

## Biktarvy®

(Bictegravir/Emtricitabin/  
Tenofovirafenamid)

## Experten Statement

**Autoren:** Ass.-Prof. Dr. Armin Rieger, Dr. Piotr Cichon, OA Dr. Maria Geit, OA Dr. Bernhard Haas, Dr. Judith Hutterer, Dr. Gerold Lang, Dr. Peter Matzneller, OA Dr. Michael Meilinger, Dr. Horst Schalk, Univ.-Prof. Dr. Heribert Stoiber, Dr. Ninon Taylor.



Assoz.-Prof.  
**Dr. Armin Rieger**

Klin. Abt. für Immundefekt- und Inf. Hauterkrankungen, Univ.-Klinik für Dermatologie, MedUni Wien



**Dr. Piotr Cichon**

2. Interne Lungenabteilung, SMZ Baumgartner Höhe, Wien



OA  
**Dr. Maria Geit**

Klinik für Dermatologie und Venerologie, Kepler Universitätsklinikum, Linz



OA  
**Dr. Bernhard Haas**

Abteilung für Innere Medizin I, LKH Graz West



**Dr. Judith Hutterer**

Ärztin für Allgemeinmedizin, Wien

Die HIV-Infektion ist heute eine chronische Erkrankung geworden, die eine lebenslange medikamentöse Therapie erfordert. Um eine langfristige Adhärenz zu erleichtern, die auch eine dauerhafte Virussuppression unterstützt, ist eine möglichst einfache Therapie (eine Tablette einmal täglich) erforderlich.

Biktarvy® ist eine antiretrovirale Dreifachkombination zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus-1 (HIV-1). Die Kombination besteht aus dem neuen, ungeboosterten Integrasehemmer Bictegravir (B, 50mg) und den beiden nukleosidischen/nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTI) Emtricitabin und Tenofovirafenamid (F/TAF, 200mg/25mg). F/TAF ist bereits als Fixed-Dose-Kombination unter dem Namen Descovy® im Handel.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>3TC</b>	Lamivudin
<b>ABC</b>	Abacavir
<b>ATV</b>	Atazanavir
<b>B</b>	Bictegravir
<b>DRV</b>	Darunavir
<b>DTG</b>	Dolutegravir
<b>F(TC)</b>	Emtricitabin
<b>NRTI</b>	Nukleosidischer/nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
<b>OCT-2</b>	Organischer Kationen-Transporter 2
<b>PXR</b>	Pregnan-X-Rezeptor
<b>SBR</b>	Baseline-Regime
<b>TAF</b>	Tenofovirafenamid
<b>TDF</b>	Tenofovirdisoproxil (fumarat)

## 1. Pharmakologische Aspekte

### 1.1 Adhärenz

Der günstige Einfluss einer hohen Medikamentenadhärenz auf den Erfolg der Therapie und das Überleben ist in vielen Bereichen der Medizin hinreichend nachgewiesen (z.B. in der Herzinsuffizienztherapie) [1]. Bei einer chronischen Erkrankung wie der HIV-Infektion ist eine dauerhafte Adhärenz enorm wichtig. Eine Studie aus dem HIV-Bereich zeigte, dass Regime, die mit einer Tablette pro Tag auskommen, eine signifikant höhere Adhärenz und signifikant niedrigere Hospitalisierungsraten erreichen als Zwei- oder Drei-Tabletten-Regime. Mit Single-Tablet-Regimen (STR) wurde zudem signifikant häufiger die therapeutisch wichtige Adhärenzschwelle von 95% erreicht [2]. Auch die Tablettengröße und die Einfachheit der Therapie insgesamt sind wichtige Adhärenzfaktoren.

### 1.2 Pharmakodynamik

Die Dreifachkombination Biktarvy® (B/F/TAF) greift an zwei Stellen in den HIV-Replikationszyklus ein. Die beiden NRTIs verhindern die reverse Transkription der Virus-RNA in eine entsprechende DNA. Der Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI) blockiert den Einbau der proviralen DNA in das Erbgut der Wirtszelle.

Der Vergleich der verschiedenen INSTI zeigt: Raltegravir wurde bisher zweimal täglich verabreicht, neuerdings ist mit einer höheren Dosierung eine einmal tägliche Gabe ebenfalls möglich. Elvitegravir (E) wird gemeinsam mit Cobicistat (C), einem pharmakologischen Enhancer, gegeben. Dolutegravir (DTG) wird einmal täglich und ohne Enhancer gegeben. Bei Patienten mit INSTI-Resistenzen muss es jedoch zweimal täglich verabreicht werden, da es bei bestimmten Mutationen eine reduzierte Aktivität zeigt.

Im Vergleich zu Raltegravir und Elvitegravir zeigen Dolutegravir und auch Bictegravir Wirksamkeit über ein breites Spektrum möglicher INSTI-Resistenzmutationen [3]. Bictegravir zeigt in vitro eine stärkere Bindung an die HIV-1-Integrase als Dolutegravir und somit ein verbessertes Resistenzprofil. Außerdem weist Bictegravir ein geringeres Wechselwirkungspotenzial als Dolutegravir auf.

