

JOHANNES R. BOGNER, MÜNCHEN

# Integraseinhibitoren im Vergleich

*Integrasehemmer sind eine der wichtigsten Säulen der antiretroviralen Therapie. Derzeit stehen vier Vertreter dieser Klasse zur Verfügung: Bictegravir, Dolutegravir, Elvitegravir und Raltegravir. Diese Substanzen unterscheiden sich in einigen klinisch relevanten Aspekten.*

Seit der Zulassung von Raltegravir (RAL) als erstem Integrase-Strang-Inhibitor (INSTI) im Jahr 2007 hat sich zunehmend die Kombination INSTI+2RTI als Therapiestandard etabliert. Bei therapie-naiven Patienten machen INSTI-haltige Dreifachkombinationen inzwischen mehr als die Hälfte der Verordnungen aus. Aber auch bei therapieerfahrenen Patienten kommen INSTI im Rahmen von Therapiewechseln zum Einsatz. Für Raltegravir gibt es hier auch entsprechende Daten, denn bei der Raltegravir-Zulassung wurde sowohl die Anwendung im Salvage-Bereich als auch der Einsatz in der ersten Therapie überprüft. Bei den neueren Integraseinhibitoren konzentriert sich das Interesse dagegen in erster Linie auf die Studiendaten zur Ersttherapie. Grundsätzlich ist für Integraseinhibitoren der Einsatz in allen Therapielinien sinnvoll, sofern nicht eine Resistenz vermutet werden muss oder nachgewiesen ist. Leider ist es aber immer noch nicht gelungen, die genotypische Resistenztestung für INSTI als reguläre GKV-Laborleistung zu etablieren.

## VIER INSTI VERFÜGBAR

In der Erst-Therapie stehen heute vier verschiedene INSTI zur Verfügung. Sie bilden zwar eine Therapiekategorie, haben jedoch deutlich unterschiedliche Eigenschaften was die Pharmakologie, Pharmakokinetik, Wirkung und vor allem das Nebenwirkungsprofil betrifft. Hier soll es angesichts der in den letzten Jahren neu zugelassenen Substanzen Elvitegravir (EVG), Dolutegravir (DTG) und Bict-

gravir (BIC) in erster Linie um den Vergleich der Substanzeigenschaften gehen. Alle Substanzen bieten Vor- und Nachteile, die ein differenziertes Vorgehen erlauben und damit die Möglichkeit bieten, die antiretrovirale Therapie individuell auf den Patienten und seine Lebensumstände abzustimmen.

## GRUPPENEIGENSCHAFTEN

Auch wenn der Wirkmechanismus über die Hemmung der viralen Integration derselbe ist, so sind doch Unterschiede im Metabolismus und in der Möglichkeit von Interaktionen zu beachten. Bezüglich einiger Parameter sind dennoch für alle vier Substanzen in der jeweiligen Fachinformation nahezu gleich lautende Hinweise gegeben: Die gleichzeitige Einnahme von INSTI mit Magnesium- oder Aluminium-enthaltenden Antazida ist wegen Resorptionsproblemen zu vermeiden. Darüber hinaus ist bei allen Substanzen ein Hinweis auf die Möglichkeit von Knochenveränderungen bis hin zur Osteonekrose enthalten. Im Fall von Gelenkschmerzen soll ein Arzt aufgesucht werden. Es ist aber hochwahrscheinlich, dass es sich hierbei eher um die Nebenwirkung des Tenofovir-haltigen Backbones als der INSTI selbst handelt.

Ferner ist bei allen INSTI ein Hinweis auf ein mögliches Immun-Rekonstitutions-Syndroms enthalten. Dies hat mit der virologischen Gruppeneigenschaft zu tun, dass bei INSTI-Behandlung die Viruslast rascher sinkt als bei anderen Therapien.

