arbeit und für ihre findigen Einfälle zur besseren Lesbarkeit.

Ohne die zahlreichen Probanden, die sich dazu bereit erklärten an der Studie teil zu nehmen, hätten wir unsere Ergebnisse nie erreichen können. Für die Flexibilität, die Verbindlichkeit, die Pünktlichkeit und für die Tatkraft möchte ich mich bei ihnen herzlich bedanken.

Clara Nitsche unterstützte mich in allen schwierigen Zeiten während der Durchführung der Studie und dieser Arbeit ganz persönlich und mit viel Einsatz. Herzlichen Dank!

Meiner Familie möchte ich für die tatkräftige, menschliche und finanzielle Unterstützung meines gesamten Studiums danken, ohne die der Weg zum Arzt- und Dokortitel unbeschreiblich viel schwieriger gewesen wäre.

10 Veröffentlichung

Spinner, C. D., Schulz, S., Bauer, U., Schneider, J., Bobardt, J., Von Werder, A., . . . Iakoubov, R. (2018). Effects of antiretroviral combination therapies F/TAF, E/C/F/TAF and R/F/TAF on insulin resistance in healthy volunteers: The TAF-IR Study. *Antivir Ther.* doi:10.3851/IMP3271

11 Anhang

- **Referenzwerttabelle Laborwerte**
- **Claculationstool**
- **CRF**
- **Adverse Event Formular**
- **Informed Consent Form – ICF**
- **Protokoll**

11.1 Referenzwerttabelle Laborwerte

Tabelle 11.1 Referenzwerte der Laborwerte nach Angaben des Labors

Laborparameter	Referenzwert
Klinische Chemie	
Natrium	135 – 145 mmol/l
Kalium	3,5 – 5,0 mmol/l
Serum-Kreatinin	0,7 – 1,3 mg/dl
TSH	0,4 – 3,8 µIU/ml
ALAT	10 – 50 U/l
ASAT	10 – 50 U/l
Gamma-GT	< 66 U/l
Bilirubin (gesamt)	< 1,2 mg/dl
Alkalische Phosphatase	40 – 129 U/l
Hämatologie	
Erythrozyten	4,5 - 6,0 T/l
Hämatokrit	40 - 48 %
Hämoglobin	14 - 18 g/dl
Leukozyten	4,0 - 9,0 G/l
MCH	27 - 32 pg
MCHC	32 - 36 g/dl
MCV	82 - 92 fl
Thrombozyten	150 – 450 g/l
Lipide	
Cholesterin	140 – 240 mg/dl
Triglyzeride	70 – 200 mg/dl
LDL-Cholesterin	90 – 190 mg/dl
HDL-Cholesterin	> 35 mg/dl
LP(a)	< 30 mg/dl
Insulinresistenz und Glukosemetabolismus	

Glucose	70 – 110 mg/dl
Serum-Insulin	6 – 35 μ IU/ml
HbA1c	4,8 – 5,9 %

Abkürzungen: ALAT, Alanin-Aminotransferase; ASAT, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body-Mass-Index (*Körpermasseindex*); C, Cobicistat; dl, Deciliter; E, Elvitegravir; F, Emtricitabin; fl, Femtoliter; G, Giga (*Tausend*); g, Gramm; Gamma-GT, Gamma-Glutamyltransferasen; kg, Kilogramm; l, Liter; MCH, Mean Corpuscular Hemoglobin (*mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt*); MCHC, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (*mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration*); Mean corpuscular volume (*mittleres Erythrozyten-einzelvolumen*); mg, Milligramm; Min., Minute; mmol, Millimol; mmHg, Millimeter Quecksilbersäule; n, Anzahl; R, Rilpivirin; TAF, Tenofovir alafenamid; Tsd., Tausend; TSH, Thyroidea stimulierendes Hormon; U, Unit (*Einheit*); %, Prozent, μ , Mikro

11.2 Kalkulationstool

	A	B	C	D
1	INSULIN	(Spritze 1 ml-1 IE Inulin, d.h. 39 ml NaCL+40 IE Insulin)		
2		<i>nach Hung</i>		Konstante Insulinrate
3	<u>Zeit (min)</u>	Insulinrate (mU/kg*min)	Insulinrate (ml/(kg*h))	Insulinrate (ml/h)
4	0-1	2,0	0,12	8,4
5	1-2	2,0	0,12	8,4
6	2-3	2,0	0,12	8,4
7	3-4	2,0	0,12	8,4
8	4-5	2,0	0,12	8,4
9	5-6	2,0	0,12	8,4
10	6-7	2,0	0,12	8,4
11	7-8	2,0	0,12	8,4
12	8-9	2,0	0,12	8,4
13	9-10	2,0	0,12	8,4
14	10-120	2,0	0,12	8,4
15				
16	nach 12 h Karenz:	Nüchtern-Glucose (mg/dl)		
17		Kalium (mmol/l)		
18		Insulin (µIU/ml)		
19		C-Peptid (ng/ml)		
20		Triglyceride (mg/dl)		

	E	F	G	H
1				
2		<i>nach De Fronzo</i>		
3		Insulinrate (mU/(m ² KÖF*min))	Insulinrate (mU/min)	Insulinrate (ml/h)
4		42,2		
5		37,5		
6		33,4		
7		29,8		
8		26,5		
9		23,6		
10		21,9		
11		18,7		
12		16,6		
13		14,9		
14		13,2		
15	GLUCOSE			
16				
17	Konstanter Parameter	Glucose Goal Gd (mg/dl)	90,0	
18		Basal Glucose level Gb (mg/dl)	90,0	
19	Konstanter Parameter	Glucose in Infusate G20 (mg/ml)	200,0	
20	Konstanter Parameter	Glucose concentr. X 15 min	3000,00000	
21				
22				
23		Gewicht [kg]	70,0	

Anhang

	A	B	C	D
	Zeit ab Insulingabe (5 min vor erster Glucoseinfusion) (min)	current glucose Gi (mg/dl)	Real glucose pump setting ml/h	Zeit ab Insulingabe (5 min vor erster Glucoseinfusion) (min)
26				
27	0	90,0	0	0
28	5	100,0	42	5
29	10	100,0	53	10
30	15	100,0	49	15
31	20	100,0	41	20
32	25	100,0	13	25
33	30	100,0	7	30
34	35	100,0	-16	35
35	40	100,0	-21	40
36	45	100,0	-40	45
37	50	100,0	-44	50
38	55	100,0	-59	55
39	60	100,0	-62	60
40	65	100,0	-74	65
41	70	100,0	-77	70
42	75	100,0	-87	75
43	80	100,0	-89	80
44	85	90,0	-78	85
45	90	90,0	-89	90
46	95	85,0	-69	95
47	100	80,0	-79	100
48	105	70,0	-47	105
49	110	60,0	-73	110
50	115	50,0	-20	115
51	120	45,0	-142	120
52	125	30,0	37	125

	E	F	G	H	I
	Kalium	Insulin	C-Peptid	Fmi Faktor (basal Glucose/current Glucose)	Fmi Faktor -5 (basal Glucose/current Glucose 5 min before)
26					
27				/	/
28				1,0	/
29				1,0	1,0
30				0,9	1,0
31				0,9	0,9
32				0,9	0,9
33				0,9	0,9
34				0,9	0,9
35				0,9	0,9
36				0,9	0,9
37				0,9	0,9
38				0,9	0,9
39				0,9	0,9
40				0,9	0,9
41				0,9	0,9
42				0,9	0,9
43				0,9	0,9
44				1,0	0,9
45				1,0	1,0
46				1,1	1,0
47				1,1	1,1
48				1,3	1,1
49				1,5	1,3
50				1,8	1,5
51				2,0	1,8
52				3,0	2,0

Anhang

	J	K	L	M	N	O
	total body glucose deficit/excess ((target glucose - current glucose) x 10 x (0,19x BW))/15 [mg x kg BW/(liter x min)]	total body glucose deficit/excess, corrected for glucose in infusate [ml x kg BW/(liter x min)]	correct for ml/h pump	hypothetical pump setting (10 min ahead Sm i-2) [mg/(kg x min)]	hypothetical pump setting (10 min ahead Sm i-2) [ml/h]	Real Glucose pump setting [mg/(kg x min)]
26						
27	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
28	-88,7	-0,4	-26,6	4,0	84,0	2,0
29	-88,7	-0,4	-26,6	4,0	84,0	2,5
30	-88,7	-0,4	-26,6			
31	-88,7	-0,4	-26,6			
32	-88,7	-0,4	-26,6			
33	-88,7	-0,4	-26,6			
34	-88,7	-0,4	-26,6			
35	-88,7	-0,4	-26,6			
36	-88,7	-0,4	-26,6			
37	-88,7	-0,4	-26,6			
38	-88,7	-0,4	-26,6			
39	-88,7	-0,4	-26,6			
40	-88,7	-0,4	-26,6			
41	-88,7	-0,4	-26,6			
42	-88,7	-0,4	-26,6			
43	-88,7	-0,4	-26,6			
44	0,0	0,0	0,0			
45	0,0	0,0	0,0			
46	44,3	0,2	13,3			
47	88,7	0,4	26,6			
48	177,3	0,9	53,2			
49	266,0	1,3	79,8			
50	354,7	1,8	106,4			
51	399,0	2,0	119,7			
52	532,0	2,7	159,6			

	A	B	C	D	E
54					
55	average glucose rate t60-t120 in steady state, ml/min	-1,2637	average glucose rate t60-t120 in steady state, mg/min	-252,7428	average glucose rate/bw; mg/(min*kg)
56					

	F	G	H
54	M_{BW} glucose disposal rate, normalized with body weight [mg glucose/(min*kg)]	M_{BW}/I glucose disposal rate, normalized with BW and steady-state insulin conc. [mg glucose*ml/(min*kg*uIU)]	MCR glucose disposal rate, normalized with BW and steady-state glucose conc. [dl/(min*kg)]
55	-3,6106	#DIV/0!	-0,0439
56			

11.3 Case Report Form

CASE REPORT FORM

Version: 1.0 (30 March 2017)

PROTOCOL:

CHANGES IN INSULIN SENSITIVITY IN HEALTHY VOLUNTEERS TAKING TENOFOVIR ALAFENAMIDE (TAF)-CONTAINING ANTIRETROVIRAL MEDICATION: THE TAF-IR STUDY.

EudraCT Number: 2016-002750-20

Participant number:
(PID)

--	--	--

Studien-Arm:

A	F/TAF	<input type="checkbox"/> Ja
B	E/C/F/TAF	<input type="checkbox"/> Ja
C	R/F/TAF	<input type="checkbox"/> Ja

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Allgemeine Hinweise zum Ausfüllen von Case Report Forms (CRFs)																																																													
<ul style="list-style-type: none"> • CRF-Bogen muss zu jedem Probanden ausgefüllt vorliegen, welcher an der Studie teilgenommen hat, d. h. mindestens einmal die Studienmedikation eingenommen hat. • Aus Datenschutzgründen darf der Name des Probanden nicht auf den CRF-Bögen erscheinen. 																																																													
<ul style="list-style-type: none"> • Alle Einträge sollten in Druckbuchstaben mit einem schwarzen Kugelschreiber erfolgen. • Alle Fragen müssen beantwortet werden. Wenn die Antwort nicht bekannt ist, soll "NK" (Not Known) eingetragen werden; wenn eine Untersuchung nicht durchgeführt wurde, soll "ND" (Not Done) eingetragen werden; wenn eine Frage nicht zutreffend ist, soll "NA" (Not Applicable) eingetragen werden. • Wenn mehrere Antworten zur Auswahl stehen, soll ein Kreuz (X) die richtige Antwort kennzeichnen. 																																																													
Datum und Zeitpunkt																																																													
<ul style="list-style-type: none"> • Die Datumseinträge sollen im Format DD-MMM-YYYY eingetragen werden, e.g. 05-Mai-2009. Die entsprechenden Monatsabkürzungen: <table border="0"> <tr> <td>Januar</td><td>=</td><td>Jan</td><td></td><td>Mai</td><td>=</td><td>Mai</td><td></td><td>September</td><td>=</td><td>Sep</td> </tr> <tr> <td>Februar</td><td>=</td><td>Feb</td><td></td><td>Juni</td><td>=</td><td>Jun</td><td></td><td>Oktober</td><td>=</td><td>Okt</td> </tr> <tr> <td>März</td><td>=</td><td>Mar</td><td></td><td>Juli</td><td>=</td><td>Jul</td><td></td><td>November</td><td>=</td><td>Nov</td> </tr> <tr> <td>April</td><td>=</td><td>Apr</td><td></td><td>August</td><td>=</td><td>Aug</td><td></td><td>Dezember</td><td>=</td><td>Dez</td> </tr> </table> <p>Sollte das exakte Datum nicht bekannt sein (e.g. soll ein Ereignis vorm Beginn der Studie beschrieben werden), soll "NK" für die nicht bekannten Informationen eingetragen werden:</p> <table border="1"> <tr> <td>N</td><td>K</td><td>N</td><td>K</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>9</td> </tr> <tr> <td>DD</td><td>MMM</td><td>YYYY</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Zeitangaben sollen im 24-Stunden-Format erfolgen (e.g. 13:00). 		Januar	=	Jan		Mai	=	Mai		September	=	Sep	Februar	=	Feb		Juni	=	Jun		Oktober	=	Okt	März	=	Mar		Juli	=	Jul		November	=	Nov	April	=	Apr		August	=	Aug		Dezember	=	Dez	N	K	N	K	2	0	0	9	DD	MMM	YYYY					
Januar	=	Jan		Mai	=	Mai		September	=	Sep																																																			
Februar	=	Feb		Juni	=	Jun		Oktober	=	Okt																																																			
März	=	Mar		Juli	=	Jul		November	=	Nov																																																			
April	=	Apr		August	=	Aug		Dezember	=	Dez																																																			
N	K	N	K	2	0	0	9																																																						
DD	MMM	YYYY																																																											
Fehlerkorrekturen																																																													
<ul style="list-style-type: none"> • Fehlerhafte Einträge sollen nicht überschrieben oder gelöscht werden. • Der fehlerhafte Eintrag soll mit einer einfachen Linie durchgestrichen werden. • Der korrigierte Eintrag soll neben dem fehlerhaften Eintrag erfolgen. • Die Korrektur soll mit Datum und Unterschrift versehen werden. 																																																													

CASE REPORT FORM

Participant Number:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
---------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Visite 0: Screening		
Participant Number:	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Einschlusskriterien		
Männlich, Alter ≥ 18 bis einschließlich 40 Jahre und ohne relevante Vorerkrankungen	erfüllt <input type="checkbox"/>	nicht erfüllt* <input type="checkbox"/>
Unterschiedene schriftliche Einverständniserklärung	erfüllt <input type="checkbox"/>	nicht erfüllt* <input type="checkbox"/>
Wille zur Studienteilnahme	erfüllt <input type="checkbox"/>	nicht erfüllt* <input type="checkbox"/>
Empfängnisverhütung während der Studie	erfüllt <input type="checkbox"/>	nicht erfüllt* <input type="checkbox"/>
Ausschlusskriterien	erfüllt <input type="checkbox"/>	nicht erfüllt* <input type="checkbox"/>
Keine Teilnahme an anderen klinischen Prüfungen und keine Einnahme von antiviralen Substanzen in den letzten 4 Wochen	erfüllt <input type="checkbox"/>	nicht erfüllt* <input type="checkbox"/>
Keine Allergien oder sonstige Kontraindikationen gegenüber der Prüfmedikation	erfüllt <input type="checkbox"/>	nicht erfüllt* <input type="checkbox"/>
Keine bekannte HIV-Infektion	erfüllt <input type="checkbox"/>	nicht erfüllt* <input type="checkbox"/>
Keine hepatische, renale, kardiologische, pulmonale, gastrointestinale, endokrinologische, rheumatoide, neurologische, psychiatrische oder metabolische Erkrankung bzw. metabolische Dysfunktion (z.B. Hypertriglyzeridämie oder Diabetes mellitus)	erfüllt <input type="checkbox"/>	nicht erfüllt* <input type="checkbox"/>

CASE REPORT FORM

Participant Number:

GPT, GOT, Bilirubin, Kreatinin, TSH, Blutdruck, Puls und QTc Zeit sind im Normalbereich (Normalbereich für Blutdruck: 100/60 – 140/90 mmHg und für Puls: 60 – 100 bpm; für Normalbereiche der Laborwerte siehe Laborbogen)	erfüllt <input type="checkbox"/> ₁	nicht erfüllt* <input type="checkbox"/> ₂
Kein Alkoholabusus (> 15 g Ethanol/Tag)	erfüllt <input type="checkbox"/> ₁	nicht erfüllt* <input type="checkbox"/> ₂
Kein Nikotinabusus	erfüllt <input type="checkbox"/> ₁	nicht erfüllt* <input type="checkbox"/> ₂
Kein Über- oder Untergewicht (BMI <18 oder >25)	erfüllt <input type="checkbox"/> ₁	nicht erfüllt* <input type="checkbox"/> ₂
Keine Einnahme von antiretroviralen Arzneimitteln in den letzten 30 Tagen (insbesondere PEP, PrEP)	erfüllt <input type="checkbox"/> ₁	nicht erfüllt* <input type="checkbox"/> ₂
Keine Dauermedikation in den letzten 30 Tagen	erfüllt <input type="checkbox"/> ₁	nicht erfüllt* <input type="checkbox"/> ₂
Keine Inhaftierung oder juristische Betreuung	erfüllt <input type="checkbox"/> ₁	nicht erfüllt* <input type="checkbox"/> ₂
Keine sonstigen Gründe gegen den Studieneinschluss	erfüllt <input type="checkbox"/> ₁	nicht erfüllt* <input type="checkbox"/> ₂
Datum der Einwilligungserklärung	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Geburtsjahr	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Geschlecht	<input type="checkbox"/> ₁ Male	
Akute Erkrankung in den letzten 4 Wochen	<input type="checkbox"/> ₁ Ja	<input type="checkbox"/> ₂ Nein
Medikamente in den letzten 4 Wochen	<input type="checkbox"/> ₁ Ja	<input type="checkbox"/> ₂ Nein
Datum der Freigabe zum Einschluss in die Studie und Randomisierung	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	

* Kein Einschluss in die Studie möglich.