**Tab. 1: Pharmakokinetische Wechselwirkungen von Biktarvy®**

Medikament	Effekt auf Medikament AUC	Effekt auf Biktarvy AUC	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Biktarvy
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )		Mögliche ↓ BIC und ↓ TAF (nicht untersucht)	Kontraindiziert
Rifampicin	-	BIC ↓ 75%	Kontraindiziert
Rifabutin	-	BIC ↓ 38% Mögliche ↓ TAF	Nicht empfohlen
Rifapentin		Mögliche ↓ BIC und ↓ TAF (nicht untersucht)	Nicht empfohlen
Atazanavir, Atazanavir/Cobicistat	-	BIC ↑ 315% (Atazanavir) BIC ↑ 306% (Atazanavir/Cobicistat)	Nicht empfohlen
Boceprevir		Mögliche Auswirkungen auf intrazelluläre Aktivierung von TAF (nicht untersucht).	Nicht empfohlen
Ledipasvir/Sofosbuvir	↔ / ↔	BIC ↔ / TAF ↔ / FTC ↔	Dosisanpassung nicht erforderlich
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	↔ / ↔ / ↔	BIC ↔ / TAF ↔ 57% / FTC ↔	Dosisanpassung nicht erforderlich
Voriconazol	-	BIC ↑ 61 %	Dosisanpassung nicht erforderlich
Itraconazol, Posaconazol		Mögliche ↑ BIC (nicht untersucht)	Dosisanpassung nicht erforderlich
Azithromycin, Clarithromycin		Mögliche ↑ BIC (nicht untersucht)	Aufgrund der potenziellen Auswirkungen dieser Wirkstoffe auf Bictegravir ist Vorsicht geboten.
Carbamazepin		Mögliche ↓ BIC (nicht untersucht) / TAF ↓ 54%	Nicht empfohlen
Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin		Mögliche ↓ BIC und ↓ TAF	Nicht empfohlen
Magnesium-/Aluminium-haltige säurebindende Suspension	-	2h vorher, nüchtern: BIC ↓ 52% 2h später, nüchtern: BIC ↔ Simultane Gabe, nüchtern: BIC ↓ 79% Simultane Gabe mit Nahrung: BIC ↓ 47%	Ohne Nahrung: Biktarvy mind. 2h vorher anwenden Mit Nahrung: Biktarvy mind. 2h nachher anwenden
Eisenfumarat	-	Simultane Gabe, nüchtern: BIC ↓ 63% Simultane Gabe mit Nahrung: BIC ↔	Ohne Nahrung: Biktarvy mind. 2h vorher anwenden Mit Nahrung: Biktarvy kann gleichzeitig angewendet werden
Calciumcarbonat	-	Simultane Gabe, nüchtern: BIC ↓ 33% Simultane Gabe mit Nahrung: BIC ↔	Anwendung unabhängig von der Nahrungsaufnahme.
Sucralfat		Nicht untersucht. Mögliche ↓ BIC	Nicht empfohlen
Sertralin	↔	TAF ↔	Dosisanpassung nicht erforderlich
Ciclosporin		Nicht untersucht. Mögliche ↑ BIC und ↑ TAF	Nicht empfohlen*
Methadon		Nicht untersucht	Vorsicht ist geboten**
Metformin	↑ 39 %	-	Dosisanpassung bei normaler Nierenfunktion nicht erforderlich. ***
Norelgestromin, Norgestrel, Ethinylestradiol	↔ ↔ ↔	-	Dosisanpassung nicht erforderlich
Midazolam	↔	-	Dosisanpassung nicht erforderlich

\* Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin (intravenöse oder orale Anwendung) wird nicht empfohlen. Falls die Kombination erforderlich ist, wird eine klinische und biologische Überwachung, insbesondere der Nierenfunktion, empfohlen.

\*\* Hemmung von CYP1A2, 2B6, 2D6 durch einen Metaboliten von Bictegravir kann nicht ausgeschlossen werden).

\*\*\* 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.

Quelle: Biktarvy® Fachinformation, Stand Juli 2018



**Dr. Gerold Lang**

Klin. Abt. für Immundefekt.  
und Inf. Hauterkrankungen,  
Univ.-Klinik für Dermatolo-  
gie, MedUni Wien



**Dr. Peter Matzner**

Univ.-Klinik für Klinische  
Pharmakologie,  
MedUni Wien



OA  
**Dr. Michael Meilinger**

2. Interne Lungenabteilung,  
SMZ Baumgartner Höhe,  
Wien



**Dr. Horst Schalk**

Arzt für Allgemeinmedizin,  
Wien



Univ.-Prof.  
**Dr. Heribert Stoiber**

Sektion für Virologie,  
Department für Hygiene,  
Mikrobiologie, Sozial-  
medizin, MedUni  
Innsbruck

### 1.3 Pharmakokinetik

Die Halbwertszeit von Bictegravir liegt bei ca. 18 Stunden. Die Dreierkombination B/F/TAF kann daher einmal täglich ohne pharmakokinetischen Enhancer verabreicht werden [4]. Die Pharmakokinetik ist linear, ein Wirkspiegelplateau entsteht auch bei höherer Dosierung nicht [4].