Bezüglich der antiretroviralen Wirksam-

keit ist nach Studienlage für alle Substanzen eine Unterdrückung der Viruslast unter die Nachweisgrenze in der Größenordnung von 90 Prozent nach 48 Therapiewochen berichtet worden. Allerdings sei darauf hingewiesen, dass RAL (2x 400 mg unretardiert) die einzige Substanz ist, bei der in der Zulassungsstudie die Wirksamkeit auch an einem größeren Anteil von Patienten mit sehr hoher Viruslast (55% Baseline-Viruslast >100.000 K/ml) und sehr fortgeschrittenem Immundefekt (47% CD4 <200/µl) geprüft wurde. Im Vergleich dazu ist der Anteil von Patienten mit hoher Viruslast in den Zulassungsstudien der anderen Substanzen mit 17% bis 28% sowie der Anteil von Patienten mit schlechtem Immunsystem im Bereich von 13% eher niedrig.

## RALTEGRAVIR

Raltegravir (RAL) ist seit 2007 zugelassen und wird in der Praxis auch in allen Therapielinien eingesetzt. In der Erstlinientherapie ist die Kombination von guter subjektiver Verträglichkeit und rascher virologischer Wirkung.<sup>1-5</sup> In meinem Beitrag zum INSTI-Vergleich in HIV&more 1/2014 sprach ich bei der Substanzkombination RAL+Truvada (TVD) vom „Mercedes unter den Erstlinientherapien“ in Anlehnung an einige Assoziationen, die dieser Vergleich birgt: Sicherheit und Geschwindigkeit in der Wirkung, gute und komfortable Verträglichkeit und langdauernde Adhärenz und Bequemlichkeit (am ehesten für den Arzt, da praktisch keine Interaktionen zu beachten sind). Da in der Studie

QD-Mrk<sup>6</sup> zur einmal täglichen Anwendung im Vergleich zur zweimal täglichen Anwendung ein signifikant niedrigerer Prozentsatz der Patienten das Therapieziel erreichte, wurde zunächst von einer QD-Zulassung abgesehen. Da aber die zweimal tägliche Einnahme für manche Patienten ein Problem darstellen und zu Adhärenzdefiziten führen kann, wurde RAL weiterentwickelt und 2017 die retardierte Form von RAL (1x 1.200 mg/Tag in 2 Tabletten) zugelassen.

Für Raltegravir gibt es neben den Studien zur Anfangstherapie für zahlreiche Therapieerfahrungen und Studien.<sup>4,7,8</sup> Raltegravir gilt als bewährte und „unkomplizierte“ Substanz mit einer Verträglichkeit, die in den Benchmrk-Studien keinen Unterschied zu Placebo gezeigt hat. Die fehlenden Medikamenten-Interaktionen (Ausnahme: Rifampicin) und der dadurch geringe Beratungsbedarf bei Patienten machen diese Substanz sicher und praktisch in der Anwendung. Raltegravir gilt als „Stoffwechselneutral“ und hat den Vorteil eines guten ZNS-Scores. Die Substanz ist inzwischen auch für Neugeborene zugelassen.

### ELVITEGRAVIR

Elvitegravir ist aktuell in zwei „single tablet regimen“ (STR) verfügbar, einerseits in der Kombination mit Tenofovir-diproxil/Emtricitabin (TDF/FTC) unter dem Handelsnamen Stribild<sup>®</sup> und andererseits in der Kombination mit Tenofovir-alafenamid/Emtricitabin (TAF/FTC) unter dem Handelsnamen Genvoya<sup>®</sup>. Da heute Genvoya<sup>®</sup> gegenüber Stribild<sup>®</sup> der Vorzug gegeben wird, erscheint in der Vergleichstabelle nur die Genvoya<sup>®</sup>-Kombination. Von vielen Patienten wie auch Behandlern wird die Möglichkeit zur einmal täglichen Einnahme bei sicherer virologischer Wirkung als großer Vorteil gesehen.<sup>9-15</sup> Pharmakologisch ist das Charakteristikum von Elvitegravir,