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Screening - Medizinische Vorgeschichte

Existieren relevante Vorerkrankungen ₁ JA ₂ NEIN
 Wenn JA, bitte ICD-10 Code nach der angefügten Tabelle vorlegen
<http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>

Code	Title	Code	Title
1	Certain infectious and parasitic diseases	12	Diseases of the skin and subcutaneous tissue
2	Neoplasms	13	Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue
3	Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism	14	Diseases of the genitourinary system
4	Endocrine, nutritional and metabolic diseases		
5	Mental and behavioural disorders	16	Certain conditions originating in the perinatal period
6	Diseases of the nervous system	17	Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities
7	Diseases of the eye and adnexa	18	Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified
8	Diseases of the ear and mastoid process	19	Injury, poisoning and certain other consequences of external causes
9	Diseases of the circulatory system	20	External causes of morbidity and mortality
10	Diseases of the respiratory system	21	Factors influencing health status and contact with health services
11	Diseases of the digestive system	22	Codes for special purposes

Medizinische Vorgeschichte

Code	Symptom	Beginn	Ende
		<input type="text"/>	<input type="text"/>
		ODER <input type="checkbox"/> NK	ODER <input type="checkbox"/> NK
		<input type="text"/>	<input type="text"/>
		ODER <input type="checkbox"/> NK	ODER <input type="checkbox"/> NK
		<input type="text"/>	<input type="text"/>
		ODER <input type="checkbox"/> NK	ODER <input type="checkbox"/> NK
		<input type="text"/>	<input type="text"/>
		ODER <input type="checkbox"/> NK	ODER <input type="checkbox"/> NK

Negativer HIV-Test des Screenings liegt vor ₁ Ja ₂ Nein

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 0: Klinische Untersuchung			
Gewicht	<input type="text"/>	kg	Körpergröße
	<input type="text"/>		cm
Temperatur	<input type="text"/>	°C	Messmethode Ohr <input type="checkbox"/> ₁ . Ja <input type="checkbox"/> ₂ . Nein
			Puls <input type="text"/>
			bpm
Atemfrequenz	<input type="text"/>	bpm	Blutdruck
			<input type="text"/> / <input type="text"/>
			mmHg
	Normal	Abnormal	Beschreibung
Zentrales Nervensystem	<input type="checkbox"/> ₁ .	<input type="checkbox"/> ₂ .	
Herz	<input type="checkbox"/> ₁ .	<input type="checkbox"/> ₂ .	
Lunge	<input type="checkbox"/> ₁ .	<input type="checkbox"/> ₂ .	
Abdomen	<input type="checkbox"/> ₁ .	<input type="checkbox"/> ₂ .	
Gelenke	<input type="checkbox"/> ₁ .	<input type="checkbox"/> ₂ .	
Haut/Sonstiges	<input type="checkbox"/> ₁ .	<input type="checkbox"/> ₂ .	

Laborparameter	Gemessener Wert (nach 12 h Karenz)	Referenzbereich
Hämatologie		
Leukozyten		4,0 - 9,0 G/l
Erythrozyten		4,5 - 6,0 T/l
Hämoglobin		14 - 18 g/dl
Hämatokrit		40 - 48 %
MCH		27 - 32 pg
MCV		82 - 92 fl
MCHC		32 - 36 g/dl
Thrombozyten		150 - 450 G/l
Klinische Chemie		
Natrium		135 - 145 mmol/l
Kalium		3,5 - 5,0 mmol/l
Kreatinin		0,7 - 1,3 mg/dl
Alkalische Phosphatase		40 - 129 U/l
Bilirubin (gesamt)		< 1,2 mg/dl
Gamma-GT		< 66 U/l
GPT (ALAT)		10 - 50 U/l
GOT (ASAT)		10 - 50 U/l
Glucose		70 - 110 mg/dl
HbA1c		4,8 - 5,9 %
TSH		0,4 - 3,8 µU/ml
Lipidprofil		
Cholesterin		140 - 240 mg/dl
Triglyceride		70 - 200 mg/dl
LDL-Cholesterin		90 - 190 mg/dl
HDL-Cholesterin		> 35 mg/dl
LP(a)		< 30 mg/dl

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 1, Seite 1/5: Baseline Tag 0		
Datum	<input type="text"/>	Zeit <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/>
Klinische Symptome aufgetreten <input type="checkbox"/> ₁ . Wenn ja, AE dokumentieren		Keine Symptome <input type="checkbox"/> ₂

Proband nüchtern	<input type="checkbox"/> ₁ . Ja	<input type="checkbox"/> ₂ . Nein
Hämatologie und klinische Chemie	<input type="checkbox"/> ₁ . Ja	<input type="checkbox"/> ₂ . Nein
Lipidprofil und metabolische Hormone	<input type="checkbox"/> ₁ . Ja	<input type="checkbox"/> ₂ . Nein
Urin-Stix	<input type="checkbox"/> ₁ . Ja	<input type="checkbox"/> ₂ . Nein
Blutasservierung (9 ml Serum/EDTA)	<input type="checkbox"/> ₁ . Ja	<input type="checkbox"/> ₂ . Nein
Klinische Beschwerden während des Insulinclamps?	<input type="checkbox"/> ₁ . Ja, AE dokumentieren	<input type="checkbox"/> ₂ . Nein
	<input type="text"/>	
Klinische Beschwerden nach dem Insulinclamp?	<input type="checkbox"/> ₁ . Ja, AE dokumentieren	<input type="checkbox"/> ₂ . Nein
	<input type="text"/>	

	Normal	Abnormal	Beschreibung
Elektrolyte/Niere (K, Na, Krea)	<input type="checkbox"/> ₁ .	<input type="checkbox"/> ₂ .	<input type="text"/>
Leberparameter (yGT, GPT, GOT, aP, Bilirubin)	<input type="checkbox"/> ₁ .	<input type="checkbox"/> ₂ .	<input type="text"/>
Blutzucker	<input type="checkbox"/> ₁ .	<input type="checkbox"/> ₂ .	<input type="text"/>
Hämatologie	<input type="checkbox"/> ₁ .	<input type="checkbox"/> ₂ .	<input type="text"/>
Lipidprofil	<input type="checkbox"/> ₁ .	<input type="checkbox"/> ₂ .	<input type="text"/>
Urin-Stix	<input type="checkbox"/> ₁ .	<input type="checkbox"/> ₂ .	<input type="text"/>

CASE REPORT FORM

Participant Number:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
---------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Visite 1, Seite 2/5: Baseline Tag 0									
Datum	<table border="1"> <tr> <td><input type="text"/></td> </tr> </table>	<input type="text"/>							
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Zeit	<table border="1"> <tr> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td>:</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> </table>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	:	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
<input type="text"/>	<input type="text"/>	:	<input type="text"/>	<input type="text"/>					

Randomisierung erfolgt: Studien-Arm:	QD	QD	QD
	F/TAF <input type="checkbox"/>	E/C/F/TAF <input type="checkbox"/>	R/F/TAF <input type="checkbox"/>
	A	B	C

Studienmedikation ausgegeben	Prüfpräparat	Charge	Anzahl Tabletten (Pill count baseline)
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 1, Seite 3/5: Baseline Tag 0		
Datum	<input type="text"/>	Zeit <input type="text"/>
Laborparameter	Gemessener Wert (nach 12 h Karenz)	Referenzbereich
Hämatologie		
Leukozyten		4,0 - 9,0 G/l
Erythrozyten		4,5 - 6,0 T/l
Hämoglobin		14 - 18 g/dl
Hämatokrit		40 - 48 %
MCH		27 - 32 pg
MCV		82 - 92 fl
MCHC		32 - 36 g/dl
Thrombozyten		150 - 450 G/l
Klinische Chemie		
Natrium		135 - 145 mmol/l
Kalium		3,5 - 5,0 mmol/l
Kreatinin		0,7 - 1,3 mg/dl
Alkalische Phosphatase		40 - 129 U/l
Bilirubin (gesamt)		< 1,2 mg/dl
Gamma-GT		< 66 U/l
GPT (ALAT)		10 - 50 U/l
GOT (ASAT)		10 - 50 U/l
Glucose		70 - 110 mg/dl
Lipidprofil		
Cholesterin		140 - 240 mg/dl
Triglyceride		70 - 200 mg/dl
LDL-Cholesterin		90 - 190 mg/dl
HDL-Cholesterin		> 35 mg/dl
LP(a)		< 30 mg/dl

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 1, Seite 4/5: Baseline Tag 0			
Datum	<input type="text"/>	Zeit	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Laborparameter	Gemessener Wert (nach 12 h Karenz)	Referenzbereich
Urin-Stix		
Spezifisches Gewicht		1,005 – 1,030 g/ml
Leukozyten		negativ
Nitrit		negativ
pH-Wert		pH 5 - 7
Eiweiß		negativ
Glucose		negativ
Ketonkörper		negativ
Urobilinogen		normal
Bilirubin		negativ
Blut		negativ

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 1, Seite 5/5: Baseline Tag 0 – HEGC-Messung

Datum Zeit

Clampmessung					
Zeit in min	Glukose	Flussrate Glukose	Kalium	Insulin im Serum	C-Peptid
0					
5					
10					
Nach 10 min Priming-Phase 20% Glukose Lsg infundiert (Ziel-Blutglukose-Spiegel 90 +/- 5mg/dl)					
15					
20					
25					
30					
35					
40					
45					
50					
55					
60					
65					
70					
75					
80					
85					
90					
95					
100					
105					
110					
115					
120					

<p>M_{BW} glucose disposal rate, normalized with body weight [mg glucose/(min*kg)]</p> <p>_____</p>	<p>M_{BW/I} glucose disposal rate, normalized with BW and steady-state insulin conc. [mg glucose*ml/(min*kg*µIU)]</p> <p>_____</p>	<p>MCR glucose disposal rate, normalized with BW and steady-state glucose conc. [dl / (min*kg)]</p> <p>_____</p>
--	---	---

CASE REPORT FORM

Participant Number:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
---------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Visite 2: Tag 3 ± 1 → telefonische Visite	
Datum	<input type="text" value="D"/> <input type="text" value="D"/> <input type="text" value="M"/> <input type="text" value="M"/> <input type="text" value="M"/> <input type="text" value="Y"/> <input type="text" value="Y"/> <input type="text" value="Y"/> <input type="text" value="Y"/>
Zeit	<input type="text" value="H"/> <input type="text" value="H"/> <input type="text" value="M"/> <input type="text" value="M"/>
Regelmäßige Einnahme der Studienmedikation JA <input type="checkbox"/> _1 NEIN <input type="checkbox"/>	
Klinische Symptome aufgetreten <input type="checkbox"/> _1 wenn ja, bitte AE dokumentieren	Keine Symptome <input type="checkbox"/> _2
Begleitmedikation:	JA <input type="checkbox"/> _1 bitte dokumentieren: _____ NEIN <input type="checkbox"/> _2

Bemerkungen

CASE REPORT FORM

Participant Number:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
---------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Visite 3, Seite 1/3: Tag 7 ± 2 → klinischer Verlauf/Compliance												
Datum	<input type="text"/>	Zeit	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>						
Laborkontrolle vorgenommen?						JA <input type="checkbox"/> ₁ NEIN <input type="checkbox"/> ₂						
Temperatur	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	°C	Messmethode Ohr	<input type="checkbox"/> ₁ .Ja	<input type="checkbox"/> ₂ . Nein	Puls	<input type="text"/>	<input type="text"/>	bpm
Atemfrequenz	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	bpm	Blutdruck	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mmHg
Klinische Symptome aufgetreten <input type="checkbox"/> ₁ -> AE dokumentieren						Keine Symptome <input type="checkbox"/> ₂						

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 3, Seite 2/3: Tag 7 ± 2 → Laborkontrolle/Pill counting	
Datum	<input type="text"/>
Zeit	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

	Normal	Abnormal	Beschreibung
Elektrolyte/Niere (K, Na, Krea)	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Leberparameter (yGT, GPT)	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Blutzucker	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Hämatologie	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Blutasservierung (9ml Serum)			Abgenommen? JA <input type="checkbox"/> ₁ NEIN <input type="checkbox"/> ₂
Studienmedikation täglich eingenommen (Pill counting)?	JA <input type="checkbox"/> ₁ NEIN <input type="checkbox"/> ₂ _____		
	Charge Prüfpräparat		Anzahl mitgeführter Tbl.
	_____		_____
Medikamentenspiegel TAF	_____		Spiegel: _____ ng/ml

CASE REPORT FORM

Participant Number: **Visite 3, Seite 3/3: Tag 7 ± 2 → Laborkontrolle/Pill counting**

Datum	<input type="text"/>	Zeit	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
-------	---	------	---

Laborparameter	Gemessener Wert	Referenzbereich
Hämatologie		
Leukozyten		4,0 - 9,0 G/l
Erythrozyten		4,5 - 6,0 T/l
Hämoglobin		14 - 18 g/dl
Hämatokrit		40 - 48 %
MCH		27 - 32 pg
MCV		82 - 92 fl
MCHC		32 - 36 g/dl
Thrombozyten		150 - 450 G/l
Klinische Chemie		
Natrium		135 - 145 mmol/l
Kalium		3,5 - 5,0 mmol/l
Kreatinin		0,7 - 1,3 mg/dl
Gamma-GT		< 66 U/l
GPT (ALAT)		10 - 50 U/l
Glucose		70 - 110 mg/dl

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 4: Tag10 ± 1 → telefonische Visite	
Datum	<input type="text"/>
Zeit	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Klinische Symptome aufgetreten <input type="checkbox"/> ₁ wenn ja dann bitte AE dokumentieren	Keine Symptome <input type="checkbox"/> ₂
Begleitmedikation:	JA <input type="checkbox"/> <input type="text"/> NEIN <input type="checkbox"/> ₂

Bemerkungen

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 5, Seite 1/5: Tag 14 ± 2 → 2. HEGC-Untersuchung		
Datum	<input type="text"/>	Zeit <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/>
Klinische Symptome aufgetreten <input type="checkbox"/> ₁ -> AE dokumentieren		Keine Symptome <input type="checkbox"/> ₂

