

JOHANNES BOGNER, MÜNCHEN

# Integraseinhibitoren im Vergleich

Wie bei jedem anderen Medikament darf man auch bei den Integraseinhibitoren nicht von einer Substanz auf die anderen Vertreter der Klasse schließen. Nicht jeder Integrasehemmer ist gleichermaßen gut verträglich, wirksam und frei von Interaktionen.

Antivirale Dreifachkombinationen setzen sich im Prinzip zusammen aus einem Nukleosid/-tid-Backbone und einer Hauptsubstanz. Früher handelte es sich bei der Hauptsubstanz um einen geboosteren Proteaseinhibitor oder ein Nichtnukleosid. Seit der Zulassung von Raltegravir als erstem Integraseinhibitor (INI) im Jahr 2007 hat sich zunehmend die Kombination INI+2RTI als Therapiestandard etabliert. Im Rahmen der klinischen Prüfung wurde zunächst die Anwendung für späte Therapielinien und dann auch der Einsatz in der ersten Therapie untersucht. Bei den neueren Inte-

graseinhibitoren stand dagegen die Ersttherapie im Mittelpunkt des Interesse. Grundsätzlich ist der Einsatz von Integraseinhibitoren in allen Therapielinien sinnvoll.

Im folgenden Beitrag geht es angesichts der neu zugelassenen Substanzen Elvitegravir und Dolutegravir um den Vergleich der Eigenschaften der drei Integraseinhibitoren im Sinn einer Gegenüberstellung. Die Tabelle zur Differenzialindikation beruht für alle drei Substanzen auf den Originalinformationen der „Full Prescribing Information“ der aktuellen amerikanischen Version. Diese Quelle(n)

wurden ausgewählt, da nicht für alle drei Substanzen zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung die (weniger umfangreiche) deutsche Fachinformation zur Verfügung stand.<sup>1-3</sup>

## GRUPPENEIGENSCHAFTEN

In vielen Bereichen der Medizin werden Substanzen eingesetzt, die zwar einer Wirkstoffklasse angehören, aber unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften oder Nebenwirkungsprofile aufweisen. Auch im Bereich der ART kennen wir bei gleichem Wirkmechanismus unterschiedliche Nebenwirkungen bei-

Tab. a)	Raltegravir	Elvitegravir/Cobicistat	Dolutegravir
Tablettenzahl (ggf. bei Kombination)	2+1	1	1 + 1 oder 2 + 1
Standard – Dosierung für Erwachsene <sup>1</sup>	2x 400 mg	150 mg / 150 mg	50 mg (ART naiv), 2 x 50 mg (mit UGT1A/CYP3A Induktoren oder limitierten INI-Resistenzen)
Einnahme nüchtern vs. Mahlzeit	unabhängig	„sollte während oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden“	unabhängig
Halbwertszeit	9 Stunden	12,9 Stunden <sup>2</sup>	14
ZNS Gängigkeit („overall“ CPE-score)	relativ gut 5,8% Score =3	Keine Angabe	Keine Angabe
Virologischer Erfolg in Zulassungsstudie Woche 96 <sup>3</sup>	81%	84%	88% (48 Wo Daten)
Resistenzmutationen (häufige Positionen; weitere möglich, hier nicht aufgeführt)	L74, E92, Y143, Q148, N155	T66, L74, E92, Q148, N155	E92, G118, S153, G193, R263
Schwangerschaft <sup>4</sup>	Kategorie C	Kategorie B	Kategorie B
Kinderzulassung	Ja ab 2 Jahre	Nein	Ab 12 Jahre (falls >40 kg)
Geriatrische Anwendung	Keine Studien zu Patienten über 65 Jahre jedoch: „zeigt die bisherige klinische Erfahrung keinen Unterschied der Wirkungsweise zwischen älteren und jüngeren Personen“	Keine Daten und Erfahrungen bei Patienten >65 Jahre	Keine Daten und Erfahrungen bei Patienten >65 Jahre
Leber	Der Effekt einer schweren Beeinträchtigung der Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von RGV wurde nicht untersucht	Nicht empfohlen bei erheblicher Einschränkung der Leberfunktion (Child C)	Nicht empfohlen bei erheblicher Einschränkung der Leberfunktion (Child C)
Nierenfunktion	Keine Einschränkung	Zulassung nur bei Patienten mit GFR >70; Absetzen wenn GFR unter 50 fällt	Erniedrigung von Dolutegravir – Spiegeln bei Niereninsuffizienz, bei therapieerfahrenen Patienten wird vor möglichem Therapieversagen hierdurch gewarnt <sup>5</sup>