dass eine Boosterung der Substanz erforderlich ist, um sichere therapeutische Spiegel zu erreichen. Die CYP3A4-Blockade infolge der Boosterung bringt den Nachteil zahlreicher Interaktionen mit Begleitmedikamenten sowie Drogen mit sich, wie man sie sonst bei geboosterten Proteaseinhibitoren (PI) sieht. Der mit Elvitegravir kombinierte Booster Cobicistat führt zudem zu einer Hemmung tubulärer Transportsysteme in der Niere, was zu einer leichten Erhöhung des Serumkreatinins führt. Das Kriterium einer Eingangs-GFR von >30 ml/min für Genvoya<sup>®</sup> wird nicht von allen Patienten erfüllt. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist hier also Vorsicht geboten bzw. eine Kontraindikation zu beachten.

Elvitegravir wurde zunächst an therapie-naiven Patienten geprüft.<sup>16</sup> Die Zulassung von Stribild<sup>®</sup> erfolgte als in den USA daher ausdrücklich für therapie-naive Patienten. In der EMA-Zulassung ist ebenfalls die Anwendung für nicht vorbehandelte Patienten ausgewiesen, allerdings mit dem Zusatz „nicht vorbehandelt oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild<sup>®</sup> assoziiert sind“.<sup>17</sup> In der Studie 145 wurde die Fixkombination mit RAL bei therapieerfahrenen Patienten verglichen, wobei sich bis Woche 96 eine Nichtunterlegenheit von EVG gegenüber RAL zeigte.<sup>18,19</sup> Die Zulassung von der Fixkombination Genvoya<sup>®</sup> ist nicht mehr auf therapie-naive Patienten eingeschränkt. Genvoya<sup>®</sup> ist zudem für Kinder zugelassen, wenn eine andere Behandlungsmöglichkeit aufgrund von Toxizitäten nicht möglich ist.

### DOLUTEGRAVIR

Dolutegravir (DTG) wurde 2014 sowohl als Einzelsubstanz (Tivicay<sup>®</sup>) sowie mit dem Backbone Abacavir/Lamivudin

(ABC/3TC) als STR (Triumeq<sup>®</sup>) zugelassen. Dolutegravir wurde bei therapie-naiven Patienten sowohl mit TVD als auch mit ABC/3TC als Backbone untersucht.<sup>20-22</sup> Studien an Therapie-naiven sind die Studien SINGLE (DTG+ABC/3TC versus Efavirenz/TDF/FTC), SPRING-2 (DTG+TDF/FTC oder ABC/3TC versus Efavirenz/TDF/FTC) und FLAMINGO (DTG+2NRTI versus Darunavir/r+2NRTI).

Im Gegensatz zu Elvitegravir ist eine pharmakologische Boosterung nicht erforderlich. Dennoch sind auch hier einige Interaktionsmöglichkeiten vorhanden. Ähnlich wie bei Elvitegravir/Cobicistat kommt es unter Dolutegravir zu einer leichten Erhöhung des Serum-Kreatinins durch Hemmung der tubulären Sekretion.

An therapieerfahrenen Patienten wurde Dolutegravir in der Studie SAILING geprüft. Hier wurden INSTI-naive Patienten in einen RAL- oder DTG-Arm randomisiert.<sup>23,24</sup> Nach 48 Wochen zeigte sich bei ähnlicher Verträglichkeit ein leichter Wirkungsvorteil für DTG. In der Studie VIKING-3 wurde DTG zusammen mit einem optimierten Background-Regime nach Vortherapie mit RAL oder EVG eingesetzt. DTG zeigte hier bei einer begrenzten Anzahl bestimmter INSTI-Resistenzmutationen noch eine Wirksamkeit, auch wenn die anderen beiden INI bereits durch Resistenzmutationen wirkungslos waren.