Proband nüchtern	<input type="checkbox"/> ₁ . Ja	<input type="checkbox"/> ₂ . Nein
Hämatologie und klinische Chemie	<input type="checkbox"/> ₁ . Ja	<input type="checkbox"/> ₂ . Nein
Lipidprofil und metabolische Hormone	<input type="checkbox"/> ₁ . Ja	<input type="checkbox"/> ₂ . Nein
Urin-Stix	<input type="checkbox"/> ₁ . Ja	<input type="checkbox"/> ₂ . Nein
Blutasservierung (9ml Serum/EDTA)	<input type="checkbox"/> ₁ . Ja	<input type="checkbox"/> ₂ . Nein
Klinische Beschwerden während des Insulinclamps?	<input type="checkbox"/> ₁ . Ja, AE dokumentieren	<input type="checkbox"/> ₂ . Nein
	<input type="text"/>	
Klinische Beschwerden nach dem Insulinclamp?	<input type="checkbox"/> ₁ . Ja, AE dokumentieren	<input type="checkbox"/> ₂ . Nein
	<input type="text"/>	

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 5, Seite 2/5: Tag 14 ± 2 → 2. HEGC-Untersuchung			
Datum	<input type="text"/>	Zeit	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	Normal	Abnormal	Beschreibung
Elektrolyte/Niere (K, Na, Krea)	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Leberparameter (yGT, GPT, GOT, aP, Bilirubin)	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Blutzucker	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Hämatologie	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Lipidprofil	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Urin-Stix	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Studienmedikation zurückgenommen (Pill counting)?	<input type="checkbox"/> _{1.} Ja		<input type="checkbox"/> _{2.} Nein
	Bemerkungen		
	Charge Prüfpräparat		Anzahl zurückgenommener Tbl.
	_____		_____
Medikamentenspiegel TAF	_____		Spiegel: _____ng/ml

CASE REPORT FORM

Participant Number: **Visite 5, Seite 3/5: Tag 14 ± 2 → 2. HEGC-Untersuchung**

Datum	<input type="text"/> D <input type="text"/> D <input type="text"/> M <input type="text"/> M <input type="text"/> M <input type="text"/> Y <input type="text"/> Y <input type="text"/> Y <input type="text"/> Y	Zeit	<input type="text"/> H <input type="text"/> H <input type="text"/> M <input type="text"/> M
-------	--	------	---

Laborparameter	Gemessener Wert (nach 12 h Karenz)	Referenzbereich
Hämatologie		
Leukozyten		4,0 - 9,0 G/l
Erythrozyten		4,5 - 6,0 T/l
Hämoglobin		14 - 18 g/dl
Hämatokrit		40 - 48 %
MCH		27 - 32 pg
MCV		82 - 92 fl
MCHC		32 - 36 g/dl
Thrombozyten		150 - 450 G/l
Klinische Chemie		
Natrium		135 - 145 mmol/l
Kalium		3,5 - 5,0 mmol/l
Kreatinin		0,7 - 1,3 mg/dl
Alkalische Phosphatase		40 - 129 U/l
Bilirubin (gesamt)		< 1,2 mg/dl
Gamma-GT		< 66 U/l
GPT (ALAT)		10 - 50 U/l
GOT (ASAT)		10 - 50 U/l
Glucose		70 - 110 mg/dl
Lipidprofil		
Cholesterin		140 - 240 mg/dl
Triglyceride		70 - 200 mg/dl
LDL-Cholesterin		90 - 190 mg/dl
HDL-Cholesterin		> 35 mg/dl
Lp(a)		< 30 mg/dl

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 5, Seite 4/5: Tag 14 ± 2 → 2. HEGC-Untersuchung	
Datum	<input type="text"/>
Zeit	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Laborparameter	Gemessener Wert (nach 12 h Karenz)	Referenzbereich
Urin-Stix		
Spezifisches Gewicht		1,005 – 1,030 g/ml
Leukozyten		negativ
Nitrit		negativ
pH-Wert		pH 5-7
Eiweiß		negativ
Glucose		negativ
Ketonkörper		negativ
Urobilinogen		normal
Bilirubin		negativ
Blut		negativ

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 5, Seite 5/5: Tag 14 ± 2 → 2. HEGC-Untersuchung						
Datum	D D M M M Y Y Y Y Y				Zeit	H H : M M
Clampmessung						
Zeit in min	Glukose	Flussrate Glukose	Kalium	Insulin im Serum	C-Peptid	
0						
5						
10						
Nach 10 min Priming-Phase 20% Glukose Lsg infundiert (Ziel-Blutglukose-Spiegel 90 +/- 5mg/dl)						
15						
20						
25						
30						
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						
70						
75						
80						
85						
90						
95						
100						
105						
110						
115						
120						

<p>M_{BW} glucose disposal rate, normalized with body weight [mg glucose/(min*kg)]</p> <p>_____</p>	<p>M_{BW/I} glucose disposal rate, normalized with BW and steady-state insulin conc. [mg glucose*ml/(min*kg*µIU)]</p> <p>_____</p>	<p>MCR glucose disposal rate, normalized with BW and steady-state glucose conc. [dl/(min*kg)]</p> <p>_____</p>
--	---	---

CASE REPORT FORM

Participant Number:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
---------------------	----------------------	----------------------	----------------------

AE/SAE

CASE REPORT FORM TEMPLATE

FINAL STUDY OUTCOME

Participant Number:

Studienende:	
Proband schloss die Studie ab <input type="checkbox"/>	Datum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Wenn frühzeitig abgebrochen, dann ab dem Datum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Ursache für den frühzeitigen Studienabbruch:	<input type="checkbox"/> Non-compliance <input type="checkbox"/> AE/SAE <input type="checkbox"/> Einverständniserklärung zurückgezogen <input type="checkbox"/> Lost to follow-up <input type="checkbox"/> weitere _____
Anmerkungen:	
<p>Investigator's Statement: I have reviewed the data recorded in this CRF and confirm that the data are complete and accurate</p> <p>Investigator (Full name): _____</p> <p>Investigator Signed? <input type="checkbox"/></p> <p>Signature Date: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Signature: _____</p>	

11.4 Adverse Event (AE) Formular

TAF-IR study **Adverse Event**

Participant Number

Severity 1 = mild AE 2 = moderate AE 3 = severe AE 4 = life-threatening AE or AE causing disablement 5 = death related to AE	Seriousness 0 = no 1 = yes If yes, please send SAE report form	Causal relationship with IMP / study treatment 1 = Certain 2 = Probable/likely 3 = possible 4 = Unlikely 5 = not related	Countermeasure 0 = non 1 = drug treatment 2 = others	Action taken with IMP 0 = No action taken 1 = Drug withdrawn 2 = Unknown 3 = Not applicable	Outcome 1 = recovered/resolved 2 = recovering/resolving 3 = not recovered/not resolved 4 = recovered/ resolved with sequelae 5 = fatal 6 = unknown
--	--	--	--	--	---

AE No. **Nature of the event (Diagnosis or symptom)**

Onset	Resolution
date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
time <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Time NK <input type="radio"/>	time <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Time NK <input type="radio"/>

Severity	Seriousness
1 2 3 4 5 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	0 1 <input type="radio"/> <input type="radio"/>

Group 1:
Causal relationship with IMP/ Descovy

1 2 3 4 5

Group 2:
Causal relationship with IMP/ Odefsey

1 2 3 4 5

Group 3:
Causal relationship with IMP/ Genvoya

1 2 3 4 5

Countermeasures

0 1 2
 if 2, please describe

Action taken with IMP

0 1 2 3

Outcome

1 2 3 4 5 6

Comment: _____

_____ Date	_____ Name of Investigator	_____ Signature of Investigator
<input type="checkbox"/> last page		

11.5 Informed Consent Form – ICF

Probandeninformation

Prüfstelle:

Klinikum rechts der Isar der TUM (MRI)
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Gastroenterologie
Univ.-Prof. Dr. med. Roland M. Schmid
und
Interdisziplinäres HIV-Zentrum (IZAR) am Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
D- 81675 München
Tel.-Nr.: +49 (89) 41 40- 2451
Fax-Nr.: +49 (89) 41 40- 7555
E-Mail: IZAR@mri.tum.de
www.mri.tum.de/IZAR

Prüfer:

Dr. med. Christoph D. Spinner (Leiter der Prüfgruppe)
Dr. med. Roman Jakubov (Stellvertretender Leiter der Prüfgruppe)

TAF-IR

VERÄNDERUNG DER INSULIN-SENSITIVITÄT IN GESUNDEN FREIWILLIGEN
UNTER F/TAF-HALTIGER ANTIRETROVIRALER ARZNEIMITTEL-THERAPIE

Eine monozentrische, dreiarmlige, randomisierte Studie

Prüfplancode: TAF-1688-0030-I

EudraCT-Nr.: 2016-002750-20

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen - klinischen Prüfung teilzunehmen.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zu gewinnen oder zu erweitern. Deshalb schreibt der Gesetzgeber im Arzneimittelgesetz vor, dass neue Arzneimittel klinisch geprüft werden müssen. Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Behörde genehmigt. Diese klinische Prüfung wird monozentrisch durchgeführt, es sollen insgesamt 30 Probanden daran teilnehmen. Die klinische Prüfung wird veranlasst, organisiert und finanziert durch die Technische Universität München Fakultät für Medizin (Sponsor).

Probanden-Information und -Einwilligung

Prüfplancode: TAF-1688-0030-I
EUDRACT-Nr.: 2016-002750-20

Version 1.1 vom 11.01.2017

Seite 1 von 17

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie werden in diese klinische Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante klinische Prüfung angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese klinische Prüfung durchgeführt?

Hintergrund und Ziel der klinischen Prüfung:

Aufgrund der immer effektiveren und verträglicheren Therapieoption der HIV-Infektion (die Abkürzung „HIV“ bedeutet „Humanes Immundefizienz-Virus“ oder auch „Menschliches Immunschwäche-Virus“) ist mittlerweile eine normale Lebenserwartung für HIV-positive Menschen möglich geworden. Hierbei spielt die antiretrovirale Therapie (ART, Therapie, die gegen den Virus gerichtet ist, der das Krankheitsbild HIV hervorruft) eine entscheidende Rolle. Unbehandelt verläuft die HIV-Infektion regelhaft tödlich. Wie bei allen Arzneimitteltherapien kommen Nebenwirkungen eine entscheidende Bedeutung zu. Bereits früh nach Entwicklung der ersten antiretroviralen Substanzen wurden Nebenwirkungen wie Veränderungen des Zuckerstoffwechsels in therapierten HIV-Patienten beobachtet. So kann ein bis zu 10-fach erhöhtes Risiko an einer Zuckerstoffwechselerkrankung (Diabetes mellitus) im Vergleich zu nicht therapierten HIV-Patienten beobachtet werden.

Um die Langzeitverträglichkeit der HIV-Therapie verbessern zu können, werden beständig neue HIV-Präparate entwickelt. Hierzu gehören beispielsweise F/TAF-haltige Arzneimittel (Kombinationspräparat aus F = Emtricitabine und TAF = Tenofovir alafenamide). Im Rahmen dieser klinischen Prüfung sollen Auswirkungen auf den Zuckerstoffwechsel gesunder Probanden nach 14-tägiger Einnahme einer vorgeschriebenen Prüfmedikation untersucht werden.

Hierbei wird die Insulinsensitivität (ein Maß für die Fähigkeit des Körpers Zucker zu verstoffwechseln) mit einem aufwändigen Messverfahren, dem sogenannten „Hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamp-Messverfahren“ vor und nach 14-tägiger Einnahme (\pm 2 Tage) der antiretroviralen Therapiekombination bestimmt. Hierbei kann aus dem Verhältnis von mittels Venenkatheter verabreichter Insulinlösung und Zucker (Glukose) mit Hilfe einer wissenschaftlichen Formel eine exakte Bestimmung der Insulinsensitivität erfolgen.

Bevor diese Bestimmungen über längere Zeit bei therapierten HIV-Patienten erfolgen kann, müssen zunächst Vordaten zur statistischen Berechnung bei HIV-negativen, gesunden Probanden gewonnen werden. Aus diesem Grund führen wir diese wissenschaftliche klinische Prüfung durch.

Zum besseren Verständnis/Hintergrundinformation:

Die zentrale Rolle in der beobachteten Erhöhung der Blutzuckerwerte bei HIV-Patienten wird der Entwicklung der Insulinresistenz (verringerte Reaktion der körpereigenen Zellen auf das körpereigene Stoffwechselformon Insulin) zugeschrieben; es kommt zur Steigerung der Zuckerproduktion in der Leber, doch trotz der gesteigerten Freigabe von Insulin (für die Zuckeraufnahme wichtigstes Hormon), erfolgt die Aufnahme des Zuckers (Glukose) in die Zellen nur eingeschränkt. In den aktuellen wissenschaftlichen Veröffentlichungen wird die Insulinresistenz als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Blutzuckererkrankung (Diabetes mellitus) und somit auch für eine Erhöhung der Sterblichkeit bei bekannter HIV-Infektion gesehen. Die Bestimmung der Insulinresistenz bzw. -sensitivität bei Probanden ist hierbei technisch schwierig, sehr aufwändig und kann aus diesem Grund nur mit hohem Aufwand durchgeführt werden. Im Rahmen dieser klinischen Prüfung wird hierzu die Methode der „Hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp“-Messung (HEGC) verwendet. Hierbei wird kontinuierlich Insulin- und Glukose-Lösung über einen Venenkatheter an Arm oder Bein verabreicht (Infusion) und an einem anderen Arm oder Bein während der Messung alle 5 Minuten eine Blutprobe entnommen, um hieraus die Glukoseaufnahme und somit die Insulinsensitivität bestimmen und errechnen zu können. Ziel ist es hierbei Unterschiede der Insulinsensitivität vor und nach Einnahme verschiedener gängiger antiretroviraler Therapiekonzepte zu sehen. Hierdurch soll im Rahmen dieser Studie ein möglicher Einfluss der untersuchten Prüfpräparate auf die Entstehung einer Zuckerstoffwechselstörung bestimmt werden.

2. Wie ist der Ablauf der klinischen Prüfung und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Wenn Sie sich zu einer Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entscheiden, **nachdem Sie mündlich aufgeklärt wurden, die Probandeninformation gelesen und verstanden haben und Ihre schriftliche Einwilligungserklärung abgegeben haben**, werden Sie gebeten, den nachstehend erläuterten Ablauf der klinischen Prüfung zu befolgen:

Ablauf der Studie:

- Visite 0: Tag -1 bis -7:** Aufklärung, Einwilligung, Screening (Blutprobenanalyse) und Vorbereitung
- Visite 1: Tag 0:** 1. HEGC-Messung (nüchtern) und am Abend
Beginn der Prüfmedikation

Probanden-Information und -Einwilligung

Prüfplancode: TAF-1688-0030-1
EUDRACT-Nr.: 2016-002750-20

Version 1.1 vom 11.01.2017

Seite 3 von 17

	Laborchemische Sicherheitskontrolle
Visite 2: Tag 3 (± 1):	Telefonisches Follow-Up zur Verträglichkeitsbesprechung
Visite 3: Tag 7 (± 2):	Laborchemische Sicherheitskontrolle, zusätzliche Blutprobenentnahme (ca. 9 ml = ca. 1 Esslöffel)
Visite 4: Tag 10 (± 1):	Telefonisches Follow-Up zur Verträglichkeitsbesprechung
Visite 5: Tag 14 (± 2):	2.HEGC-Messung (nüchtern), Laborchemische Sicherheitskontrolle, zusätzliche Blutprobenentnahme (ca. 9 ml)

Über die gesamte Dauer von 14 (± 2) Tagen soll die Prüfmedikation eingenommen werden.

Hinweise zum HIV-Test:

Um an dieser Studie teilnehmen zu können, darf bei Ihnen keine bekannte HIV-Infektion vorliegen. Aus diesem Grund erfolgt zu Beginn der klinischen Prüfung eine Untersuchung auf vorliegende HIV-spezifische Antikörper in Ihrem Blut (HIV-Test). Mit der Unterzeichnung dieser Einwilligungserklärung erklären Sie sich auch mit dieser Testung einverstanden. Im Falle eines positiven Testergebnisses können Sie nicht in die Studie aufgenommen werden. Außerdem sind wir nach den Vorgaben des Infektionsschutzgesetzes zu einer anonymen Meldung der Infektion beim Robert-Koch-Institut (RKI) gezwungen. Gerne berät Sie ein Prüfarzt im Falle eines positiven Testergebnisses ausführlich, um Ihnen entsprechende Diagnostik- und Therapieangebote zu vermitteln.