Bictegravir enthält eine einzigartige bicyclische Ringstruktur und eine veränderte fluorierte Benzyl-Gruppe, welche zu einer verminderten Aktivierung von PXR und somit im Vergleich zu den übrigen INSTI zu einem geringeren Risiko für Wechselwirkungen führt [3, 5]. Weiters begünstigen die phy-

sikalisch-chemischen Eigenschaften von Bictegravir eine vergleichsweise hohe Plasmaproteinbindung sowie eine höhere Löslichkeit und damit eine verbesserte orale Aufnahme [3, 5].

Bictegravir wird auf zwei Wegen hepatisch metabolisiert: einerseits über Glukuronidierung (UGT1A1), andererseits über das Cytochrom-P450-System (CYP3A4). Allerdings ist Bictegravir weder ein Induktor noch ein Inhibitor dieser beiden Enzyme, und deshalb führt dieser duale Abbauweg auch nicht zu einer erhöhten Wechselwirkungsrate. Im Gegenteil, der duale Metabolismus ist von Vorteil, da im Fall der Hemmung eines der beiden Wege der andere immer

**Abb. 1: Biktarvy®-Zulassungsstudien**

<b>Studie 1489</b>	<b>Nicht vorbehandelte Erwachsene</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● HIV-RNA-Kopien <math>\geq 500</math>/ml</li> <li>● eGFR<sub>CG</sub> <math>\geq 50</math>ml/min</li> <li>● HLA-B*5701-negativ</li> <li>● <b>Aktive Hepatitis B ausgeschlossen</b></li> </ul>	1:1	n=314	<b>B/F/TAF 1x tägl.</b>
			n=315	<b>ABC/3TC/DTG Placebo 1x tägl.</b>
<b>Studie 1490</b>	<b>Nicht vorbehandelte Erwachsene</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● HIV-RNA-Kopien <math>\geq 500</math>/ml</li> <li>● eGFR<sub>CG</sub> <math>\geq 30</math>ml/min</li> <li>● <b>Aktive Hepatitis B erlaubt</b></li> </ul>	1:1	n=320	<b>B/F/TAF 1x tägl.</b>
			n=325	<b>DTG + F/TAF Placebo 1x tägl.</b>
<b>Studie 1844</b>	<b>Erwachsene mit HIV-Suppression unter ABC/3TC/DTG</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● HIV-RNA-Kopien <math>&lt; 50</math>/ml</li> <li>● eGFR<sub>CG</sub> <math>\geq 50</math>ml/min</li> <li>● <b>Aktive Hepatitis B ausgeschlossen</b></li> </ul>	1:1	n=282	<b>Switch zu B/F/TAF 1x tägl.</b>
			n=281	<b>Continue ABC/3TC/DTG 1x tägl.</b>
<b>Studie 1878</b>	<b>Erwachsene mit HIV-Suppression unter geboostertem DRV oder ATV + 2 NRTIs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● HIV-RNA-Kopien <math>&lt; 50</math>/ml</li> <li>● eGFR<sub>CG</sub> <math>\geq 50</math>ml/min</li> <li>● <b>Aktive Hepatitis B erlaubt, falls unter F/TDF supprimiert</b></li> </ul>	1:1	n=290	<b>Switch zu B/F/TAF 1x tägl.</b>
			n=287	<b>SBR</b>

Abkürzungsverzeichnis siehe Tabelle auf Seite 2



**Dr. Ninon Taylor**  
 Univ.-Klinik für Dermatologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg

noch für den Abbau von Bictegravir zur Verfügung steht. Biktarvy® kann bis einschließlich einer mittelschweren Leberschädigung (Child-Pugh-Klasse B) verabreicht werden [4]. Bictegravir hat keinen Effekt auf die tatsächliche und wenig Effekt auf die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR). Bictegravir steigert die Metformin-AUC („Area Under the Curve“) um 39%, was jedoch nicht klinisch relevant ist (im Vergleich zur Steigerung der Metformin-Konzentration um fast 80% unter Dolutegravir). Tabelle 1 zeigt einige wichtige pharmakokinetische Wechselwirkungen von Bictegravir.

Während Bictegravir selbst den Spiegel anderer Medikamente also kaum beeinflusst, wird sein eigener Plasmaspiegel durch einige wenige Substanzen wie Voriconazol oder Rifabutin, durch Enzymhemmung oder -induktion, verändert. Keine relevanten Wechselwirkungen gibt es mit oralen Kontrazeptiva und mit Sofosbuvir/Ledipasvir, die gegen Hepatitis C wirken. Die Tatsache, dass Biktarvy® eine geringere Tablettengröße

aufweist als andere Dreifachkombinationen, die einen INSTI enthalten, kann für manche Patienten, die Probleme mit dem Schlucken haben, von Vorteil sein.