### BICTEGRAVIR

Mitte 2018 wurde mit Bictegravir ein weiterer INSTI in Form eines STR unter dem Handelsnamen Biktarvy<sup>®</sup> verfügbar.<sup>25,26</sup> Bictegravir ist ebenso wie Elvitegravir nur in Fixkombination und zwar mit TAF/FTC erhältlich und nicht als Einzelsubstanz zur freien Kombination. Im Gegensatz zu Elvitegravir ist bei Bictegravir kein Booster erforderlich. Das Fehlen eines Boosters ist allerdings

<b>Tabelle 1 - Basisdaten</b>	<b>Raltegravir</b>	<b>Raltegravir ret.</b>	<b>Elvitegravir/Cobicistat(3)</b>	<b>Dolutegravir</b>	<b>Bictegravir (3)</b>
Tablettenzahl (ggf. bei Kombination)	2 x 1	1 x 2	1	1 + 1 oder 2 + 1	1
Tablettengröße Einzelsubstanz in mm	15,8 x 8,8 mm	19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm	nicht einzeln verfügbar	Tabletten mit 10 mg, 25 mg oder 50 mg	nicht einzeln verfügbar
Tablettengröße STR in mm	kein STR	kein STR	19 x 8,5	Durchmesser 6, 7 und 9	15 x 8
Standard - Dosierung für Erwachsene	Isentress 2 x 400 mg	Isentress ret. 2x 600 mg	in Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg	50 mg (ART naïv), 2 x 50 mg (mit UGT1A/CYP3A Induktoren oder limitierten INSTI-Resistenzen)	in Biktarvy 50/200/25 mg
Halbwertszeit (Stunden)	9	9	12,9	14	17,3
Bindung an Plasmaproteine	83%	83%	98-99%	99%	99%
virologischer Erfolg in Zulassungsstudie (1)	81% (Startmrk)	89% (Oncemrk Wo 48)	92% (Wo 48) Studien 104+111 gepoolt	88% (48 Wo Daten) SPRING-2	91% (Woche 48) Studien 1489+1490 gepoolt
Einnahme nüchtern vs. Mahlzeit	unabhängig	unabhängig	sollte während oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden	unabhängig (bei wegen Resistenz erhöhter Dosis Einnahme mit Nahrung empfohlen)	unabhängig (4)
Anteil von Patienten mit CD4 <200 in Zulassungsstudie	47%	13%	13% (8) Studien 104 und 111	13% (SPRING-2)	11% (7) Studie 1489
Anteil von Patienten mit VL >100.000 in Zulassungsstudie	55%	28% (6)	23% (8) Studien 104 und 111	28% (SPRING-2)	17% (7) Studie 1489
Interaktionsprofil	unproblematisch	unproblematisch	Vorsicht geboten	Hinweise beachten	Hinweise beachten
Nierenfunktion	keine Einschränkung	keine Einschränkung	keine Zulassung bei GFR <30 (3)	Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer (Cl <sub>Kr</sub> < 30 ml/min, nicht unter Dialyse) Nierenfunktionsstörung ist eine Anpassung der Dosierung nicht erforderlich. Zu Dialysepatienten liegen keine Daten vor	keine Zulassung bei GFR <30 (3)
ZNS Gängigkeit ("overall" CPE-score)	Score = 3	Score = 3	Score = 2 (5) - in FI keine Information hierzu	Score = 4	keine Information in FI, PubMed Suche am 27.12.2018: kein Treffer bei den Suchworten Bictegravir und cns oder neuro'
Resistenzmutationen (häufige Positionen; weitere möglich, hier nicht aufgeführt)	L74, E92, Y143, Q148, N155,	L74, E92, Y143, Q148, N155,	T66I, L74, E92Q, Q148R, Q148HK, N155H	E92, G118, S153, G193, R263	M50I, R263K, T66I, S153F