Hinweise zur Prüfmedikation:

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung werden Sie zufällig in eine von drei Gruppen zugeteilt (randomisiert). Je nachdem in welche der drei Gruppen Sie zugeteilt werden, müssen Sie eine kombinierte antiretrovirale Therapie (entweder das Prüfpräparat Genvoya®, Descovy® oder Odefsey®) über 14 (± 2) Tage einnehmen. Es handelt sich bei den Prüfpräparaten in allen drei Gruppen um je eine Tablette, die einmal täglich einzunehmen ist. Alle eingesetzten Arzneimittel sind zur Therapie der HIV-Infektion in Deutschland durch die Genehmigungsbehörden zugelassen. Alle Tabletten müssen regelmäßig alle 24 h in den Abendstunden zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Um das Ergebnis der Studie nicht zu beeinträchtigen informieren Sie bitte umgehend den zuständigen Prüfarzt, sobald es zu Problemen mit der Prüfmedikation gekommen ist. Um die Einnahmetreue zu erhöhen, empfehlen wir die Nutzung einer automatisierten Einnahmeerinnerung, z. B. Handywecker. Sollten Sie eine Medikamentendosierung einmalig vergessen, nehmen Sie diese umgehend ein, sobald Ihnen das Vergessen aufgefallen ist.

Hinweise zur Empfängnisverhütung während der Studie:

Während der gesamten Studiendauer müssen Sie wirksame Methoden zur Geburtenkontrolle praktizieren, um eine Schwangerschaft zu verhindern. Hierzu kann entweder die vollständige

penile Abstinenz oder die Verwendung einer doppelten Empfängnisverhütung geeignet sein (z. B. Kondom und Diaphragma, Kondom und hormonelle Verhütung (Pille)).

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Ein direkter persönlicher Nutzen ergibt sich für Sie aus dieser klinischen Prüfung nicht. Dennoch leisten Sie mit Ihrer Teilnahme einen entscheidend wichtigen Teil zur Erforschung der möglichen Nebenwirkungen des Zuckerstoffwechsels durch antiretrovirale Medikamente. Dies kann die Versorgung HIV-infizierter Menschen mittelfristig erheblich verbessern.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Prinzipiell können während der Dauer der klinischen Prüfung Komplikationen während der HEGC-Messung oder durch die antiretrovirale Medikation auftreten.

Alle eingesetzten Arzneimittel wurden bereits am Menschen geprüft und sind in Deutschland, Europa und den USA zur Therapie HIV-infizierter Menschen durch die jeweiligen Behörden zugelassen und regelhaft gut verträglich. Ausführliche klinische Prüfungen mit Arzneimitteln aller hier eingesetzten Prüfmedikationen erfolgten bereits in verschiedenen klinischen Prüfungen. Diese klinische Prüfung untersucht bislang ungenügend untersuchte Fragestellungen.

Nachfolgend haben wir relevante Risiken übersichtlich dargestellt:

- Komplikationen der HEGC-Messung:
Da bei der HEGC-Messung kontinuierlich Insulin und Glukose mit Hilfe einer Infusion verabreicht wird, kann es sowohl zur Über- als auch Unterzuckerung kommen. Um die Gefahren für Sie so gering wie möglich zu halten, werden alle 5 Minuten während der HEGC-Messung die Zuckerspiegel in Ihrem Blut gemessen. Darüber hinaus wird Ihre Herz- und Kreislauffunktion während der gesamten Messzeit von insgesamt 120 Minuten überwacht, die Messung findet in der Klinik statt, ein Arzt ist dauerhaft vor Ort anwesend. In seltenen Fällen kann es zu einer Nachblutung aus der Punktionsstelle kommen, gelegentlich treten auch kleine Blutergüsse oder lokale Hautreizungen auf, welche in der Regel folgenlos abheilen.
- Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie:
Prinzipiell können bei HIV-negativen Probanden durch antiretrovirale Arzneimittel ähnliche Nebenwirkungen wie bei HIV-positiven Patienten auftreten.

Grundsätzlich können hierbei im Wesentlichen leichte oder milde Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Müdigkeit sein. Prinzipiell kann eine vorübergehende Veränderung der Leber- oder Nierenfunktion sowie des blutbildenden Systems nicht mit letzter Gewissheit ausgeschlossen werden. Hierbei kann in der Regel davon ausgegangen werden, dass die Symptome nach Absetzen vollständig abklingen.

An potentiellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen können in Abhängigkeit der Zugehörigkeit zu Ihrer zufälligen Therapieauswahl verschiedene Nebenwirkungen auftreten. Alle hier genannten Nebenwirkungen können, müssen aber nicht auftreten. Gerne erhalten Sie hierzu jederzeit eine ausführliche Beratung durch den behandelnden Prüfarzt.

Berichtete Nebenwirkungen der Prüfmedikation sind nachfolgend aufgelistet. Während der Randomisierung werden Sie in eine der drei Gruppen von Prüfpräparaten zufällig zugeordnet. Nachfolgend haben wir die Nebenwirkungen für jedes Präparat angegeben. Hierbei muss beachtet werden, dass es sich um Nebenwirkungen handelt, welche im Rahmen der klinischen Prüfung bei HIV-infizierten Patienten gemacht wurden. Diese sind nicht notwendigerweise mit einem Einsatz an gesunden Probanden vergleichbar. Die Häufigkeiten sind nachfolgend definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) oder selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

DESCOVY®: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen:

Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich:	Anämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	abnorme Träume
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Übelkeit
Häufig:	Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen, Flatulenz
Gelegentlich:	Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Hautausschlag
Gelegentlich:	Angioödem, Pruritus

Probanden-Information und -Einwilligung

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich:	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Müdigkeit

GENVOYA®: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen:

Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich:	Anämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	abnorme Traume
Gelegentlich:	Depressionen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Übelkeit
Häufig:	Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen, Flatulenz
Gelegentlich:	Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Hautausschlag
Gelegentlich:	Angioödem, Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Müdigkeit

ODEFSEY®: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	Verminderte Leukozytenanzahl, Abnahme des Hämoglobin, verminderte Thrombozytenanzahl
Gelegentlich:	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Erhöhtes Gesamtcholesterin (nüchtern), erhöhtes LDL-Cholesterin (nüchtern)
Häufig:	Verminderter Appetit, erhöhte Triglyceride (nüchtern) ¹
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Schlaflosigkeit
Häufig:	Depression, abnorme Träume, Schlafstörungen, depressive Verstimmung
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Schläfrigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Übelkeit, erhöhte Pankreas-Amylase-Werte
Häufig:	Bauchschmerzen, Erbrechen, erhöhte Lipase-Werte, abdominale Beschwerden, trockener Mund, Blähungen, Diarrhoe
Gelegentlich:	Verdauungsstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig:	Erhöhte Transaminasen (AST und/oder ALT)
Häufig:	Erhöhtes Bilirubin
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Hautausschlag
Gelegentlich:	Schwere Hautreaktionen mit systemischen Symptomen, Angioödem, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich:	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Müdigkeit

Hinweise zu möglichen anderen Medikamenten und Interaktionen:

Zusätzliche Medikamente (auch rezeptfreie), von denen der Prüfarzt nichts weiß, dürfen Sie – außer in Notfällen – nur nach Rücksprache mit Ihrem Prüfarzt einnehmen. Wenn Sie von anderen Ärzten behandelt werden, müssen Sie diese über Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung informieren.

Auch Ihr Prüfarzt muss über jede medizinische Behandlung, die Sie durch einen anderen Arzt während der klinischen Prüfung erhalten, informiert werden.

Hinweise zur Verwendung als HIV Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) - Vorbeugemaßnahme, zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit, dass ein Mensch sich mit dem HIV-Virus ansteckt:

In den USA und Europa wurden mittlerweile der Einsatz antiretroviraler Substanzen in HIV-negativen Menschen zur Verringerung der Infektion mit einer HIV-Infektion durch die Zulassungsbehörden FDA und EMA zugelassen. Wir machen ausdrücklich darauf aufmerksam, dass die im Rahmen dieser Studie eingesetzten Arzneimittel bisher nicht bezüglich ihrer Schutzmöglichkeiten als Einsatz im Rahmen einer PrEP untersucht wurden und daher zur Einnahme im Rahmen einer PrEP **NICHT GEEIGNET** sind.

Bitte teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle alle Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Prüfung auftreten. Falls diese schwerwiegend sind, teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle diese bitte umgehend mit, ggf. telefonisch.

5. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

Sie dürfen an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen, wenn

- Sie aktuell an anderen interventionellen klinischen Prüfungen teilnehmen und/oder in den letzten 4 Wochen an einer klinischen Prüfung mit Arzneimitteln teilgenommen haben
- Kontraindikationen gemäß Fachinformation oder Allergien gegenüber der Prüfmedikation bekannt sind
- Sie an bekannten metabolischen Störungen, bspw. Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie leiden
- Sie regelmäßig Nikotin oder Alkohol konsumieren (> 15g Alkohol/Tag)
- Sie an einer HIV-Infektion erkrankt sind
- Ihr Body Mass Index (BMI) < 18 oder > 25 beträgt
- Sie wiederholt Arzneimittel oder antiretrovirale Medikamente innerhalb der letzten 30 Tage eingenommen haben
- Ihre gemessenen Blutwerte (ALT, AST, Bilirubin, Creatinine, TSH), sowie Ihre Vitalzeichen (bspw. Blutdruck, Herzfrequenz) nicht im Normalbereich liegen

- Sie an einer bekannten Leber- oder Niereninsuffizienz, relevanten Herz-Kreislauf-Störungen, pulmonalen, gastrointestinalen, endokrinologischen, rheumatologischen, neurologischen, psychiatrischen oder metabolischen Erkrankungen leiden
- Sie nach Einschätzung des Prüfarztes durch diese Studie gefährdet werden oder Sie selbst die Untersuchung gefährden könnten
- Sie in einer Anstalt aufgrund gerichtlicher oder behördlicher Anordnung untergebracht sind

6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Es ist eine Aufwandsentschädigung von 400 Euro für eine vollständige Studienteilnahme mit allen Visiten bei regelmäßiger Einnahme der Prüfmedikation und fristgerechtem Besuch aller Studienvisiten vorgesehen. Die regelmäßige Einnahme der Prüfmedikation kann durch Laboranalysen geprüft werden.

7. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Bei der klinischen Prüfung eines Arzneimittels sind alle Studienteilnehmer gemäß dem Arzneimittelgesetz versichert. Als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung besteht für Sie der gesetzlich vorgeschriebene Versicherungsschutz mit einer maximalen Deckungssumme von 500.000 Euro pro Teilnehmer, der alle Schäden abdeckt, die durch die an Ihnen durchgeführten Maßnahmen der klinischen Prüfung verursacht werden können. Die Versicherung wurde bei Gerling-Konzern Allgemeine Versicherungs-AG, Gerling Kundenservice Firmen und Privat GmbH, 50597 Köln, Tel.: (0221) 144-0, Fax: (0221) 144-67 32 0 abgeschlossen. **Die Nummer der Versicherungspolice lautet: 65-963496-03037/390.** Im Fall einer auftretenden Schwangerschaft erstreckt sich der Versicherungsschutz nicht auf etwaige Schädigungen des Kindes. Ausdrücklich wird darauf hingewiesen, dass keine Wegeunfallversicherung besteht.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer anzeigen.

Name und Anschrift der Versicherung:

Gerling-Konzern Allgemeine Versicherungs-AG
Gerling Kundenservice Firmen und Privat GmbH
50597 Köln

Telefon: (0221) 144-0

Fax: (0221) 144-67 32 0

Versicherungsnummer: 65-963496-03037/390

Gegebenenfalls geschieht die Anzeige mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Falls Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt. Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern. Während der Dauer der klinischen Prüfung dürfen Sie sich einer anderen medizinischen Behandlung – außer in Notfällen – nur nach vorheriger Rücksprache mit dem Prüfarzt unterziehen. Von einer erfolgten Notfallbehandlung müssen Sie den Prüfarzt unverzüglich unterrichten.

8. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur Teilnahme wesentlich sein können, informiert.

9. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Prüfung ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen. Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der Sponsor entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben.

Die Gründe hierfür können z. B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung ist ärztlich nicht mehr vertretbar
- Es wird die gesamte klinische Prüfung abgebrochen

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der klinischen Prüfung auszuschneiden oder Ihre Teilnahme aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen.

10. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle und in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Das Arzneimittelgesetz enthält nähere Vorgaben für den erforderlichen Umfang der Einwilligung in die Datenerhebung und -verwendung. Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Probandeninformation abgedruckt ist.

11. Was geschieht mit meinen Blutproben?

Die Blutproben werden zur Laboranalytik entnommen und vom zuständigen Labor der Prüfstelle untersucht. Im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgt zu bestimmten Zeitpunkten aus entnommenen Blutproben zur Therapie-Überwachung eine Bestimmung von Arzneimittelspiegeln (Menge an Prüfmedikation) im Blut. Daher werden Teile entnommener Blutproben ca. 9 ml Plasma aus unserem Zentrallabor pseudonymisiert an einen externen Laborpartner unter Beachtung der gesetzlichen Datenschutzbestimmungen in pseudonymisierter Form versendet. Dazu werden die Blutproben mit einem Code versehen, der für Dritte keinen Rückschluss auf Ihre Identität zulässt. Ihre Blutproben werden in pseudonymisierter Form zunächst an das Institut für Virologie des Klinikums rechts der Isar und anschließend zur Analyse an die beteiligte Einrichtung Labor Lademannbogen MVZ GmbH, Professor-Rüdiger-Arndt-Haus, Lademannbogen 61-63, DE-22339 in Hamburg verschickt. Etwaige Reste dieser Blutproben werden vernichtet und stehen für weitere Analysen nach Abschluss der Prüfung nicht zur Verfügung.

12. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Prüfstelle

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

Kontaktstelle

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten können sich an diese Kontaktstelle wenden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Telefon: 0228 / 207-4318 Fax: 0228 / 207-4355

E-Mail: klinpruefung@bfarm.de

Haben Sie noch Fragen?

Sollten Sie noch weitere Fragen zum Studienablauf haben, so zögern Sie bitte nicht, diese an Ihren behandelnden Arzt zu stellen. Gerne versuchen wir, diese Fragen so ausführlich und umfassend wie möglich zu beantworten.

Für Rückfragen stehen Ihnen folgende Personen zur Verfügung:

Ihr aufklärender Prüfarzt: _____

Tel.-Nr.: +49 (89) 4140 - _____

Wir bedanken uns für Ihre Mitwirkung!

Das Informationsblatt ist zum Verbleib bei Ihnen bestimmt.

Einwilligungserklärung und Datenschutzerklärung

Prüfstelle:

Klinikum rechts der Isar der TUM (MRI)
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Gastroenterologie
Univ.-Prof. Dr. Roland M. Schmid
und
Interdisziplinäres HIV-Zentrum (IZAR) am Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
D- 81675 München
Tel.-Nr.: +49 (89) 41 40- 2451
Fax-Nr.: +49 (89) 41 40- 7555
E-Mail: IZAR@mri.tum.de
www.mri.tum.de/IZAR

Prüfer:

Dr. med. Christoph D. Spinner (Leiter der Prüfgruppe)
Dr. med. Roman Jakoubov (Stellvertretender Leiter der Prüfgruppe)

TAF-IR

VERÄNDERUNG DER INSULIN-SENSITIVITÄT IN GESUNDEN FREIWILLIGEN
UNTER F/TAF-HALTIGER ANTIRETROVIRALER ARZNEIMITTEL-THERAPIE

Eine monozentrische, dreiarmlige, randomisierte Studie

Prüfplancode: TAF-1688-0030-I

EudraCT-Nr.: 2016-002750-20

.....
Name des Probanden in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt aufgeklärt worden.

.....
Name der Prüferin/des Prüfarztes

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen.

Probanden-Information und -Einwilligung

Prüfplancode: TAF-1688-0030-I
EUDRACT-Nr.: 2016-002750-20

Version 1.1 vom 11.01.2017

Seite 14 von 17

Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d. h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

Datenschutz

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet werden. Dies betrifft das Münchner Studienzentrum, Technische Universität München, Fakultät für Medizin, Ismaninger Str. 22, 81675 München und die MUC Research GmbH, Karlsplatz 8, 80335 München und die Prüfstelle, an der ich an dieser klinischen Prüfung teilnehme. Dort werden die Daten in Papierform und elektronischer Form gespeichert und aufbewahrt.

Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:

a. an den Sponsor, die Technische Universität München, Fakultät für Medizin, vertreten durch den Dekan oder eine von diesem beauftragte Stelle

b. im Falle unerwünschter Ereignisse: an den Leiter der Prüfgruppe (Dr. med. Christoph D. Spinner), den Sponsor und Gilead Sciences, Inc., an die jeweils zuständige Ethikkommission und die zuständige Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), sowie von dieser an die Europäische Datenbank.

c. an das externe Labor Lademannbogen MVZ GmbH, Professor-Rüdiger-Arndt-Haus Lademannbogen 61 – 63, D-22339 in Hamburg für die Analyse meiner zusätzlichen Blutproben

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors (sogenannte Monitore, Inspektoren und Auditoren) sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Studienarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um

a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen

b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden.

4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) bis b) genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt (Name des Hausarztes) _____ über die Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird. (falls nicht gewünscht, bitte Punkt 6 streichen)

Schriftliche Einwilligung und datenschutzrechtliche Erklärung

Ich habe die Probandeninformation gelesen und verstanden. Ich fühle mich ausreichend informiert und konnte meinem Arzt weitere Fragen stellen. Ich bin mit der Erhebung und Verwendung meiner medizinischen Daten durch die Technische Universität München, Fakultät für Medizin, Klinikum rechts der Isar, dem Münchner Studienzentrum, die MUC Research GmbH und durch die Prüfstelle, an der ich an dieser klinischen Prüfung teilnehme, wie beschrieben, einverstanden. Alle weiteren Informationen und Hinweise zur Durchführung der Studie und Erklärungen zum Datenschutz gelten weiterhin, wie in der Probandeninformation der Studie beschrieben.

Ein Exemplar der Probanden-Information und ein Exemplar der unterschriebenen Einwilligungserklärung sowie eine Kopie der Versicherungsbedingungen habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name des Probanden in Druckbuchstaben

.....
.....

Datum

Unterschrift des **Probanden**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Probanden eingeholt.

.....
Name des **Prüfarztes / der Prüferin** in Druckbuchstaben

.....
Datum: Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes /der Prüferin**

11.6 Finale Protokollversion

Study protocol code TAF-1688-0030-I

Page 1 of 57

CHANGES IN INSULIN SENSITIVITY IN HEALTHY VOLUNTEERS TAKING TENOFOVIR ALAFENAMIDE
(TAF)-CONTAINING ANTIRETROVIRAL MEDICATION: THE TAF-IR STUDY.

Sponsor

Klinikum rechts der Isar
Technische Universitaet Muenchen
Fakultaet für Medizin
Ismaningerstr. 22
81675 Muenchen
Germany

Principle Investigator:

Dr. Christoph D. Spinner
Klinikum rechts der Isar
Technischen Universitaet Muenchen
Ismaningerstr. 22
81675 Muenchen
Germany

Study protocol code: TAF-1688-0030-I

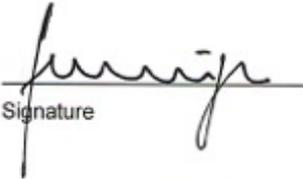
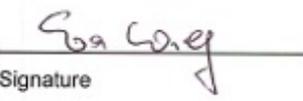
EudraCT Number: 2016-002750-20

Version 1.1 from 10.01.2017

This study, including the archiving of essential documents will be conducted in compliance with the Declaration of Helsinki (2008), the guidelines for Good Clinical Practice (ICH GCP, GCP-V), the EU-directive 2001/20/EC, and the German drug law (AMG).

This protocol contains confidential information and is intended solely for the guidance of the clinical investigation. This protocol may not be disclosed to parties not associated with the clinical investigation or used for any purpose without the prior written consent of the sponsor.

Signatures

Univ.-Prof. Dr. med. Peter Henningsen Dean, on behalf of the sponsor Technische Universität München, (TUM) Fakultät für Medizin	 Signature	<u>16.1.17</u> Date
Dr. med. Christoph D. Spinner Principle Investigator (PI) TUM, Fakultät für Medizin	 Signature	<u>11. JAN 2017</u> Date
Dr. Eva Wolf, MPH Statistician MUC Research GmbH	 Signature	<u>12/01/2017</u> Date

Declaration of Investigator

I have read the clinical study protocol and I confirm that it contains all information to accordingly conduct the clinical study. I pledge to conduct the clinical study according to the protocol.

I will enroll the first subject only after all ethical and regulatory requirements are fulfilled. I pledge to obtain written informed consent for study participation from all subjects.

I know the requirements for accurate notification of serious adverse events and I pledge to document and notify such events as described in the protocol.

I pledge to retain all study-related documents and source data as described. All necessary documents will be provided before trial start. I agree that these documents will be submitted to the responsible Regulatory Authorities and Ethics Committees.

Investigator of the site (block letters)

Signature

Date

Responsibilities

Sponsor:	Technische Universitaet Muenchen (TUM) Fakultaet für Medizin Ismaninger Str. 22 81675 München
Principle Investigator:	Dr. med. Christoph D. Spinner Department of Medicine II and Interdisciplinary HIV center at University Hospital Klinikum rechts der Isar (IZAR) Klinikum rechts der Isar der TUM Ismaninger Strasse 22 81675 Muenchen Phone: +49 89 4140 2451 Fax: +49 89 4140 7555 Email: christoph.spinner@mri.tum.de
Statistics, Data Management:	MUC Research GmbH represented by Dr. Eva Wolf, MPH Karlsplatz 8 80335 München
Project Management, Monitoring, Safety Management:	Muenchner Studienzentrum (MSZ) TUM, Fakultaet für Medizin Ismaninger Strasse 22 81675 Muenchen Phone: +49 89 4140 6321 Fax: +49 89 4140 6322

I. Synopsis

Study title	Changes in Insulin sensitivity in healthy volunteers taking Tenofovir alafenamide (TAF)-containing antiretroviral medication: The TAF-IR study.
Study code	TAF-1688-0030-I
EudraCT Number	2016-002750-20
Sponsor	Technische Universitaet Muenchen (TUM) Fakultaet für Medizin Ismaningerstr. 22 81675 Muenchen Germany
Phase	I
Indication	Healthy volunteers (HIV Infection)
Type of trial, trial design, methodology	Single-centre, open label, interventional, national, randomized, three parallel-groups, phase I study
Study aim	Investigation of possible changes in insulin sensitivity in healthy volunteers taking the following HIV treatment combinations: F/TAF (group 1) as compared to E/C/F/TAF (group 2) as compared to R/F/TAF (group 3). The measurement of insulin sensitivity will be performed in 30 HIV-negative healthy non-obese (BMI 18-25) male volunteers before and after 14±2 days of treatment. The volunteers will be randomly assigned to one of the three groups. Changes in insulin sensitivity will be measured by golden standard hyperinsulinemic euglycemic clamp (HEGC) technique, using glucose and insulin infusion as diagnostic agents (as described in chapter 4.7).

Number of subjects 10 subjects per administration group in 3 groups (n=30 in total)

Study endpoints:

Primary endpoint:

Changes in insulin sensitivity (mean glucose disposal rate normalized to body weight (M_{BW} [mg glucose/min*kg]) in HIV-negative, healthy, non-obese (BMI 18-25) male volunteers following 14 ± 2 days of treatment with group 1 or group 2 or group 3, as measured by HEGC technique.

Secondary endpoints:

- Changes in insulin sensitivity as measured by mean glucose disposal rate normalized to body weight and steady-state insulin concentration ($M_{BW/L}$ [mg glucose/min*kg*UIU]) and normalized to body weight and steady-state glucose concentration (M_{CR} [dL/min*kg]), „HOMA-IR“, „HOMA- β “, „QUICKI“ and “1/QUICKI” as well as changes in serum glucose, insulin and C-peptide.
 - Changes in metabolic parameters (triglycerides, cholesterol, HDL, LDL, LDL/HDL-ratio and Lipoprotein (a))
-

In-/Exclusion criteria:

Inclusion criteria:

- Male, healthy volunteers, age range ≥ 18 -40 years
- Written informed consent and willingness to attend study visits
- Willingness for taking study medication during study period
- Birth control during study period

Exclusion criteria:

- Participation in other interventional clinical trials and/or participation in another clinical trial with medicinal products within the last 4 weeks
- Known allergies or contraindications against study medication
- Known metabolic dysfunction, e.g. Hypertriglyceridemia or Diabetes mellitus
- Smoking or alcohol abuse (> 15 g/day alcohol consumption)
- Documented HIV-infection
- BMI < 18 > 25
- Recurrent medication or any antiretroviral medication within the last 30 days
- ALT, AST, Bilirubin, Creatinine, TSH, blood pressure, heart rate, QTc are out of normal range
 - Normal ranges for clinical chemistry are defined by local laboratory. For blood pressure normal

range is defined as 100/60-140/90; for heart rate 60-100

- Known liver, kidney, heart, pulmonary, gastrointestinal, endocrinological, rheumatoid, neurological, psychiatric or metabolic diseases
- Any situation of which the sponsors sees relevant contraindication against study participation
- Imprisoned or situated people

Investigational medicinal product (IMP):	F/TAF (Descovy®), E/C/F/TAF (Genvoya ®), R/F/TAF (Odefsey®)
Diagnostic IMP (dIMP):	For clamp measurement: Glucose and Insulin (only with marketing authorization for Germany) - see chapter 4.6
Study treatment:	Group 1: F/TAF ; oral; Dose: 25/200 mg; Frequency: QD Group 2: E/C/F/TAF; oral; Dose: 150/150/200/10 mg; Frequency: QD Group 3: R/F/TAF; oral; Dose: 25/200/25 mg; Frequency: QD
Duration of treatment:	All study subjects will be treated during the entire study period of 14±2 days with a single pill per day, to be taken in the evening. No dose adjustment is anticipated.
Time plan	First patient first visit (FPFV): I. quarter 2017 Last patient first visit (LPFV): III. quarter 2017 Last patient last visit (LPLV): III. quarter 2017

Statistical methods:

All analyses will be performed on the PP set, consisting of all trial subjects who were treated according to protocol including drug exposure over the entire study period and had both pre- and post-therapy HEGC measurements. Missing values will not be imputed.

Primary endpoint:

Changes in insulin sensitivity (IS) between pre- and post-treatment, measured as M_{BW} (mean glucose disposal rate normalized to body weight [mg glucose/min*kg]) will be analyzed using a one-sided paired t-test comparing two correlated means.

Secondary endpoints:

All parameters of primary and secondary interest will be summarized per treatment group using appropriate descriptive statistics.

Safety:

The safety analysis will be performed on the safety dataset, consisting of all subjects, who received at least one dose of study medication (ITTe).

Study sites	1
<hr/>	
GCP conformance	The present trial will be conducted in accordance with the valid versions of the trial protocol and the internationally recognised Good Clinical Practice Guidelines (ICH-GCP). The study will be in accordance with regulations of federal Arzneimittelgesetz (AMG).

II. Table of contents

Signatures	2
Declaration of Investigator	3
Responsibilities	4
I. Synopsis	5
II. Table of contents	10
II.a) List of tables	14
II.b) List of figures	15
III. Abbreviations	16
1. Introduction	19
1.1. Risk-benefit analysis	20
2. Objectives of the clinical trial	20
2.1. Rationale for the clinical trial	20
2.2. Primary objective	21
2.3. Secondary and other objectives	21
3. Organisational and administrative aspects of the trial	21
3.1. Sponsor	21
3.2. Statistics	22
3.3. Further committees	22
3.3.1. Steering Committee	22
3.3.2. Advisory Committee	22
3.4. Study laboratories and other technical services	23
3.5. Investigators and trial sites	23
3.6. Financing	23
4. Trial conduct	23

4.1.	General aspects of trial design	23
4.1.1.	Time plan	24
4.2.	Discussion of trial design	25
4.3.	Selection of trial population	25
4.3.1.	Inclusion criteria	25
4.3.2.	Exclusion criteria	26
4.4.	Withdrawal of trial subjects after trial start	26
4.4.1.	Premature stop of treatment	27
4.4.2.	Procedures for premature withdrawal from treatment during the trial	27
4.4.3.	Closure of trial sites	27
4.4.4.	Premature termination of trial	27
4.5.	Treatment	28
4.5.1.	Treatments to be given	28
4.5.2.	Description of investigational medicinal product	29
4.5.2.1.	Labelling of investigational medicinal product	30
4.5.2.2.	Storage of investigational medicinal product	30
4.5.3.	Compliance with treatment / Dispensing and return of investigational medicinal product	30
4.5.4.	Assignment of trial subjects to treatment groups	30
4.5.5.	Selection of dosage of investigational medicinal product	30
4.5.6.	Time of administration and adjustments to dosage of the investigational medicinal product in the individual trial subject	31
4.5.7.	Blinding	32
4.5.8.	Previous and concomitant medication	32
4.5.8.1.	Rescue therapy for emergencies	32
4.5.9.	Continuation of treatment after the end of the clinical trial	32

4.6.	Efficacy and safety variables	32
4.6.1.	Measurement of efficacy and safety variables	33
4.6.1.1.	Primary target variable	33
4.6.1.2.	Secondary and other target variables	33
4.6.1.3.	Safety analysis	34
4.6.1.4.	Description of visits	34
4.6.2.	Rationale for assessment procedures	36
4.6.3.	Pharmacokinetics/Determination of drug levels	36
4.7.	Data quality assurance	37
4.7.1.	Monitoring	37
4.7.2.	Audits/Inspections	37
4.8.	Documentation	38
4.8.1.	Investigator Site File (ISF)	38
4.8.2.	Trial Master File (TMF)	38
4.8.3.	Source documents	39
4.8.4.	Data management	39
4.8.5.	Archiving	39
5.	Ethical and regulatory aspects	40
5.1.	Independent ethics committee	40
5.2.	Ethical basis for the clinical trial	40
5.2.1.	Legislation and guidelines used for preparation	40
5.3.	Notification of the authorities, approval and registration	41
5.4.	Obtaining informed consent form (ICF) from trial subjects	41
5.5.	Insurance of trial subjects	42
5.6.	Data protection	42

6.	Statistical methods and sample size calculation	43
6.1.	Statistical and analytical plan	43
6.1.1.	Trial populations	43
6.1.2.	Primary target variable	43
6.1.3.	Secondary target variables	43
6.1.4.	Safety analyses	44
6.1.5.	Interim analysis	44
6.2.	Sample size calculation	44
7.	Safety	45
7.1.	Definitions of adverse events and adverse drug reactions	45
7.1.1.	Adverse event	45
7.1.2.	Period of observation and documentation	46
7.1.3.	Adverse reaction	46
7.1.4.	Serious adverse events and serious adverse reactions	46
7.1.5.	Unexpected adverse reaction	47
7.1.6.	Suspected unexpected serious adverse reactions	47
7.1.7.	Other possible trial-specific complications or risks	47
7.2.	Documentation and follow-up of adverse events	47
7.2.1.	Documentation of adverse events and adverse reactions	48
7.2.2.	Severity of the adverse event	48
7.2.3.	Causal relationship between adverse event and investigational medicinal product	49
7.2.4.	Outcome of AEs	50
7.2.5.	Action taken with IMP	51
7.2.6.	Countermeasures	51

7.3.	Reporting of serious adverse events and changes in risk-benefit assessment	52
7.3.1.	Reports from the investigator to the sponsor	52
7.3.2.	Second assessment of SAEs	52
7.3.3.	Reporting of SUSAR, DSUR and changes in the risk-benefit ratio	53
7.3.4.	Informing the SMB	53
7.3.5.	Informing the investigators	53
7.3.6.	Informing the marketing authorisation holder	53
7.3.7.	Unblinding when treatment is blinded	53
8.	Use of trial findings and publication	54
8.1.	Reports	54
8.1.1.	Interim reports	54
8.1.2.	Final report	54
8.2.	Publication	54
8.3.	Publication	54
9.	Amendments to the trial protocol	55
10.	References	56

II.a) List of tables

Table 1:	Time plan of the trial	24
Table 2:	Dosage of investigational medicinal product: Group 1	31
Table 3:	Dosage of investigational medicinal product: Group 2	31
Table 4:	Dosage of investigational medicinal product: Group 3	31
Table 5:	Investigations during the clinical trial	34
Table 6:	Visit schedule	36

II.b) List of figures

Figure 1: Trial design:

24

III. Abbreviations

abbreviation	meaning
AE	Adverse Event
ART	Antiretroviral Therapy
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
BfArM	Federal Institute for Drugs and Medical Devices (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)
BMI	Body Mass Index
CRF	Case Report Form
C	Cobicostat
C- peptide	Connecting peptide
CrCl	Creatinine Clearance
dIMP	Diagnostic IMP
EMA	European Medical Agency
E	Elvitegravir
F	Emtricitabine
HEGC	Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HDL	High density lipid
HOMA	Homeostatic model assessment
M_{BW}	Mean glucose disposal rate normalized to body weight [mg glucose/min*kg]
$M_{BW/I}$	Mean glucose disposal rate normalized to body weight and steady-state insulin concentration [mg glucose*ml/(min*kg* μ IU)]

M _{CR}	Mean glucose disposal rate normalized to body weight and steady-state glucose concentration [dl/(min*kg)]
ICF	Informed consent form
ITT	Intention to treat
INI	HIV Integrase Strang inhibitor
IR	Insulin Resistance
IS	Insulin Sensitivity
ISF	Investigator Site File
IMP	Investigational medicinal product
LDL	Low-density lipid
NRTI	HIV nucleosidic reverse transcriptase inhibitor
PI	Principle Investigator
PI	Protease Inhibitor
PP	Per Protocol
R	Ritonavir
SAE	Serious Adverse Event
SMB	Safety Monitoring Board
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TAF	Tenofovir alafenamide
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TMF	Trial Master File
TSH	Thyreoidea-stimulation hormon

1. Introduction

Nearly immediately following the characterization of HIV, the metabolic disturbances in HIV-positive patients, particularly changes in insulin sensitivity, were reported [1,2]. The chronic inflammation due to metabolic changes caused by HIV-Infection on one hand and the antiretroviral therapy (ART) itself on the other hand were considered major contributors to pathological changes in insulin sensitivity in HIV-positive patients. There were two possible mechanisms discussed in the literature: Direct effects on insulin-associated cellular glucose uptake and indirect effects of changes in lipid metabolism, i.e. the lipotoxicity.[1] Particularly, thymidine analogues, such as nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) were strongly linked to lipotoxicity and depletion of mitochondrial DNA, causing insulin resistance (IR) in HIV-positive patients and healthy volunteers, ultimately resulting in overt diabetes mellitus. Furthermore, protease inhibitors (PI) showed lipotoxicity, further increasing insulin resistance.[2-5]

The incidence of insulin resistance and, ultimately, diabetes mellitus in patients receiving ART increases over time, significantly contributing to cardiovascular morbidity and mortality in HIV-positive patients. [1,5,6] Due to significant increases both in life expectation and duration of ART in HIV-patients [7-11], the early recognition of unfavorable metabolic changes (i. e. insulin resistance) gains in importance. Particularly, the considerations of long-term toxicity and safety of ART are receiving more and more attention.[1] Unfortunately, the appropriate strategies for screening, surveillance and therapeutic consequences are not well established in HIV-positive patients.

While the very well established HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitor Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) was associated with a favorable influence on lipids and with no known negative effects on insulin sensitivity, the new drug Tenofovir alafenamide (TAF) has not been analyzed in concern of changes in insulin sensitivity yet. As TAF has been recently submitted for approval by FDA and EMEA for treatment of HIV-positive patients, widespread use and potential replacement of TDF can be expected soon. Fixed dose combinations with Emtricitabine (F/TAF) or cobicistat-boosted elvitegravir (E/C/F/TAF) or rilpivirine (R/F/TAF) have been developed and will take part in ART settings. Unfortunately, only limited data exists on metabolic effects of TAF or TAF-containing fixed dose combination drugs, particularly

concerning changes in lipid metabolism and insulin sensitivity in HIV-positive patients or healthy volunteers. For providing more safety data concerning changes in insulin sensitivity and associated effects on lipids more data should be provided.

We intend to investigate the possible changes in insulin sensitivity, measured as described below by “hyperinsulinemic euglycemic clamp” in healthy volunteers taking TAF/FTC (group 1) as compared to E/C/F/TAF (group 2) as compared to R/F/TAF (group 3). To our best of knowledge, there are currently no data available investigating changes in insulin sensitivity of TAF-containing ART-regimens.

1.1. Risk-benefit analysis

Although all participants will not have a direct benefit of the experimental use, improvement of overall safety profile of antiretroviral therapy might be a potential result of this study. All drugs are used for antiretroviral treatment in humans and have therefore processed throughout the entire approval process. Due to high tolerability and well balanced safety profile, no severe safety problems are expected in the HIV-negative healthy population.

2. Objectives of the clinical trial

2.1. Rationale for the clinical trial

Insulin resistance and antiretroviral therapy (ART) have been associated in recent studies. With increased life expectancy of HIV-positive patients and necessity for live long antiretroviral treatment, side effects have come to the fore. Novel HIV therapeutic options may provide a better safety and efficacy profile and may be associated with less change in insulin metabolism. Hereby the novel ART drug Tenofovir alafenamidine (TAF) has not been assessed as single or combination drug for (potential) changes in insulin metabolism.

2.2. Primary objective

To assess changes in insulin sensitivity (mean glucose disposal rate normalized to body weight (M_{BW} [mg glucose/min*kg]) in HIV-negative, healthy, non-obese (BMI 18-25) male volunteers following 14±2 days of treatment with group 1 or group 2 or group 3, as measured by HEGC.

2.3. Secondary and other objectives

- To assess changes in insulin sensitivity as measured by mean glucose disposal rate normalized to body weight and steady-state insulin concentration (M_{BW}/L [mg glucose/min*kg*UIU]) and normalized to body weight and steady-state glucose concentration (M_{CR} [dL/min*kg]), „HOMA-IR“, „HOMA-β“, „QUICKI“ and $1/QUICKI$ indices in HIV-negative, healthy, non-obese male volunteers following 14±2 days of administration of IMP in group 1, 2 or 3.
- Changes in lipid metabolism in HIV-negative, healthy, non-obese male volunteers following 14±2 days of administration of IMP in group 1, 2 or 3.

3. Organisational and administrative aspects of the trial

3.1. Sponsor

Sponsor : Technische Universitaet Muenchen (TUM)
Fakultaet fuer Medizin
Ismaningerstr. 22
DE-81675 Muenchen

Represented by: Dr. Christoph D. Spinner (Principle Investigator)
Department of Medicine II
and

Interdisciplinary HIV center at University Hospital Klinikum rechts
der Isar (IZAR)

Ismaningerstr. 22

DE-81675 Muenchen

Phone: +49 (89) 4140-2451

Fax: +49 (89) 4140-7555

3.2. Statistics

Statistics: MUC Research GmbH

Represented by: Dr. Eva Wolf (MPH)

Karlsplatz 8

80335 München

3.3. Further committees

3.3.1. Steering Committee

n/a

3.3.2. Advisory Committee

n/a

3.4. Study laboratories and other technical services

All laboratory examination will be performed at the study center University Hospital Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany. Blood samples for TDM will be send for analysis to laboratory Lademannbogen in Hamburg, Germany.

3.5. Investigators and trial sites

This clinical trial will be carried out as a single-centre open trial in Germany.

Requirements for investigators and trial sites

All participating study centers must be experienced in performing "clamp" measurements. Hereby the given infrastructure must secure all necessary safety procedures in case of clamp-associated complications. The centers have to confirm to involve only GCP trained staff, all involved staff must be experienced in clinical trials or must be supervised through a experienced study physician.

3.6. Financing

The Sponsor is responsible for financing of the clinical trial. The clinical trial financially supported by Gilead Sciences, Inc., a Delaware corporation, with a place of business at 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America (USA).

4. Trial conduct

4.1. General aspects of trial design

Single-centre, open label, interventional, national, randomized, parallel-group, phase I study

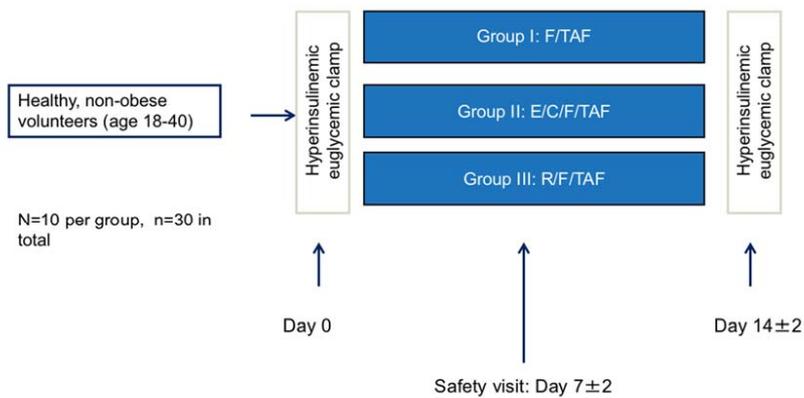
Figure 1: Trial design:

THE TAF-IR study

Study Design

Mono-centric, non-blinded, interventional, phase I study

Primary endpoint:
Changes in insulin sensitivity



4.1.1. Time plan

Table 1: Time plan of the trial

First patient first visit (FPFV):	I. quarter 2017
Last patient first visit (LPFV):	III. quarter 2017
Last patient last visit (LPLV):	III. quarter 2017

End of the clinical trial

The clinical trial will end after the last subject completed the last visit.

4.2. Discussion of trial design

This study is a descriptive pilot trial to study potential metabolic side effects of the IMP. Parallel group and randomization has been chosen to reduce possible selection bias.

4.3. Selection of trial population

Only healthy, non-smoking, non-obese (BMI 18-25), 18-40 years old volunteers without any known active diseases as described in inclusion/exclusion criteria can participate within this trial. The selection of participants will be done according to procedure approved by Ethics Committee. No long-term side effects and no cancerogenity is expected by any of the IMPs, as no evidence raised during the study program as sent for EMA filing and for approval.

Reasons for gender distribution

To minimize influences of gender in a setting with a limited number of subjects, only male volunteers will be included. Male study subjects have been chosen, as most HIV-positive patients in Europe and the United States of America are males. Female patients will not be included, as changes in insulin sensitivity between male and female are expected and would enlarge the trial population to a unfeasible study size. However, as the majority of HIV-patients in the EU and US are male, this study population should reflect a more real-life setting.

4.3.1. Inclusion criteria

- Male, healthy volunteers, age range $\geq 18-40$ years
- Written informed consent and willingness to attend study visits
- Willingness for taking study medication during study period
- Birth control during study period

4.3.2. Exclusion criteria

- Participation in other interventional clinical trials and/or participation in another clinical trial with medicinal products within the last 4 weeks
- Known allergies or contraindications against study medication
- Known metabolic dysfunction, e.g. Hypertriglyceridemia or Diabetes mellitus
- Smoking or alcohol abuse (*> 15g/day alcohol consumption*)
- Documented HIV infection
- BMI < 18 > 25
- Recurrent medication or any antiretroviral medication within the last 30 days
- ALT, AST, Bilirubin, Creatinine, TSH, blood pressure, heart rate, QTc are out of normal range
 - Normal ranges for clinical chemistry are defined by local laboratory. For blood pressure normal range is defined as 100/60-140/90; for heart rate 60-100
- Known liver, kidney, heart, pulmonary, gastrointestinal, endocrinological, rheumatoid, neurological, psychiatric or metabolic diseases
- Any situation of which the sponsors sees relevant contraindication against study participation
- Imprisoned or situated people

4.4. Withdrawal of trial subjects after trial start

The subject is free to withdraw from the study without giving reason for doing so without penalty or prejudice. There will be no consequences for subsequent treatment. Withdrawal of consent will not touch subject's rights or status for further medical treatment. The reason for the subject's withdrawal will be documented in the CRF. All patients who prematurely discontinue the study will be encouraged to present themselves for a final investigation at EOT. These results will be documented in the CRF.

Further, subjects can be withdrawn from study by investigators decision for health risk reasons.

4.4.1. Premature stop of treatment

Every effort will be made to maintain the subject on the allocated treatment regimen for the allocated treatment duration. However, temporary or permanent cessation of medication will be permitted as judged appropriate by the treating physician for intolerable side effects, grade 3 or 4 laboratory toxicities and for serious adverse events. In case of study discontinuation due to reasons other than serious adverse reaction (SAR) the study physician must inform the principle investigator in coordination with sponsor within 5 business days. Every effort should be made to perform EOT visit at day 14. In case of non-compliance, EOT visit can be done earlier. At this date all exams planned for day 14 are undertaken. For medical or ethical reasons the clinical trial may be stopped by the principle investigator.

4.4.2. Procedures for premature withdrawal from treatment during the trial

All documented data will be used for analysis in case of premature withdrawal from administration or study discontinuation. In case of premature study discontinuation safety analysis within visit 1, 3 and 5 should be documented and processed for safety analysis. In case of premature study discontinuation because of withdrawal of informed consent no further data should be documented.

4.4.3. Closure of trial sites

Closing of study sites is not expected, but might be necessary due to reasons, listed in 4.5.2.

4.4.4. Premature termination of trial

The sponsor has the right to terminate the trial prematurely if there are any relevant medical or ethical concerns, or if completing the trial is no longer practicable. If such action is taken, the reasons for terminating the trial must be documented in detail. All trial subjects still under

treatment at the time of termination must undergo a final examination which must be documented. The PI must be informed without delay if any investigator has ethical concerns about continuation of the trial.

Premature termination of the trial will be considered if:

- The risk-benefit balance for the trial subject changes markedly
- It is no longer ethical to continue treatment with the IMP
- The sponsor considers that the trial must be discontinued for safety reasons (e.g. on the advice of the SMB)
- Results of other research show that one of the trial treatments is superior or inferior to another

4.5. Treatment

4.5.1. Treatments to be given

All healthy volunteers will be randomly assigned into one of the three groups as described in chapter 4.6.4. Randomization will be performed with prepared envelopes. All study subjects will be randomized consecutively into one of the three groups after signed informed consent form and completion of screening visit. The IMP will be administrated to all study subjects in the evening, continuously every 24 hours (around 8 p.m. \pm 2 hours) together with a small meal. The first study medication will be taken in the evening after the clamp measurement on visit 1 / (day 0) for a total of 14 ± 2 days. The last IMP will be taken in the evening before the last clamp measurement. All study subjects have to maintain a fasting period of 12 hours before each HEGC measurement.

4.5.2. Description of investigational medicinal product

Group 1:

Trade name: Descovy
INN (International Nonproprietary Name): F/TAF
Presentation: Tablets
Dose: 25/200 mg
Manufacturer: Gilead Sciences

Group 2:

Trade name: Genvoya
INN (International Nonproprietary Name): E/C/F/TAF
Presentation: Tablets
Dose: 150/150/200/10 mg
Manufacturer: Gilead Sciences

Group 3:

Trade name: Odefsey
INN (International Nonproprietary Name): R/F/TAF
Presentation: Tablets
Dose: 25/200/25 mg
Manufacturer: Gilead Sciences

4.5.2.1. Labelling of investigational medicinal product

Responsible for labelling/packaging will be Pharmacy of Heidelberg, which has a manufacturing authorisation.

The IMP will be labelled in accordance with § 5 of the GCP-Verordnung (GCP-V).

4.5.2.2. Storage of investigational medicinal product

All IMPs will be stored according to manufacturer's requirements at room temperature.

4.5.3. Compliance with treatment / Dispensing and return of investigational medicinal product

It is the responsibility of the Investigator to ensure that current and accurate records of IMP are maintained according to applicable regulations and guidelines.

According to GCP, dispense of IMP can only be done by authorized personnel, therefore IMP not taken or with passed expiry date will be destroyed at study site.

4.5.4. Assignment of trial subjects to treatment groups

After screening, checking for in- and exclusion criteria, and signing of the informed consent forms, the subjects will be randomized into one of the three treatment groups, using sealed envelopes. The randomization envelopes will be prepared by MSZ using the RANCODE (IDV; Gauting, Germany) software according to SOPs of IMSE.

4.5.5. Selection of dosage of investigational medicinal product

The IMP will be taken every 24 hours in the evening around 8 pm \pm 2 hours for a total of 14 \pm 2 days. No administration discontinuation is expected.