## 2. Klinische Daten

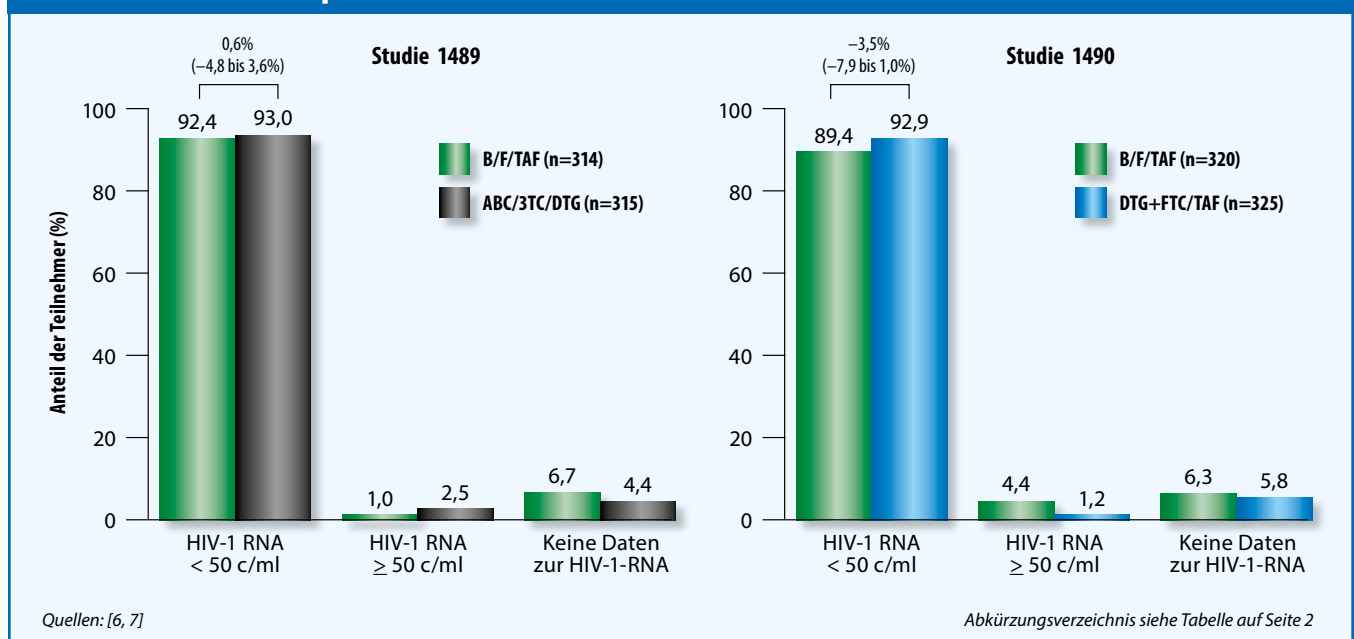
### 2.1 Zulassungsstudien

Die folgenden vier Studien bilden die Grundlage des Biktarvy®-Studienprogramms: 1489 [6] und 1490 [7], die bei therapienaiven Patienten durchgeführt wurden, und 1844 [8] und 1878 [9], an denen bereits vorbehandelte, virologisch supprimierte Patienten teilnahmen (Abb. 1).

**Studie 1489** [6]: An dieser randomisierten Doppelblindstudie nahmen nicht vorbehandelte HIV-positive Patienten teil. Eine Gruppe erhielt Biktarvy® (n=314) einmal täglich, die andere Gruppe die Kombination aus Abacavir/Lamivudin/Dolutedegravir (ABC/3TC/DTG).

Abbildung 1 fasst die Studiendesigns und Einschlusskriterien zusammen. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach der Cockcroft-Gault-Formel (eGFR<sub>CG</sub>) musste bei ≥50ml/min liegen (Lamivudin sollte bei einer Kreatinin-Clearance <50ml/min nicht verwendet werden [10]). Weiters mussten die Patienten HLA-B\*57:01-negativ sein, um Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir zu vermeiden. Da Lamivudin nur als schwach wirksam gegen Hepatitis B angesehen wird,

**Abb. 2: Primärer Endpunkt Studien 1489/1490**





mussten die Patienten auch HBV-negativ sein. Die Patienten mussten einen HIV-Stamm mit genotypischer Sensitivität gegenüber Emtricitabin, Tenofovir, Lamivudin und Abacavir aufweisen.

**Studie 1490** [7]: Für diese Studie galten ähnliche Einschlusskriterien, nur die  $eGFR_{CG}$  durfte in diesem Fall bis zu 30ml/min betragen. Die Patienten mussten einen HIV-Stamm mit genotypischer Sensitivität gegenüber Emtricitabin und Tenofovir aufweisen. Auch diese Studie hatte zwei Gruppen, von denen eine Biktarvy® (n=320) und die andere DTG plus F/TAF (n=325) erhielt.