<b>Tabelle 2 - Resistenz und Anwendung</b>	<b>Raltegravir</b>	<b>Raltegravir ret.</b>	<b>Elvitegravir/Cobicistat(3)</b>	<b>Dolutegravir</b>	<b>Bictegravir (3)</b>
Zulassung bei INSTI Resistenz	keine explizite KI, jedoch Hinweis auf Resistenzbarriere	keine explizite KI, jedoch Hinweis auf Resistenzbarriere	nein: Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren nachweisbar sein	Mutation an der Position Q148 und mindestens zwei der Sekundärmutationen G140A/C/S, E138A/K/T, L74I ggf 2 x 50 mg möglich	Indikationseinschränkung: Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren nachgewiesen worden sein
Kontrazeption bzw. Hinweise wegen Schwangerschaft	Offizieller Text in FI: Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300-1.000 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im ersten Trimenon) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Raltegravir 400 mg zweimal täglich hin. Anwendung nur, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt	Es liegen zu wenig Daten vor. Anwendung von Raltegravir 1.200 mg einmal täglich während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen	Leitlinie: "Daten nicht ausreichend" - It FI konsequente Kontrazeption für Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen	Roter Hand Brief wegen Warnung vor Neuralrohrdefekten bei Einnahme von Dolutegravir; FI: Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dolutegravir bei Schwangeren vor.	Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Bictegravir oder Tenofovir Alafenamid bei Schwangeren vor
Schwangerschaft (2)	Kategorie C	Kategorie C	Kategorie B	Kategorie B	noch keine Zuordnung
Kinderzulassung	auch für Neugeborene, Kleinkinder und Kinder (Suspension aus RGV - Granulat zu verwenden)	Zulassung für Kinder und Jugendliche ab 40 kg	Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg und Bei Kindern ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind	ab 6 Jahre	Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor
geriatrische Anwendung	keine Studien zu Patienten über 65 Jahre jedoch: "zeigt die bisherige klinische Erfahrung keinen Unterschied der Wirkungsweise zwischen älteren und jüngeren Personen"	Es wurde kein klinisch bedeutender Einfluss des Lebensalters im untersuchten Altersbereich auf die Pharmakokinetik von Raltegravir 400 mg zweimal täglich festgestellt	„Eine Dosisanpassung von Genvoya bei älteren Patienten ist nicht erforderlich“	Zur Anwendung von Dolutegravir bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur eingeschränkt Daten vor. Es gibt keine Hinweise darauf, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung als bei jüngeren Erwachsenen erforderlich ist	Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Biktarvy bei Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber vor. Eine Dosisanpassung von Biktarvy bei älteren Patienten ist nicht erforderlich

**Farbcodierung**    **günstige Eigenschaft**    **Einschränkung**    **Vorsicht geboten**

nicht gleichbedeutend mit einer unproblematischen Handhabung hinsichtlich der Interaktionsmöglichkeit. Bictegravir ist aufgrund der beiden Abbauewege UGT1A1 und CYP3A4 hierfür etwas

anfälliger. Auch hinsichtlich der Nebenwirkungsrate bietet Bictegravir keinen Vorteil gegenüber anderen INSTI bzw. ist sogar ungünstiger zu bewerten. Diese neueste Kombination hat somit

nicht nur Vorteile, dennoch wurde sie von vielen Behandlern als „die Lösung“ jeglicher Problematik einer differenzierten Indikation angesehen. Dies führte dazu, dass in vielen Zentren Patienten von gut