<sup>1</sup>für RGV: Dosis bei Kindern nach Gewicht laut Tabelle in der Fachinformation <sup>2</sup>bezogen auf Elvitegravir-Komponente in Stribild; seit 2/2014 ist Elvitegravir auch als Monosubstanz erhältlich; <sup>3</sup>Vergleichbarkeit eingeschränkt durch unterschiedliche Studienpopulationen und Baseline-Werte; <sup>4</sup>für alle Substanzen gilt: nicht in der Stillzeit empfohlen /Stillen bei HIV-infizierten Müttern in Europa nicht empfohlen <sup>5</sup>Originaltext: „Vorsicht ist geboten bei INI-Vorbehandelten Patienten mit bestimmten INI Resistenzen oder Verdacht auf Resistenzen mit schwerem Nierenversagen weil die Reduktion von Dolutegravirspiegeln in einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit resultieren kann“

spielsweise von Proteaseinhibitoren oder Nichtnukleosiden. Dennoch wird immer wieder von einer Substanz auf die andere, vielleicht neuere geschlossen. Es stellt sich somit die Frage, inwiefern Eigenschaften des schon länger im Einsatz befindlichen Raltegravir pauschal auf die anderen beiden neueren Substanzen aus der Gruppe der Integraseinhibitoren übertragen werden können. Ein Blick auf die Tabelle (Tab. 1) und die zugrunde-liegenden Si-

cherheitsinformationen zeigt, dass dies auf keinen Fall statthaft ist.

Am ehesten kann von einer Gruppeneigenschaft der INI gesprochen werden, wenn es um die virologische Wirkcharakteristik geht: In den Studien an therapienaiven Patienten hat sich bei allen drei INI-Vertretern im Vergleich zu NNRTI und PI-basierten Regimes eine raschere Senkung der Viruslast gezeigt. Auf der Seite der Verträglichkeit zeigen sich da-

gegen Unterschiede, so dass im Hinblick auf die Verträglichkeit nicht unbedingt von einer „Gruppeneigenschaft“ gesprochen werden kann.

**RALTEGRAVIR**

Raltegravir ist seit 2007 zugelassen und wird in der klinischen Praxis in allen Therapielinien eingesetzt. In der Erstlinientherapie ist die Kombination von guter subjektiver Verträglichkeit und rascher