Die demografischen Daten beider Studien waren vergleichbar. Das mediane Alter lag bei 31 bis 34 Jahren, ca. 90% waren Männer, etwa ein Drittel mit schwarzer Hautfarbe, ca. ein Viertel Latino. Die mediane Viruslast lag bei ca. 4,4–4,5  $\log_{10}$  HIV-1-RNA-Kopien/ml (ca. 25.000–30.000), wobei ca. 17% eine hohe Viruslast ( $>10^5$ ) aufwiesen. Die mediane  $CD4^+$ -Zellzahl lag bei ca. 440-450/ $\mu$ l, und 10–14% hatten  $CD4^+$ -Zellen  $<200/\mu$ l. Eine HBV-Koinfektion war in Studie 1489 ausgeschlossen, in Studie 1490 lag die Häufigkeit bei 2–3%. Eine HCV-Koinfektion war in beiden Studien bei 0–2% vorhanden. Die  $eGFR_{CG}$  lag bei etwa 120ml/min.

Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit einer Viruslast  $<50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml zu Woche 48, wobei das Design auf Nichtunterlegenheit angelegt war. Die Ergebnisse sind in Abb. 2 dargestellt: Biktarvy® war beiden Dolutegravirhaltigen Regimen nicht unterlegen.

Der numerisch etwas geringere Outcome-Wert von B/F/TAF in Studie 1490 erklärt sich vor allem durch sechs Patienten (~2%) in der Biktarvy®-Gruppe, die nach Studienbeginn nicht mehr greifbar waren, laut ITT-Protokoll jedoch als virologische Versager gewertet werden mussten.

Patienten, bei denen ein virologischer Rebound ( $\geq 200$  Kopien/ml) auftrat, wurden auf Resistenzen getestet. Es fand sich jedoch bei keinem Patienten eine Resistenz gegen NRTI oder INSTI.

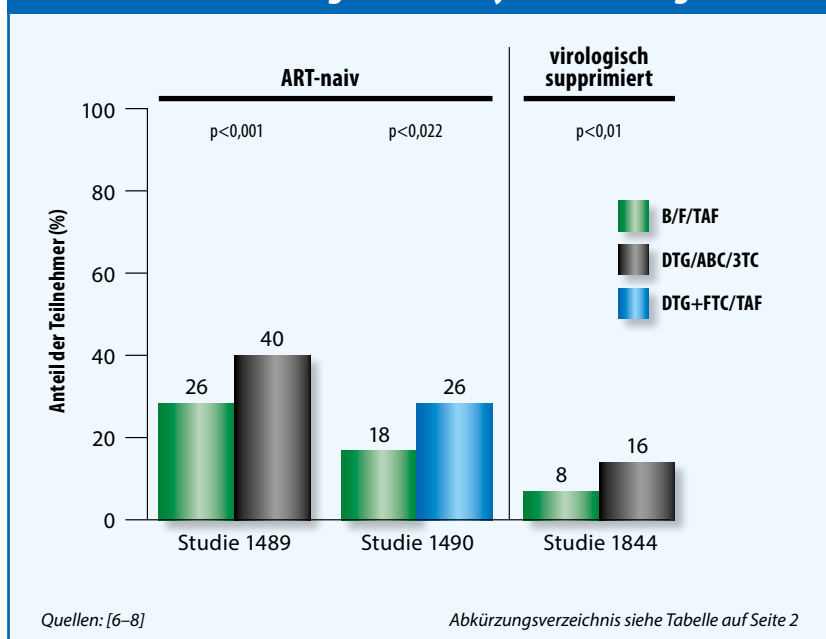
Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen (NW) waren Kopfschmerzen, Übelkeit und Durchfälle. Der einzige statistisch signifikante Unterschied bei den Nebenwirkungen betraf Übelkeit in der Studie 1489: 10% unter B/F/TAF vs. 23% unter ABC/3TC/DTG (wobei hier möglicherweise Abacavir der Hauptauslöser der Übelkeit ist).

Jedoch hatten Patienten insgesamt unter Biktarvy® in beiden Studien signifikant weniger Nebenwirkungen als unter den Vergleichsmedikamenten (1489: 26% vs. 40%;  $p<0,001$ ; 1490: 18% vs. 26%;  $p=0,022$ ; Abb. 3). Unter B/F/TAF gab es 0–1% Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Arzneimittelreaktionen (aber keinen wegen renaler oder ossärer Ereignisse).

Neuerdings werden von der FDA auch von Patienten berichtete Outcomes gefordert. Hier zeigte sich in Studie 1489 insgesamt ein Vorteil für Biktarvy®, während sich bei keinem der abgefragten Symptome ein Vorteil für ABC/3TC/DTG ergab. Patienten unter Biktarvy® berichteten signifikant weniger Übelkeit sowie neuropsychiatrische Symptome. Auch bei Schlafstörungen (zu Woche 48) und Gebrauch von Schlafmitteln (zu Woche 4) waren die Unterschiede zugunsten von Biktarvy® statistisch signifikant. Die Unterschiede bezüglich Nierenfunktion und Knochenstoffwechsel waren in beiden Studien gering und zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich. Das Gleiche gilt auch für das Lipidprofil.

**Studie 1844** [8]: In dieser Studie hatten alle Patienten ursprünglich eine Therapie mit DTG plus ABC/3TC oder DTG/ABC/3TC und wurden dann randomisiert entweder mit DTG/ABC/3TC weiterbehandelt (n=281) oder auf Biktarvy® umgestellt (n=282). Einschlusskriterien: Die Patienten mussten seit mindestens drei Monaten eine Virussuppression ( $<50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml) aufweisen, genotypisch sensibel auf Tenofovir, Abacavir,

**Abb. 3: Nebenwirkungen Biktarvy® vs. Dolutegravir**



Emtricitabin, Dolutegravir und Lamivudin sein und durften keine HBV-Koinfektion haben (HCV-Koinfektion war erlaubt).