Table 2: Dosage of investigational medicinal product: Group 1

	<i>Morning</i>	<i>Midday</i>	<i>Evening</i>	<i>At bedtime</i>
<i>Day 0</i>			F/TAF	
<i>to</i>			F/TAF	
<i>Day 14±2</i>			F/TAF	

Table 3: Dosage of investigational medicinal product: Group 2

	<i>Morning</i>	<i>Midday</i>	<i>Evening</i>	<i>At bedtime</i>
<i>Day 0</i>			E/C/F/TAF	
<i>to</i>			E/C/F/TAF	
<i>Day 14±2</i>			E/C/F/TAF	

Table 4: Dosage of investigational medicinal product: Group 3

	<i>Morning</i>	<i>Midday</i>	<i>Evening</i>	<i>At bedtime</i>
<i>Day 0</i>			R/F/TAF	
<i>to</i>			R/F/TAF	
<i>Day 14±2</i>			R/F/TAF	

4.5.6. Time of administration and adjustments to dosage of the investigational medicinal product in the individual trial subject

No dose adjustment for healthy volunteers is anticipated.

4.5.7. Blinding

Open-label study, blinding is not applicable. Potential influences on changes in insulin sensitivity in healthy volunteers will not be influenced by blinding or placebo-controlled study design.

4.5.8. Previous and concomitant medication

No previous or concomitant medication is allowed or expected.

4.5.8.1. Rescue therapy for emergencies

Not applicable.

4.5.9. Continuation of treatment after the end of the clinical trial

Administration phase will be terminated after last study visit. No treatment phase will be extended after end of administration.

4.6. Efficacy and safety variables

Efficacy evaluation is not anticipated as this study is to assess the potential changes in insulin sensitivity due to the studied IMP within this phase I trial.

For quantification of changes in insulin sensitivity there are several different methods known. The HEGC (De Fronzo, et al. [12]), modified after Hung, et al. [13] is known as the so called golden standard for quantification of insulin resistance, i.e. mean glucose disposal rate normalized to body weight [mg glucose/min*kg]. Hereby the study subjects will undergo venous puncture and will receive two large peripheral venous catheters for blood withdrawal and sampling and for infusion of insulin and glucose fluid solutions. At the beginning serum glucose, insulin and connecting peptid (c-peptide) will be measured as well as serum lipids (triglycerides, cholesterol, HDL, LDL, LDL/HDL-ratio). Within the following 120 minutes period a defined amount of insulin and 20% glucose solution will be infused continuously. Hereby serum glucose concentration is monitored every 5 minutes to achieve a stable serum glucose level of 90 ± 5 mg/dl. At 0, 20, 40, 60, 80 and 120 minutes, serum insulin levels and at minutes

60 and 120 serum c-peptide levels are analysed. Glucose homeostasis is expected after the first 60 minutes. Insulin sensitivity can be calculated, using the method from DeFronzo et al., using the documented glucose, insulin and c-peptide levels from minutes 60-120. Furthermore for secondary endpoint analysis, changes in indirect insulin sensitivity indexes, such as "HOMA-IR", "HOMA-β", "QUICKI" and "1/QUICKI" will be calculated. Measurement of insulin sensitivity by clamp and index systems will be performed at visit 1 and visit 5, which is at the beginning and the end of the study. Glucose 20% and insulin infusion will be given as diagnostic agents.

4.6.1. Measurement of efficacy and safety variables

4.6.1.1. Primary target variable

- Changes in insulin sensitivity (IS), measured as

Change in mean glucose disposal rate normalized to body weight [mg glucose/min*kg] *Supportive analysis of the primary target variable*

Mean glucose disposal rate normalized to body weight [mg glucose/min*kg] (M_{BW})

4.6.1.2. Secondary and other target variables

- Changes in insulin sensitivity (IS), measured as:
 - Mean glucose disposal rate normalized to body weight and steady-state insulin concentration [mg glucose*ml/(min*kg*μIU)] (M_{BWI})
 - Change in mean glucose disposal rate normalized to body weight and steady-state insulin concentration [mg glucose*ml/(min*kg*μIU)]
 - Mean glucose disposal rate normalized to body weight and steady-state glucose concentration [dl/(min*kg)] (M_{CR})
 - Change in mean glucose disposal rate normalized to body weight and steady-state glucose concentration [dl/(min*kg)]
- Changes in glucose metabolism:

- Serum glucose / changes in serum glucose (mg/dl)
- Serum insulin / changes in serum insulin (mU/l)
- Connecting peptide (ng/ml)
- HOMA-IR index / changes in HOMA-IR index
- Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) / changes in QUICKI
- 1/QUICKI / changes in 1/QUICKI
- Changes in lipid metabolism:
 - Triglycerides / changes in Triglycerides (mg/dl)
 - Cholesterol / changes in Cholesterol (mg/dl)
 - LDL / changes in LDL (mg/dl)
 - HDL / changes in HDL (mg/dl)
 - LDL/HDL-ratio / changes in LDL/LDH-ratio
 - Lipoprotein (a)

4.6.1.3. Safety analysis

Safety analysis and laboratory analysis will be performed at visits 1, 3 and 5. Additional phone contacts for safety analysis will be performed at visits 2 and 4. For safety analysis adverse events (AE), adverse reactions (AR) will be monitored during study period.

4.6.1.4. Description of visits

Table 5: Investigations during the clinical trial

Visit	0	1	2	3	4	5 (EOT)
Procedure	Screening (Day -1 bis-7)	Baseline (Day 0)	Day 3 ± 1 (only by phone call)	Day 7 ± 2	Day 10 ± 1 (only by phone call)	Day 14 ± 2
Informed consent	X					
In-, Exclusion criteria with HIV testing	X*1					
Randomization		X				
SAE/AE-Reporting		X	X	X	X	X
Study medication		Start	→	→	→	Stop
Medical history	Start	→	→	→	→	Stop
Base line information / medical background	X					
Vital signs	X			X		X
Body examination	X					
Insulin clamp measurement (HEGC) using insulin and glucose infusion as diagnostic agents (dIMP)		X				X
Clinical chemistry, blood count, Urine dip stick analysis		X		X		X
Metabolic profile (LDL, HDL, LP(a), LDL/HDL-ratio, triglycerides, cholesterol) and Glucose, Insulin, C-peptide with QUICKI, 1/QUICKIE, HOMA-IR, HOMA-β		X				X
Serum asservation / TDM				X		X
Adherence monitoring		Start	→	→	→	Stop
Pill counting		X		X		X
Medical consultation		Start	→	→	→	Stop

*1 please perform each study specific procedure to check exclusion criteria (e.g. heart rate, blood sample) only after patient has provided informed consent

Visits will be conducted at the following times and must fall between the 'first day possible' and the 'last day possible' (measured in trial days) given in Table 5.

Table 6: Visit schedule

Visit	Trial day	First day possible	Last day possible	Comments
0	Screening	-7	-1	
1	0	1	1	
2	3	2	4	
3	7	5	9	
4	10	9	11	
5	14	12	16	

Duration of the clinical trial in the individual subject

For every study subject a total number of 14 ± 2 days with study treatment is expected.

Deviation of this schedule has to be documented on the protocol violation form. The principle investigator or its designee has to evaluate the severity and decide about continuation of treatment or premature study discontinuation.

4.6.2. Rationale for assessment procedures

The hyperinsulinemic euglycemic clamp measurement is known as the golden standard of quantification of insulin resistance. All other laboratory safety procedures will be performed by local laboratories. All of them are certified according to national requirement.

4.6.3. Pharmacokinetics/Determination of drug levels

For pharmacokinetic studies (PK) for adherence monitoring (plasma asservation / TDM) one plasma sample (about 9 ml) will be withdrawn and stored from each study subject at visit 3 and 5. In addition, for further scientific examination one serum sample (about 9 ml) will also be taken. Serum and plasma samples will only be taken if subjects give agreement in ICF.

4.7. Data quality assurance

4.7.1. Monitoring

In order to guarantee a high quality of the study and data retrieval, all participating trial sites will be visited on a regular base by monitors. The objective of the monitoring procedures is to ensure that trial subject's safety, well-being and rights as a study participant are respected, that accurate, valid and complete data are collected, and that the trial is conducted in accordance with the trial protocol, the principles of GCP and local legislation.

The responsible monitor will contact the investigator and will be allowed, on request, to inspect the various records of the trial (CRF and other pertinent data) provided that subject confidentiality is maintained in accordance with local requirements.

The monitor should have access to patient records, any information needed to verify the entries on the CRF and all necessary information and essential study documents. The investigator agrees to cooperate with the monitor to ensure that any problems detected in the course of these monitoring visits are resolved.

A monitoring visit report is prepared for each visit describing the progress of the clinical trial and any problems. All trial subject data and other trial data will be kept as confidential by the monitor.

Monitoring will be performed according to ICH-GCP guidelines and the SOPs of the MSZ.

A monitoring manual describing the scope of the monitoring activity in detail will be prepared.

4.7.2. Audits/Inspections

As part of quality assurance, the sponsor has the right to audit the trial sites and any other institutions involved in the trial. The aim of an audit is to verify the validity, accuracy and completeness of data, to establish the credibility of the clinical trial, and to check whether the trial subject's rights and trial subjects safety are being maintained. The sponsor may assign these activities to persons otherwise not involved in the trial (auditors). These persons are allowed access to all trial documentation (especially the trial protocol, case report forms, trial

subjects' medical records, drug accountability documentation, and trial-related correspondence).

The sponsor and all trial sites involved undertake to support auditors and inspections by the competent authorities at all times and to allow the persons charged with these duties access to the necessary original documentation.

All persons conducting audits undertake to keep all trial subject data and other trial data confidential.

4.8. Documentation

4.8.1. Investigator Site File (ISF)

The investigator must maintain adequate and accurate records to enable the conduct of the study to be fully documented and the study data to be subsequently verified. These documents should be classified into two different separate categories:

- ISF
- subject source documents

The ISF will contain the protocol/amendments, Independent Ethics Committee/Institutional Review Board and government approval with correspondence, informed consent, staff curriculum vitae and authorization forms and other appropriate documents / correspondence etc. The principle investigator will be responsible for accuracy and completeness of ISF. In order to identify authorized study personnel, a signature log is to be kept in the ISF and is to be forwarded to the sponsor for archival in the Trial Master File (TMF).

4.8.2. Trial Master File (TMF)

All essential documents for this clinical trial will be stored in TMF by sponsor delegated person as agreed in the final responsibility split.

4.8.3. Source documents

The investigator shall supply the sponsor on request with any required background data from the study documentation or clinical records. This is particularly important when errors in data transcription are suspected. In case of special problems and/or governmental queries or requests for audit and inspections, it is also necessary to have access to the complete study records, provided that patient confidentiality is protected.

Subject clinical source documents would include, but are not limited to, patient hospital/clinic records, physician's and nurse's notes, appointment book, original laboratory reports, diagnostic imaging reports, pathology reports, signed informed consent forms, consultant letters.

4.8.4. Data management

Data are administered and processed by data management of the MUC Research GmbH with the support of a study data base.

A description of the study specific processes is given in the Data Management Plan that details the key planning and control elements for the data management component of the study.

The evaluation of the data takes place by programmed range-, validity- and consistency checks. In addition a manual/visual evaluation of plausibility in accordance with the requirements of GCP is performed. Queries may occur, which will be forwarded to the appropriate clinical trial center. By means of the queries, the investigator has to evaluate and respond to the accrued discrepancies.

After entry of all collected data and clarification of all queries, the data base will be closed at the completion of the study. This performance has to be documented.

4.8.5. Archiving

The investigator must keep the ISF, CRFs and all information related to the clinical trial archived for at least 10 years after completion or discontinuation of the study in accordance

with §13 Sec. 10 of the GCP Regulations. After that period of time the documents may be destroyed, subject to local regulations.

5. Ethical and regulatory aspects

5.1. Independent ethics committee

Prior to the start of this study, the protocol, the proposed informed consent form and other information to subjects, must be reviewed by a properly constituted Ethics Committee and the competent federal authority "BfArM" (Federal Institute for Drugs and Medical Devices (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)). A signed and dated statement that the protocol and informed consent have been approved by the Ethics Committee and BfArM must be obtained before study initiation. Any amendments to the protocol, other than administrative ones (for which the Ethics Committee and BfArM will merely be informed), must be reviewed and approved by the Ethics Committee and BfArM.

Before inclusion of the first patient the investigator agrees that the federal state authorities (zuständige Regierungsbehörden der Länder) will be informed about the study.

5.2. Ethical basis for the clinical trial

The present trial protocol and any amendments were and will be prepared in accordance with the Declaration of Helsinki (2008).

5.2.1. Legislation and guidelines used for preparation

The present clinical trial will be conducted in accordance with the published principles of the guidelines for Good Clinical Practice (ICH-GCP) and applicable legislation (especially the Federal Drug Law [AMG] and the GCP-V). These principles cover, amongst other aspects, ethics committee procedures, the obtaining of informed consent from trial subjects, adherence to the trial protocol, administrative documentation, documentation regarding the

IMP, data collection, trial subjects' medical records (source documents), documentation and reporting of adverse events (AEs), preparation for inspections and audits, and the archiving of trial documentation. All investigators and other staff directly concerned with the study will be informed that domestic and foreign supervisory bodies, the competent federal authorities and authorised representatives of the sponsor have the right to review trial documentation and the trial subjects' medical records at any time.

5.3. Notification of the authorities, approval and registration

Before the start of the clinical trial, all necessary documentation will be submitted to the competent supreme federal authority for approval BfArM.

Before the trial is started, it will be registered under Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com) or another trial register approved by the World Health Organisation (WHO) (<http://www.who.int/ictcp/en/>).

5.4. Obtaining informed consent form (ICF) from trial subjects

Trial subjects may not be included into the present trial unless they have consented to take part in the trial after having been informed verbally and in writing in comprehensible language of the nature, scope and possible consequences by a trial investigator. Patients will be allowed sufficient time to consider participation in the study, after having the nature and risks of the study explained to them. Together with the consent to take part in the trial, the trial subject must also agree to representatives of the sponsor (e.g. monitors or auditors) or the competent supervisory or federal authorities having access to the data recorded within the framework of the clinical trial. The trial subject will be informed of the potential benefit and possible side effects of the IMP. It must be clear to trial subjects that he can withdraw his or her consent at any time without giving reasons and without jeopardizing his / her further course of treatment.

The date when informed consent was obtained must be documented in the subject's source document and in the CRF.

One originally signed ICF is archived in the investigator site file. Trial subjects receive the second originally signed ICF, together with confirmation of insurance with conditions.

5.5. Insurance of trial subjects

All subjects participating in the study will have insurance coverage by the sponsor, which is in line with applicable laws and / or regulations. The name of the insurance company:

HDI-Gerling Industrie Versicherung AG

Niederlassung München

Vertragsservice / M-B

Ganghofer Straße 37-39

80339 München

Tel.: +49 (89) 9243-432

Fax: +49 (89) 9243-339

Versicherungs-Nr.: 65-963496-03037/390

The headquarters, policy number and telephone and fax number will be included in the patient information sheet.

5.6. Data protection

The provisions of data protection legislation will be observed. It is assured by the sponsor that all investigational materials and data will be pseudonymized in accordance with data protection legislation before scientific processing.

Trial subjects will be informed that their pseudonymized data will be passed on in accordance with provisions for documentation and notification pursuant to § 12 and § 13 of the GCP Regulations to the recipients described there. Subjects who do not agree that the information may be passed on in this way will not be included into the trial.

6. Statistical methods and sample size calculation

6.1. Statistical and analytical plan

More details on the statistical procedures in this study will be listed in the Statistical Analysis Plan (SAP) which will be provided by the responsible institute performing the statistics.

6.1.1. Trial populations

All primary and secondary endpoint analyses will be conducted on the per-protocol (PP) set, consisting of all trial subjects who were treated according to protocol including drug exposure over the entire study period and had both pre- and post-therapy HEGC measurements. Results will be accounted to the therapy group the subjects actually received (analysis “as treated”), regardless of the treatment group they were randomized to. Missing values will not be imputed, as the aim of this trial is to estimate the actual changes in insulin sensitivity under the different therapies.

The safety analysis will be performed on the safety dataset, consisting of all patients, who received at least one dose of study medication.

6.1.2. Primary target variable

Changes in insulin sensitivity between pre- and post-treatment, measured as M_{BW} , will be analyzed using a paired t-test comparing two correlated means with specification of the standard deviation of the differences.

6.1.3. Secondary target variables

All parameters of primary and secondary interest will be summarized per treatment group using appropriate descriptive statistics (N, mean, SD, 95% confidence interval, median, 25% and 75% quartiles, and range for continuous variables and relative frequencies (%) for categorical variables). No group comparisons will be made.