Tab. b	Raltegravir	Elvitegravir/Cobicistat	Dolutegravir
Veränderung der Knochendichte	Kein Warnhinweis	Warnhinweis <sup>6</sup>	Kein Warnhinweis
Lipidveränderungen	lipidneutral	LDL - Erhöhung im Mittel um 12%	in Kombination mit KVX Cholesterin + 17 mg/dl (versus +24 mg/dl im Atripla-Arm der SINGLE Studie); in der SPRING-Studie (+TVD) ähnlich lipidneutral wie RAL
Kontraindikationen lt. Full Prescribing Information (USA)	Keine	Kombination mit Medikamenten, bei welchen CYP 3A4 oder CYP 2D6 – Blockade Überdosierung verursachen kann; Kombination mit CYP 3A4 Induktoren Vor Kombination mit höheren Dosen von NSAR wird gewarnt	Co-Administration mit Dofetilide (Klasse II Antiarrhythmikum; Zulassung nur in USA)
Interaktionen	Bei Co-Medikation mit Rifampicin Dosis von RGV auf 2x 800 mg erhöhen, Kombination mit starken Induktoren der UGT1A1 können RGV-Plasmaspiegel senken; Erhöhung der RGV Spiegel durch PPI ohne erforderliche Dosisanpassung	Warnung vor Interaktion mit Substanzen, die tubulär sezerniert werden; mögliche Spiegelsteigerung für beispielsweise Acyclovir, Cidofovir, Ganciclovir, Valacyclovir, Valganciclovir, Aminoglycoside; Verweis auf Liste von Medikamenten mit Interaktionsmöglichkeit aus vielen Indikationsgebieten	Bei Co-Medikation mit Induktoren von UGT1A oder CYP3A kann es zu erniedrigten Dolutegravir - Spiegel kommen, 2 Stunden vor oder 6 Stunden nach Einnahme von kationenhaltigen Antazida, Calciumsubstitution oder gepufferten Begleitmedikationen anzuwenden; Spiegelerniedrigung durch Co-Administration von Etravirin, Efavirenz, Nevirapin, FPV/r, TPV/r, Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut; Metformin: ggf Dosisreduktion von Metformin erforderlich wegen Hemmung des tubulären OCT2 Transporters

<sup>6</sup>bezieht sich auf die Fixkombination mit Truvada und ist insofern nicht direkt mit den anderen beiden Substanzen vergleichbar

Tab. c	Raltegravir	Elvitegravir/Cobicistat	Dolutegravir
lt FI erforderliche Tests vor Beginn	Keine	Hepatitis B; Nierefunktion / GFR <sup>6</sup>	Keine
Warnhinweise 1	Stevens-Johnson-Syndrom, Hypersensitivitätsreaktion, Toxische epidermale Nekrolyse	„Consider monitoring BMD in patients with a history of pathologic fracture or other risk factors of osteoporosis or bone loss“ <sup>6</sup>	Hypersensitivitätsreaktion inklusive Organdysfunktion
Warnhinweis 2	Hinweis bei Phenylketonurie: Kautabletten für Kinder enthalten Phenylalanin	Warnung vor Laktatazidose und vor schwerer Leberdysfunktion/Steatose; proximale tubuläre Dysfunktion <sup>6</sup>	Lipodystrophie (Kombinationstherapie)
Nebenwirkung mit Häufigkeit zwischen 2% und 10%	Übelkeit 3% Müdigkeit 2% Schwindel 2% Schlafstörung 4%	Kopfschmerz 7% Müdigkeit 4% Schwindel 3% Schlafstörung 3% Abnorme Träume 9%	Kopfschmerz 2%  Schlafstörung 3%
Bilirubin bis 2,5x ULN <sup>7</sup>	5%		2%
AST bis 5x ULN	8%	2%	3%
ALT bis 5x ULN	11%		2%
CK bis 10x ULN	2%	7%	
Subjektive Nebenwirkung „häufig“ d.h. >10%	Keine	Übelkeit 12% Diarrhoe 16%	Keine
Zulassung USA	2007	2012	2013
Stand der Information PI	Oktober 2013	Oktober 2013	August 2013

<sup>6</sup>bezieht sich auf die Fixkombination mit Truvada und ist insofern nicht direkt mit den anderen beiden Substanzen vergleichbar <sup>7</sup>ULN = obere Normgrenze

Tab. 1 a) b) c) Farbcodierung ■ günstige Eigenschaft ■ Einschränkung ■ ungünstige Eigenschaft

effektiver virologischer Wirkung charakteristisch.<sup>4-8</sup> Von einem Kollegen wurde die Substanzkombination RAL+TDF/FTC als „Mercedes unter den Erstlinientherapien“ bezeichnet, was die Assoziationen auslöst:

Sicherheit und Geschwindigkeit in der Wirkung, gute und komfortable Verträglichkeit und langdauernde Adhärenz.