**Studie 1878** [9]: Hier wurden ebenfalls Patienten mit Virussuppression (<50 HIV-1-RNA-Kopien/ml), in diesem Fall seit mindestens sechs Monaten, entweder auf Biktarvy® umgestellt (n=290) oder auf ihrem vorherigen Regime belassen (n=287). Dieses bestand entweder aus geboostertem Darunavir oder geboostertem Atazanavir (Booster-Substanzen waren Ritonavir oder Cobicistat), jeweils in Kombination mit zwei NRTIs (überwiegend F/TDF oder ABC/3TC).

Der primäre Endpunkt in beiden Studien war das virologische Versagen zu Woche 48. Das mediane Alter lag in beiden Studien um die 47 Jahre, auch hier waren zwischen 80 und 90% männlichen Geschlechts. Die CD4<sup>+</sup>-Zellzahlen lagen zwischen 620 und 730/µl. In Studie 1878 hatten ca. 85% als Vortherapie F/TDF, 15% ABC/3TC, bei den Proteaseinhibitoren waren es ca. 55% Darunavir und 45% Atazanavir. Auch hier zeigte sich die Nichtunterlegenheit von B/F/TAF gegenüber den Vergleichsregimen (Abb. 4).

Auch in diesen beiden Studien traten unter B/F/TAF keine neu aufgetretenen Resistenzen bei virologisch supprimierten Patienten auf.

Bezüglich der Nebenwirkungen fanden sich kaum Unterschiede, mit Ausnahme von Kopfschmerzen, die in Studie 1878 unter B/F/TAF mit 12% häufiger auftraten als unter den weitergeführten Vorregimen (4%). Die Mehrheit der Kopfschmerz-

episoden trat allerdings in den ersten vier Wochen auf (höhere Nebenwirkungsraten am Anfang von Switch-Studien sind ein bekanntes Phänomen) und 74% waren leicht (Grad 1). Es gab keine Studienabbrüche wegen Kopfschmerzen. Zu Woche 48 hatten noch 1,9% der Patienten unter B/F/TAF und 0,9% unter dem weitergeführten Vorregime Kopfschmerzen.

Die Raten der Studienabbrüche lagen in beiden Studien um die 1–2%.

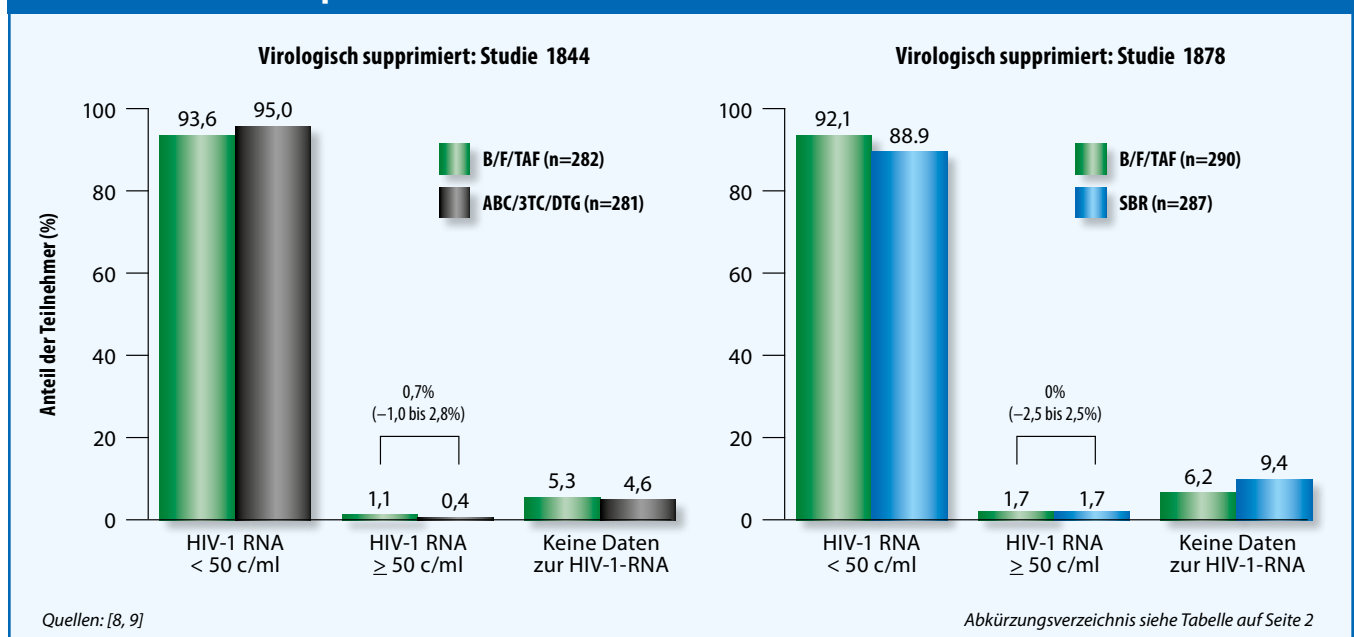
Bei Patienten, die zuvor ein Regime eingenommen hatten, das Tenofoviridisoproxil enthielt, zeigte sich durch Umstellung auf B/F/TAF eine günstige Wirkung auf die Proteinurie; bei Patienten, die zuvor kein TDF hatten, war dieser Effekt weniger ausgeprägt. Die Umstellung auf B/F/TAF geht mit geringen Reduktionen der Triglyzeride und der Ratio Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin einher.