Tabelle 3 - Verträglichkeit	Raltegravir	Raltegravir ret.	Elvitegravir/cobicistat(3)	Dolutegravir	Bictegravir (3)
Lipidveränderungen	lipidneutral	lipidneutral	signifikant stärker als bei Komparator E/c/TDF/FTC	in Kombination mit KVX Cholesterin + 17% (versus +24% im Atripla - Arm der SINGLE Studie)	LDL + 7mg/dl, HDL + 5mg/dl TG + 9mg/dl
subjektive Nebenwirkung "sehr häufig" d.h. >10% - Angaben nach Fachinfo (FI) und / oder Zulassungsstudie, Sortierung von oben nach unten nach Häufigkeit	keine	keine	Diarrhoe 17%	Diarrhoe 18%	Diarrhoe 13% (7)
			Übelkeit 15%	Übelkeit 13%	Kopfschmerz 11% (7)
			Kopfschmerz 14%	Kopfschmerz 13%	Übelkeit 10% (7)
Nebenwirkung mit Häufigkeit "häufig" (zwischen 1% und 10%) - Angaben nach Fachinfo (FI) und / oder Zulassungsstudie, Sortierung von oben nach unten nach Häufigkeit	Übelkeit 3%	Übelkeit 7%	Müdigkeit 8%	Schwindel 6%	Müdigkeit 6% (7)
	Schlafstörung 4%	Bauchschmerzen 3%	Erbrechen 7%	Schlafstörungen 5%	Kopfschmerz 5% (FI)
	Kopfschmerz 4%	Kopfschmerz 3%	Arthralgie 7%	Depression 5%	Diarrhoe 5% (FI)
	Schwindel 1%	Diarrhoe 2%	Rückenschmerzen 7%	Fatigue 5%	Übelkeit 4% (FI)
	Diarrhoe 1%	Erbrechen 2%	Schwindel 5%	Angstzustände 3%	Schlafstörung 4% (7)
	Fatigue 1%	Schwindel 2%	Schlafstörung 7%	Erbrechen	Erbrechen 4% (7)
			Hautausschlag 5%	Bähungen, abdominelle Schmerzen	Gelenkschmerz 4% (7) Depression, abnorme Träume
		Schwindel 5%		Bauchschmerz 3% (7)	
Bilirubin bis 2,5 x obere Normgrenze					3%
AST > 5 x obere Normgrenze	2%	2%	2%	3%	3%
ALT > 5 x obere Normgrenze	2%	2%	1%	3%	2%
CK > 5 x obere Normgrenze		3%	7%		

Tab 4 Anwendungshinweise und Interaktionen	Raltegravir	Raltegravir ret.	Elvitegravir/cobicistat(3)	Dolutegravir	Bictegravir (3)
lt. FI erforderliche Tests vor Beginn	keine	keine	Hepatitis B; Nierenfunktion / GFR (3) (aufgrund von TAF) Resistenzen	keine	GFR (3) (aufgrund von TAF) Resistenzen
Veränderung der Knochendichte	kein Warnhinweis	kein Warnhinweis	kein Warnhinweis	kein Warnhinweis	kein Warnhinweis
Gegenanzeigen	Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder Inhaltsstoffe	Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder Inhaltsstoffe	Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, deren Clearance stark von CYP3A abhängig ist	vorausgehende HSR auf Dolutegravir, Co-Administration mit Dofetilide (Klasse II Antiarrhythmikum; Zulassung nur in USA)	Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin und Johanniskraut (Hypericum perforatum)
Metabolisierung / Elimination	UGT1A1	UGT1A1	CYP3A4	UGT1A1, außerdem Substrat von UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp und BCRP	UGT1A1 und CYP3A4 klinisch relevante Interaktionen selten
Interaktionsprofil	unproblematisch	unproblematisch	Vorsicht geboten	Hinweise beachten	Hinweise beachten
Metformin	kein Problem	kein Problem	Cobicistat bewirkt eine reversible Hemmung von MATE1, und die Metformin-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya erhöht sein	Dolutegravir erhöht die Metformin-Konzentration. Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Dolutegravir und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels aufrecht zu halten. Metformin wird renal ausgeschieden; deshalb ist es wichtig, bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dolutegravir die Nierenfunktion zu überwachen	AUC von Metformin +39% - Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist bei gleichzeitiger Anwendung keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung sollte aufgrund des erhöhten Risikos für Laktatazidose bei diesen Patienten bei Einleitung einer gleichzeitigen Behandlung von Bictegravir mit Metformin eine engmaschige Überwachung erfolgen. Falls erforderlich, sollte eine Dosisanpassung von Metformin erwogen werden