Für Raltegravir gibt es neben den Studien für die Anfangstherapie für zahlreiche Therapieerfahrungen und Studien über mehrere Jahre.<sup>7,10,11</sup>

Die 12-stündige Einnahme kann für manche Patienten ein Problem darstellen und zu Adhärenzdefiziten führen. Dies hängt stark von der individuellen Disposition des Patienten ab. Die einmal tägliche Anwendung hat in der Studie „QD-MRK“ im Vergleich mit der 12-stündigen Anwendung signifikant schlechter abgeschnitten.<sup>9</sup> Auf eine QD-Zulassung wurde daher verzichtet.

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 Kinder ab 2 Jahren zugelassen.

### ELVITEGRAVIR IM STR

Elvitegravir (EVG) ist der einzige aktuell in einem „single tablet regimen“ (STR) verfügbare INI. Die Möglichkeit der einmal täglichen Einnahme bei guter virologischer Wirksamkeit auch bei höherer Viruslast wird von vielen als Vorteil angesehen.<sup>12-17</sup>

Studien zu Elvitegravir im STR wurden in erster Linie bei therapie-naiven Patienten durchgeführt.<sup>1</sup> Die Zulassung erfolgte als in den USA ausdrücklich für therapie-naive Patienten. In der EMA-Zulassung ist ebenfalls die Anwendung für nicht vorbehandelte Patienten ausgewiesen, allerdings mit dem Zusatz „oder bei Patienten, deren HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/c/TDF/FCT assoziiert sind“.<sup>18</sup> An therapieerfahrenen Patienten wurde in der Studie 145 ein Vergleich mit RAL angestellt, der für die Fixdosiskombination bis Woche 96 eine Nichtunterlegenheit von EVG gegenüber RAL zeigt.<sup>19,20</sup>

Pharmakologisch ist das Charakteristikum von Elvitegravir, dass eine Boostierung der Substanz erforderlich ist, um sichere therapeutische Spiegel zu erreichen. Die Nachteile, die sich aus dem Interaktionspotential durch die CYP-3A4 Blockade ergeben, sind mit denen beim geboosterten PI vergleichbar. Zudem führt der mit Elvitegravir zur Anwendung kommende Booster Cobicistat zu einer Hemmung tubulärer Transportsysteme in der Niere, was den Serumkreatinin-Wert erhöht. Aus diesem Grund muss die Nierenfunktion vor und während des Einsatzes von Elvitegravir in der Fixkombination EVG/c/TDF/FCT kontrolliert werden. Bei Patienten mit einer GFR von <70 ml/min vor Therapiebeginn sollte die Kombination nicht eingesetzt werden.

Nach Fertigstellung des Artikels erfolgte die Zulassung von Elvitegravir als Einzelsubstanz.

### ELVITEGRAVIR ALS EINZELSUBSTANZ

Elvitegravir ist auch als Einzelsubstanz in den Dosierungen 150 und 85 mg zugelassen. Der Integrasehemmer muss als

Einzelsubstanz mit einem Ritonavir-geboosterten Proteasehemmer kombiniert werden und die Dosis richtet sich nach dem begleitenden Proteasehemmer. Im Vergleich zu den anderen Integrasehemmern und Elvitegravir im STR ist die Datenlage zur Wirksamkeit von Elvitegravir als Einzelsubstanz ausgesprochen dünn. Untersucht wurde Elvitegravir in Kombination mit einem voll wirksamen geboosterten Proteaseinhibitor in einer Studie an vorbehandelten Patienten gegen Raltegravir. Bei männlichen Patienten war Elvitegravir Raltegravir nicht unterlegen. Bei Frauen (kleine Patientenzahl) schnitt Elvitegravir schlechter ab. Studien zu Ritonavir-geboostertem Elvitegravir in Kombination mit einem NRTI-Backbone gibt es nicht.