Einige weitere Studien sind noch im Gange, u.a. eine Studie mit Kindern und Jugendlichen (Studie 1474, siehe Punkt 2.3), eine Studie mit Patienten über 65 Jahren (Studie 4449), eine Studie mit Frauen (Studie 1961, siehe Punkt 2.2) und eine Studie mit ähnlichem Design wie Studie 1490, aber mit vorbehandelten Patienten, die bereits auf Dolutegravir (DTG) plus F/TAF eingestellt waren (Studie 4030).

## 2.2 Besonderheiten bei Frauen

Der Einsatz von INSTIs ist heute Standard und wird von internationalen HIV-Leitlinien empfohlen [11, 12]. Global gesehen

**Abb. 4: Primärer Endpunkt Studien 1844/1878**



sind von allen Menschen, die mit einer HIV-Infektion leben, etwa 50% Frauen. Daher ist es bei neuen Therapien wichtig, dass Frauen repräsentativ in Studien vertreten sind. Vor allem Frauen im gebärfähigen Alter bedürfen besonderer Beachtung hinsichtlich Schwangerschaft und Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Biktarvy® bei Frauen wurde in der Studie 1961 gezeigt. An dieser Studie nahmen nur Frauen teil, die unter einem INSTI- oder PI-basierten Regime standen und stabil virologisch supprimiert waren (<50 HIV-1-RNA-Kopien/ml über mindestens sechs Monate) [13]. Die Patientinnen wurden entweder auf Biktarvy® umgestellt (n=234) oder auf dem vorherigen Regime belassen (Elvitegravir/Cobicistat/F/TAF, Elvitegravir/Cobicistat/F/TDF oder Atazanavir + Ritonavir + F/TDF; n=236). Auch in dieser Studie zeigte sich die Nichtunterlegenheit von Biktarvy® gegenüber den Vergleichsregimen (1,7% vs 1,7% virologisches Versagen). Die Nebenwirkungsprofile waren vergleichbar, und es gab keine Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen in beiden Gruppen. Im Biktarvy®-Arm entwickelten sich keine Resistenzen. Die Triglyzeride sanken unter Biktarvy® um 10% ab, während sie unter den Vergleichsregimen um 4% anstiegen [14].

Laut den europäischen Leitlinien sollte eine laufende antiretrovirale Therapie (ART) in der Schwangerschaft weitergeführt werden. Neu ist zum einen eine starke Empfehlung, eine ART so schnell wie möglich zu beginnen, zum anderen, dass eine Therapie mit einem INSTI fortgesetzt werden kann, wobei im Fall von Elvitegravir/Cobicistat ein engmaschiges therapeutisches Drug-Monitoring sowie Kontrollen der Viruslast erforderlich sind. Unter den Proteaseinhibitoren ist Atazanavir + Ritonavir vorzuziehen. Efavirenz kann alternativ verwendet werden. Bei Therapiebeginn in späten Stadien der Schwangerschaft sollte ein INSTI im Regime inkludiert sein. Falls die Viruslast während den Wehen >50 HIV-1-RNA-Kopien/ml liegt, sollte i.v. Zidovudin dazugegeben werden [12].

Für Cobicistat, Elvitegravir, TAF, Maraviroc, Etravirin und Bictegravir gibt es zu wenig Daten zur Exposition während des ersten Trimenons. Mit dieser Einschränkung besagen auch die US-amerikanischen Leitlinien, dass eine ART in der Schwangerschaft fortgesetzt werden sollte [11]. Zu TAF gibt es keine humanen Daten bei Schwangeren, bekannt ist jedoch, dass TAF nicht genotoxisch wirkt. Für Emtricitabin liegen Daten aus etwa 3.400 Schwangerschaften vor. Die Rate an Geburtsdefekten unter Emtricitabin lag bei 2,3%, bei einer Hintergrundrate von 2,7% [4]. Zum Gebrauch von Biktarvy® in der Schwangerschaft liegen zu wenig Daten vor [4].

Ebenfalls dünn ist die Datenlage bei den Fragen, ob eine seiner Komponenten in die Muttermilch übergeht, die Milchproduktion beeinflusst oder sich auf das gestillte Kind auswirkt [4]. Interaktionen zwischen Biktarvy® und oralen Kontrazeptiva sind nicht zu erwarten [15].