- 1) Vergleichbarkeit eingeschränkt durch unterschiedliche Studienpopulationen und Baseline - Werte
- 2) für alle Substanzen gilt: nicht in der Stillzeit empfohlen / Stillen bei HIV-infizierten Müttern in Europa nicht empfohlen
- 3) bezieht sich auf die Fixkombination mit Tenofovir-Alafenamid und ist insofern nicht direkt mit den anderen beiden Substanzen vergleichbar
- 4) jedoch mit fettreicher Mahlzeit +24% Aufnahme
- 5) Shibani S. Mukerji MD, PhD presentation 2017 ID week
- 6) Cahn, IAS 2017 presentation
- 7) Studie 1489 Biktary vs. Triumeq Gallant et al [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32299-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32299-7)

Die Tabelle zur Differentialindikation beruht für alle drei Substanzen auf Originalinformationen aus der „Fachinformation“ (FI) der Hersteller in ihrer aktuellen Version. Darüber hinaus wurde insbesondere zur Verträglichkeit und Wirksamkeit auf Originaldaten in den publizierten Zulassung Studien zurückgegriffen.

funktionierenden Regimen systematisch auf das Bictegravir-STR umgestellt wurden. Angesichts der Tatsache, dass es sich bei Bictegravir um den INSTI mit der bislang geringsten Langzeit-Erfahrung handelt, ist diese Entwicklung der Therapielandschaft durchaus überraschend.

### FAZIT

Integraseinhibitoren sind in der Ersttherapie aus der ART nicht mehr wegzudenken. Im Sinn einer individualisierten Behandlung ist bei der Auswahl von nunmehr vier verschiedenen Substanzen „für jeden Patienten das Richtige dabei“.

Mögen die hier erarbeiteten Tabellen bei der Auswahl behilflich sein.

Prof. Dr. med. Johannes Bogner  
Sektion Klinische Infektiologie  
Klinik und Poliklinik IV  
Klinikum der Universität München  
Pettenkoferstr. 8a · 80336 München  
E-Mail:

[Johannes.Bogner@med.uni-muenchen.de](mailto:Johannes.Bogner@med.uni-muenchen.de)

- <sup>1</sup> Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(1):77-85.
- <sup>2</sup> DeJesus E, Rockstroh JK, Lennox JL, Saag MS, Lazzarin A, Zhao J, et al. Efficacy of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: week-192 overall and subgroup analyses from STARTMRK. *HIV Clin Trials.* 2012;13(4):228-32.
- <sup>3</sup> Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, Lazzarin A, Pollard RB, Ramalho Madruga JV, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(1):39-48.
- <sup>4</sup> Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359(4):339-54.
- <sup>5</sup> Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9622):796-806.
- <sup>6</sup> Eron JJ, Jr., Rockstroh JK, Reynes J, Andrade-Villanueva J, Ramalho-Madruga JV, Bekker LG, et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(12):907-15.
- <sup>7</sup> Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, Clotet B, Gatell JM, Kumar PN, et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(7):587-96.
- <sup>8</sup> Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, DeJesus E, Andrade-Villanueva J, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet.* 2010;375(9712):396-407.
- <sup>9</sup> DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;379(9835):2429-38.
- <sup>10</sup> Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet.* 2012;379(9835):2439-48.
- <sup>11</sup> Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(1):96-100.
- <sup>12</sup> Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62(5):483-6.
- <sup>13</sup> Clumeck N, Molina JM, Henry K, Gathe J, Rockstroh JK, DeJesus E, et al. A randomized, double-blind comparison of single tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013.
- <sup>14</sup> Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, DeJesus E, et al. A randomized, double-blind comparison of single tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013.
- <sup>15</sup> Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. 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.* 2015;385(9987):2606-15.
- <sup>16</sup> Gilead2013;Pageshttp://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/hiv/stribild/stribild\_pi.pdf on 11.01.2014.
- <sup>17</sup> EMA 2013;Pageshttp://www.ema.europa.eu/docs/de\_DE/document\_library/EPAR\_-\_Product\_Information/human/002574/WC500144272.pdf on 11.01.2014.
- <sup>18</sup> Elion R, Molina JM, Arribas Lopez JR, Cooper D, Maggiolo F, Wilkins E, et al. A Randomized Phase 3 Study Comparing Once-Daily Elvitegravir to Twice-Daily Raltegravir in Treatment-Experienced Subjects with HIV-1 Infection: 96-Week Results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013.
- <sup>19</sup> Elion R, Molina JM, Ramon Arribas Lopez J, Cooper D, Maggiolo F, Wilkins E, et al. A randomized phase 3 study comparing once-daily elvitegravir with twice-daily raltegravir in treatment-experienced subjects with HIV-1 infection: 96-week results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(4):494-7.
- <sup>20</sup> Walsmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013;369(19):1807-18.
- <sup>21</sup> Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet.* 2013;381(9868):735-43.
- <sup>22</sup> Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(11):927-35.
- <sup>23</sup> Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldjakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet.* 2013;382(9893):700-8.
- <sup>24</sup> Eron JJ, Clotet B, Durant J, Kattama C, Kumar P, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis.* 2013;207(5):740-8.
- <sup>25</sup> Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamzer D, Tebas P, et al. 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.* 2017;390(10107):2063-72.
- <sup>26</sup> Gallant JE, Thompson M, DeJesus E, Voskuhl GW, Wei X, Zhang H, et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Bictegravir as 10-Day Monotherapy in HIV-1-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;75(1):61-6.
- <sup>27</sup> Wohl D, Clarke A, Maggiolo F, Garner W, Laouri M, Martin H, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir, and Lamivudine. *Patient.* 2018;11(5):561-73.

### Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Johannes Bogner, München  
Dr. Stefan Esser, Essen  
Prof. Gerd Fätkenheuer, Köln  
Dr. Heribert Knechten, Aachen  
PD Dr. Christian Hoffmann, Hamburg  
Ulrich Marcus, Berlin  
Prof. Jürgen Rockstroh, Bonn  
Prof. Bernd Salzberger, Regensburg  
Dr. Hauke Walter, Berlin

### Chefredaktion

Dr. Ramona Pauli  
Berg-Isel-Str. 14a · 81547 München  
[redaktion@hivandmore.de](mailto:redaktion@hivandmore.de)

### Redaktion

Andrea Warpakowski, Itzstedt  
Daniel Pauli, Erlangen

### Grafische Gestaltung

Renate Ziegler, Prien

### Internet

[www.hivandmore.de](http://www.hivandmore.de)

### Anzeigenverwaltung

Tel.: 0 89 - 64 91 92 20

### Druck

awi-printmedien, München

### Erscheinungsweise

viermal jährlich

### Bezugsbedingungen

Einzelpreis: 20,- € zzgl. Versandkosten  
Jahresabonnement: 70,- €  
inkl. MwSt. und Versandkosten  
Abonnements müssen drei Monate vor  
Jahresende gekündigt werden.

### Bankverbindung

andmore-Media GmbH  
VR Bank München Land  
IBAN DE63 7016 6486 0000 246484  
BIC GENODEF 10HC

### Copyright

ISSN: 1862-3034

Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikationsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Wiedergabe, auch auszugsweise, nur nach Genehmigung durch den Verlag und mit Angabe der Quelle.

### Herausgeber

Dr. med. Ramona Pauli, München

### Hinweis

Die Textinhalte geben die Autorenmeinung wieder und stimmen nicht zwangsläufig mit der Meinung des Herausgebers bzw. des wissenschaftlichen Beirates überein. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren. Für die Richtigkeit der wissenschaftlichen Beiträge sind die Autoren verantwortlich. Der Leser wird darauf hingewiesen, Handlungsweisungen und Dosisrichtlinien kritisch zu überprüfen, der Herausgeber übernimmt keine Verantwortung.