6.1.4. Safety analyses

The safety analysis will be performed on the safety set and will consist of listings of all AEs, coded in MedDRA and listed by System Organ Class and treatment.

6.1.5. Interim analysis

No interim analysis is planned.

6.2. Sample size calculation

- In this study, the sample size calculation is based on within-group changes in insulin resistance (IR) in healthy volunteers randomly assigned to the three treatment groups.
- The analysis of paired means is commonly used in settings such as designs with before and after measurements on the same individual. Since the population variances are unknown, the sampling distribution of the test statistic under the null hypothesis is assumed to be Student's t, and the corresponding test is the paired t test, using $p < 0.050$ as the level of significance.
- Based on the two-sample paired-means test, a sample size of 10 in each group will have at least a power of 80% to detect a difference in mean IR values (pre- vs. post-treatment) of 3 (3.5) assuming that the standard deviation of the differences is between 3 and 3.5 (≤ 4.0). The total sample size should then be 30 subjects, 10 in each group, each with two HEGC measurements. The assumptions on significant/relevant changes in IR and the corresponding standard deviations are based on published data comparing the effects on IS when using ATV/r- or LPV/r-based therapy and on our own data comparing the effects on IR when using LPV/r, DRV/r or EVG/cobi, all in combination with TDF/FTC ([14]).

The sample size calculation for this study was performed using the Stata software (version 13.1.) using a one-sided paired t-test comparing two correlated means with specification of the standard deviation of the differences) based on the primary endpoint, change in M_{BW} .

7. Safety

7.1. Definitions of adverse events and adverse drug reactions

7.1.1. Adverse event

According to ICH definition, an adverse event is any untoward medical occurrence in a patient or study subject that is administered a drug or biologic (medicinal product) or that is using a medical device, which does not necessarily have a causal relationship with that treatment or usage. Adverse events include the following:

- All suspected adverse reactions caused by the IMP/dIMP regimen
- All reactions from medication overdose, abuse, withdrawal, sensitivity, or toxicity
- Apparently unrelated illnesses, including the worsening of a preexisting illness
- Injury or accidents. Note that if a medical condition is known to have caused the injury or accident (a fall secondary to dizziness), the medical condition (dizziness) and the accident (fall) should be reported as 2 separate adverse events. The outcome of the accident (hip fracture secondary to the fall) should be recorded in source documents.
- Abnormalities in physiological testing or physical examination findings that require clinical intervention or further investigation.
- Laboratory abnormalities that require clinical intervention or further investigation unless they are associated with an already reported clinical event. Laboratory abnormalities associated with a clinical event should be captured in the source documents.

Concomitant diseases

Not applicable as concomitant diseases are exclusionary.

Pregnancy

Not applicable as no female subjects can be included in the study.

7.1.2. Period of observation and documentation

All AE/SAE reported by the subject or detected by the investigator, will be collected during the trial and must be documented on the appropriate pages of the CRF. AEs/SAEs must also be documented in the subject's source document.

In this trial, the period of observation starts after first intake of IMP (visit 1, day 0) and ends with last intake of IMP (day 14±2). The clinical course of the AE/SAE will be followed up until resolution of event or until the event has changed to a stable condition (all symptoms have been subsided, pathological laboratory values have returned to pre-event levels), or subject has died.

7.1.3. Adverse reaction

An adverse reaction (AR) is any noxious and unintended response to an investigational medicinal product (IMP/dIMP) related to any dose with at least a reasonably possible causal relationship with the IMP.

7.1.4. Serious adverse events and serious adverse reactions

An adverse event that meets one or more of the following criteria/outcomes is classified as serious:

- Death (including death due to disease progression)
- Life-threatening (i.e., at immediate risk of death)
- In-patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization
- Persistent or significant disability/incapacity
- Congenital anomaly/birth defect
- Other medically important condition

Inpatient hospitalisation is defined as any stay in hospital on the part of a trial subject that includes at least one night (midnight to 06:00). Admission to hospital as an inpatient planned before the first admission of the IMP are not SAEs, but must be documented in the proper manner in the trial subject's medical records and CRF (see Section 7.1.1).

If an AE is classified as an SAE, this is documented on a separate SAE sheet in addition to the standard AE documentation. The authorities must be notified of SAEs by law (for procedure, see 7.3)

7.1.5. Unexpected adverse reaction

An unexpected AR is an AR which, the nature or severity of which is not consistent with the applicable product information available for the IMP/dIMP. Expected ARs are listed in the appropriate reference documents, e.g. Investigator's Brochure; Summary of Product Characteristics (SmPC, Information Sheet for Health Professionals [Fachinformation in Germany]).

7.1.6. Suspected unexpected serious adverse reactions

A suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR) is an adverse event the nature or severity of which is not consistent with the product information available for the IMP/dIMP, is regarded as serious, and has at least a possible causal relationship with the IMP/dIMP.

7.1.7. Other possible trial-specific complications or risks

As complications due to invasive hyperinsulinemic euglycemic clamp measurements might be possible, continuous glucose measurement will be performed during clamp period to minimize any possible harm to the involved study subjects.

7.2. Documentation and follow-up of adverse events

The sponsor ensures that all persons involved in the treatment of trial subjects are adequately informed of the responsibilities and actions required when AEs occur. Trial subjects will be asked at each visit whether they have experienced AEs or SAEs. AEs will be documented in the trial subject's source document and in the CRF.

For the procedure of SAE-reporting see section 7.3.

7.2.1. Documentation of adverse events and adverse reactions

All AEs will be documented in the CRF including all information listed below. Exempted are those AEs explicitly mentioned in Section 7.1.1.

The AE is documented in the CRF including the following information:

- Nature of the AE
- Date and time of onset and resolution
- Severity
- Causal relationship with IMP / study treatment
- Seriousness
- Interruption or withdrawal of IMP/dIMP
- Countermeasure
- Outcome

Regardless of whether a causal relationship between the AE and the IMP is suspected, trial subjects who develop adverse events must be monitored until all symptoms have been subsided, pathological laboratory values have returned to pre-event levels, a plausible explanation is found for the AE, the trial subject has died, or the study has been terminated for the trial subject concerned.

New diseases and preexisting diseases that worsen during the trial are documented as AEs.

7.2.2. Severity of the adverse event

The grading of AEs/SAEs in this trial will be carried out on the basis of the 5-grade scale defined in the CTCAE v.4.0

Grade 1	Mild AE
Grade 2	Moderate AE

Grade 3	Severe AE
Grade 4	Life-threatening AE or AE causing disablement
Grade 5	Death related to AE

The grading of all AEs listed in the CTCAE v4.0 will be based on the information contained therein. The grading of all other AEs, i.e. those which are not listed in the CTCAE v4.0 will be performed by a responsible investigator, based on definitions given above.

7.2.3. Causal relationship between adverse event and investigational medicinal product

The investigator will assess for every AE whether a causal relationship with the IMP/dIMP can be assumed or not. The assessment includes consideration of the nature and type of reaction, the temporal relationship with the IMP, the clinical status of the trial subject, concomitant medication and other relevant clinical factors. If the event is considered due to lack of efficacy, no causal relationship will be assumed.

The following definitions are used to assess the causal relationship between all AEs and the IMP/dIMP (for documentation in CRF, see also Section 7.2.2) (WHO Causality Assessment of Suspected Adverse Reactions):

- Certain: A clinical event, including laboratory test abnormality, occurring in a plausible time relationship to drug administration, and which cannot be explained by concurrent disease or other drugs or chemicals. The response to withdrawal of the drug (dechallenge) should be clinically plausible. The event must be definitive pharmacologically or phenomenologically, using a satisfactory rechallenge procedure if necessary.
- Probable/likely: A clinical event, including laboratory test abnormality, with a reasonable time sequence to administration of the drug, unlikely to be attributed to concurrent disease or other drugs or chemicals, and which follows a clinically

reasonable response on withdrawal (dechallenge). Rechallenge information is not required to fulfill this definition.

- Possible: A clinical event, including laboratory test abnormality, with a reasonable time sequence to administration of the drug, but which could also be explained by concurrent disease or other drugs or chemicals. Information on drug withdrawal may be lacking or unclear.
- Unlikely: A clinical event, including laboratory test abnormality, with a temporal relationship to drug administration which makes a causal relationship improbable, and in which other drugs, chemicals or underlying disease provide plausible explanations.
- Not related: A clinical event, including laboratory test abnormality, with no relationship to drug administration.

An AR is suspected if the causal relationship is at least 'possible'. Events assessed as 'unlikely' are not suspected ARs.

7.2.4. Outcome of AEs

The outcome of an AE at the time of the last observation will be classified as:

Recovered/Resolved	All signs and symptoms of an AE disappeared without any sequels at the time of the last interrogation.
Recovering/Resolving	The intensity of signs and symptoms has been diminishing and/ or their clinical pattern has been changing up to the time of the last interrogation in a way typical for its resolution.
Not recovered/Not resolved	Signs and symptoms of an AE are mostly unchanged at the time of the last interrogation.
Recovered/ Resolved with sequel	Actual signs and symptoms of an AE disappeared but there are sequels related to the AE.

Fatal	Resulting in death. If there are more than one adverse event only the adverse event leading to death (possibly related) will be characterized as 'fatal'.
Unknown	The outcome is unknown or implausible and the information cannot be supplemented or verified.

7.2.5. Action taken with IMP/dIMP

The action taken with IMP will be assigned to one of the following categories:

Drug withdrawn	Discontinuation of IMP/dIMP
Unknown	The information is unknown or implausible and it cannot be supplemented or verified
Not applicable	The question is implausible (e.g. the subject is dead)

7.2.6. Countermeasures

The term 'Countermeasures' refers to the specific actions taken to treat or alleviate adverse events or to avoid their sequels. Following categories will be used to categorize the countermeasures to adverse events:

None	No action taken
Drug treatment	Newly-prescribed medication or change in dose of a concomitant medication
Others	Other countermeasures, e.g. an operative procedure

7.3. Reporting of serious adverse events and changes in risk-benefit assessment

Regardless of the assumed causal relationship, every SAE that occurs during a trial must be documented in the appropriate part of the CRF and on an SAE sheet sent to the sponsor.

7.3.1. Reports from the investigator to the sponsor

The investigator will inform the sponsor of the occurrence or receipt of knowledge of the occurrence of a SAE without delay, at the latest within 24 hours of being made aware of.

Contact:

Münchner Studienzentrum
Technische Universität München
Fakultät für Medizin
Ismaninger Str. 22
DE-81675 München
Fax: +49 (89) 4140-6480

This will be documented on separate forms. The pregnant trial subject will be asked to give separate informed consent for pregnancy follow up. Pregnancy complications and elective terminations for medical reasons must be reported as SAE. Spontaneous abortions must be reported as and SAE.

Any SAE occurring in association with a pregnancy brought to the investigator's attention after the subject has completed the study and considered by the investigator as possibly related to the investigational product, must be reported promptly to the sponsor.

7.3.2. Second assessment of SAEs

All SAEs will be subject to a second assessment (expectedness of related events and benefit risk assessment) by a designated person, who will be independent from the reporting investigator, the trial sponsor and the principle investigator.

7.3.3. Reporting of SUSAR, DSUR and changes in the risk-benefit ratio

Every SUSAR that becomes known in a clinical trial will be reported by the sponsor or PI to the competent authority, the ethics committee and to the PIs of the study sites.

In addition to the expedited reporting, sponsors shall submit, once a year throughout the clinical study or on request a safety report to the competent authority and the ethics committee, taking into account all new available safety information received during the reporting period.

Without delay, and at the latest within 15 days of the decision for the need to do so, the sponsor or CI will inform the competent authority, the ethics committee of any events or factors that mean that the risk-benefit ratio of the IMP/dIMP has to be reviewed.

7.3.4. Informing the SMB

Not applicable

7.3.5. Informing the investigators

If new information becomes known that is different from the scientific information given to the investigator, all investigators will be informed of this by the sponsor or PI.

7.3.6. Informing the marketing authorisation holder

The sponsor or PI will also inform the marketing authorization holder about all SAEs, including information reported to the competent authority and ethics committee in accordance with contractual agreements.

7.3.7. Unblinding when treatment is blinded

Not applicable

8. Use of trial findings and publication

8.1. Reports

8.1.1. Interim reports

not applicable

8.1.2. Final report

The competent authority and ethics committee will be informed within 90 days after study stop that the trial has officially ended.

Within one year of the completion of the trial, the competent federal authority and the ethics committee will be supplied with a summary of the final report on the clinical trial containing the principle results.

8.2. Publication

8.3. Publication

It is planned to publish the trial results, in mutual agreement with the CI, in a scientific journal and at international congresses. Publication of the results of the trial as a whole is intended. Any publication will take account of the 'Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (International Committee of Medical Journal Editors' (ICMJE) [JAMA 1997;277:927-34]).

The trial will also be registered in a public register in accordance with the recommendations of the ICMJE (see also Section 5.3).

Any published data will observe data protection legislation covering the trial subject and investigators. Success rates or individual findings at individual trial sites are known only to the sponsor.

Publications or lectures on the findings of the present clinical trial either as a whole or at individual investigation sites must be approved by the sponsor in advance, and the sponsor reserves the right to review and comment on such documentation before publication.

By signing the contract to participate in this trial, the investigator declares that he or she agrees to submission of the results of this trial to national and international authorities for approval and surveillance purposes, and to the Federal Physicians Association, the Association of Statutory Health Fund Physicians and to statutory health fund organisations, if required. At the same time, the investigator agrees that his or her name, address, qualifications and details of his or her involvement in the clinical trial may be made known to these bodies.

The support by the MSZ is to be mentioned in any publication. MSZ staff will be included as coauthors as applicable or mentioned in an acknowledgement. A copy of all publications will be sent to the MSZ.

9. Amendments to the trial protocol

To ensure that comparable conditions are achieved as far as possible at individual trial sites and in the interests of a consistent and valid data analysis, changes to the provisions of this trial protocol are not planned. In exceptional cases, however, changes may be made to the trial protocol. Such changes can only be made if agreed by the sponsor, sponsor's representative, the CI and biometrician. Any changes to the trial procedures must be made in writing and must be documented with reasons and signed by all authors of the original trial protocol.

Amendments made in accordance with § 10 Secs. 1 and 4 GCP Regulations that require approval are submitted to the ethics committee and the supreme federal authority and will not be implemented until approved. Exceptions to this are amendments made to avoid immediate dangers.

10. References

1. Feeney ER, MRCPI B, Mallon P. Insulin resistance in treated HIV infection. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25:443–458.
2. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* **1998**; 12:F51–8.
3. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **2000**; 23:35–43.
4. Fleischman A, Johnsen S, Systrom DM, et al. Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2007**; 292:E1666–73.
5. De Wit S, Sabin CA, Weber R, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care* **2008**; 31:1224–1229.
6. Pyörälä M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyörälä K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2000**; 20:538–544.
7. Obel N, Omland LH, Kronborg G, et al. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PLoS ONE* **2011**; 6:e22698.
8. May M, Gompels M, Sabin C. Life expectancy of HIV-1-positive individuals approaches normal conditional on response to antiretroviral therapy: UK Collaborative HIV Cohort Study. *Journal of the International AIDS Society* **2012**; 15 Suppl 4:18078.
9. Grant PM, Zolopa AR. When to start ART in the setting of acute AIDS-related opportunistic infections: the time is now! *Curr HIV/AIDS Rep* **2012**; 9:251–258.
10. Ciaranello AL, Perez F, Engelsmann B, et al. Cost-effectiveness of World Health Organization 2010 Guidelines for Prevention of Mother-to-Child HIV Transmission in Zimbabwe. *Clin. Infect. Dis.* **2012**;
11. Wilkin TJ, Gulick RM. When to start antiretroviral therapy? *Clin. Infect. Dis.* **2008**; 47:1580–1586.
12. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* **1979**; 237:E214–23.
13. Hung AM, Sundell MB, Egbert P, et al. A comparison of novel and commonly-used indices of insulin sensitivity in African American chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* **2011**; 6:767–774.

14. Spinner CD, Kern KE, Zink A, Wolf E, Balogh A, Noe S, Von Werder A, Schwerdtfeger C, Schmid RM, Iakoubov R.. Neither boosted elvitegravir nor darunavir with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate increase insulin resistance in healthy volunteers: results from the STRIBILD-IR study. *Antiviral Therapy*. 2016 Apr 6.