### DOLUTEGRAVIR

Dolutegravir (DTG) wurde bei therapie-naiven Patienten sowohl mit TDF/FTC als auch mit ABC/3TC als Backbone untersucht.<sup>21-23</sup> An Therapie-naiven wurden die Studien SINGLE (DTG+ABC/3TC versus EFV/TDF/FTC), SPRING-2 (DTG+2 NRTI versus EFV/TDF/FTC) und FLAMINGO (DTG+2NRTI versus DRV/r + 2NRTI). „Ein Flamingo ist im Frühling alleine“ – so kann man sich die Akronyme merken.

An therapieerfahrenen Patienten wurde Dolutegravir in den Studien SAILING und VIKING-3 geprüft. In SAILING wurden INI-naive Patienten in einen RAL-Arm und einen DTG-Arm randomisiert.<sup>24,25</sup> Nach 48 Wochen zeigte sich bei ähnlicher Verträglichkeit ein leichter Wirkungsvorteil für DTG. In der VIKING-3-Studie wurde DTG zusammen mit einem optimierten Background nach einer Vortherapie mit RAL oder EVG eingesetzt. Bei Patienten mit einer begrenzten Anzahl bestimmter INI-Resistenzmutationen wirkte Dolutegravir auch noch, wenn die anderen beiden INI

bereits durch eine Resistenzmutation wirkungslos waren. Eine Art Sequenztherapie im Sinne von zuerst RAL oder EVG und „Aufbewahren“ von Dolutegravir für den Fall einer INI-Resistenzentwicklung lässt sich daraus nicht ableiten.<sup>26</sup> Bei Patienten mit einer INI-Resistenz an Position 148 und zwei weiteren Mutationen an einer der Positionen L74, E138, G140, Y143, E157, G163 oder G193 war das virologische Ansprechen schlecht (Full Prescribing Information, Warnhinweis). Vor dem Einsatz von Dolutegravir bei Patienten mit INI-Versagen ist daher ein Resistenztest empfehlenswert.

Im Gegensatz zu Elvitegravir ist eine pharmakologische Boosterung bei Dolutegravir nicht erforderlich. Dennoch sind einige Interaktionen möglich, die eine direkte Vergleichbarkeit mit dem durchwegs gut kombinierbaren Raltegravir nicht zulassen (Ausnahme: Komedikation Rifampicin: hier ist auch bei RAL eine Dosissteigerung erforderlich). Ähnlich wie bei Elvitegravir/Cobicistat kommt es unter Dolutegravir zu einer leichten Erhöhung des Serumkreatinin-Wertes durch eine Hemmung tubulärer Sekretion.

**FAZIT**

Integraseinhibitoren in der Ersttherapie sind nicht mehr wegzudenken. Im Sinn einer individuellen Therapieentscheidung ist bei der Auswahl von nunmehr drei verschiedenen Varianten „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  
Pettenkoferstraße 8a, 80336 München  
Johannes.Bogner@med.uni-muenchen.de*

*Vortragshonorare von MSD, Gilead und Viiv,  
Advisory Board MSD*

- 1 Gilead. Stribild: Full prescribing information. 2013.
- 2 Merck. Isentress: Full prescribing information. 2013.
- 3 Viiv\_Healthcare. Tivicay: Full prescribing information. 2013.
- 4 Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanzpanah 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.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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(9692):796-806.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, et al. A randomized double-blind comparison of co-formulated 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.
- 15 Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. A randomized, double-blind comparison of co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 EMA. Stribild. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2013.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 Walmsley 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.
- 22 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.
- 23 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.
- 24 Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov 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.
- 25 Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama 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.
- 26 Vavro C, Hasan S, Madsen H, Horton J, DeAnda F, Martin-Carpenter L, et al. Prevalent polymorphisms in wild-type HIV-1 integrase are unlikely to engender drug resistance to dolutegravir (S/GSK1349572). *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(3):1379-84.