Es wird stark empfohlen, die Daten von schwangeren Frauen unter ART in das Antiretroviral Pregnancy Registry ([www.apregistry.com](http://www.apregistry.com)) einzutragen, was auch technisch sehr einfach ist.

### 2.3 Besonderheiten bei Kindern

Weltweit leben ca. 3,2 Millionen HIV-infizierte Kinder, davon 90% im Subsahara-Afrika. Nur 24% von ihnen erhalten eine ART [16]. In Österreich sind HIV-infizierte Kinder sehr selten, allerdings waren rezent zumindest zwei Fälle von vertikaler HIV-Transmission in Österreich auf Kontakte mit HIV-Leugnern zurückzuführen [17].

Bei Kindern unter einem Jahr ist die Progressionsrate zu AIDS und Tod am höchsten. In dieser Phase haben 50% der HIV-infizierten Kinder eine moderate, 20% eine schwere Immunsuppression. Es gibt bis heute keine sicheren prognostischen Marker, um diese Progression einzuschätzen. Opportunistische Infekte sind bei Kindern auch bei normaler CD4<sup>+</sup>-Zellzahl möglich.

Deshalb stellt jede HIV-Infektion bei einem Kind unter einem Jahr eine dringliche Therapieindikation dar. Und auch Kinder unter sechs Jahren sollten selbst dann behandelt werden, wenn sie asymptomatisch sind und  $\geq 1.000$  CD4<sup>+</sup>-Zellen/ $\mu$ l haben [18]. Bei der Beurteilung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl beim Kind sind stets die altersentsprechenden Grenzwerte und die Tatsache zu berücksichtigen, dass CD4<sup>+</sup>-Zellen beim Kind generell ein schlechterer Marker für den Immunstatus sind als beim Erwachsenen. So entspricht eine CD4<sup>+</sup>-Zellzahl von 200/ $\mu$ l beim Erwachsenen etwa einer Zellzahl von 750/ $\mu$ l beim Kind unter einem Jahr und eine Zellzahl von 500/ $\mu$ l beim Kind zwischen einem und sechs Jahren [19].

Begonnen wird eine ART beim Kind immer mit drei Wirkstoffen und so bald wie möglich. Dabei muss die Pharmakokinetik (Absorption, Distribution, Metabolismus) berücksichtigt werden. Die Dosierung soll gewichtsadaptiert erfolgen. Es gibt für Kinder generell weniger Therapieoptionen, diese haben niedrigere Resistenzbarrieren und daher mehr Resistenzentwicklungen.

Auf psychologischer Ebene stellt sich die Frage, wann der richtige Zeitpunkt gekommen ist, um dem Kind seine Erkrankung zu erklären (Gefahr der Stigmatisierung). Bei HIV-Medikamenten fehlen zumeist kindergerechte Formulierungen (es gibt weniger Kombinationspräparate, Flüssigpräparate schmecken oft bitter).



Was Single-Tablet-Regime (STR) angeht, so sind fast alle erst ab zwölf Jahren zugelassen. Eine Ausnahme stellt Genvoya® dar (Elvitegravir/Cobicistat/F/TDF), das bei Kindern ab sechs Jahren ab einem Körpergewicht von 25kg zugelassen ist, allerdings auch erst dann, wenn andere Regime aufgrund von Toxizität nicht verabreicht werden können [20]. Die meisten STRs dürfen auch nicht gespalten, zerdrückt oder aufgelöst werden. Für B/F/TAF wurde eine eigene Studie (1474 [21]) bei Kindern und Adoleszenten durchgeführt, in der die Tabletten auch gespalten bzw. zerdrückt werden durften.

An dieser Studie nahmen zwei Kohorten mit jeweils 50 Patienten teil – eine im Alter zwischen sechs und zwölf Jahren, die andere zwischen zwölf und 18 Jahren. Primäre Endpunkte waren hier die pharmakokinetischen Parameter von Bictegravir im Steady State in Woche 2 oder 4 sowie Nebenwirkungen (klinisch und im Labor) zu Woche 24.

Die virologischen Outcomes zu Woche 24 und 48 waren hier sekundäre Endpunkte. Für die ältere Kohorte liegt eine Zwischenauswertung von 24 Patienten vor, die alle (mit der Erwachsenenendosis) auf Biktarvy® umgestellt worden waren und die alle zu Woche 24 virussupprimiert waren (<50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) [22]. Erhöhte Plasmaspiegel wurden nicht gefunden. Diese Daten unterstützen weitere pädiatrische Studien mit Biktarvy®.

### 3. Die Rolle des Backbones

#### 3.1 Wirksamkeit und Sicherheit

Tabelle 2 zeigt aktuelle Optionen der Kombination von Backbones mit einer dritten Substanz.

Monotherapien sind heute, auch in der Erhaltungstherapie, nicht empfohlen [11, 12]. Protease-Inhibitoren (PI) in Monotherapie zeigen eine hohe Rate an virologischem Rebound, eine suboptimale Penetration und möglicherweise auch einen zentralnervösen Virus-Escape [23, 24]. PIs sind daher heute keine bevorzugte Substanzklasse mehr.

Für eine Dolutegravir-Monotherapie wurde in einer Metaanalyse ein erhöhtes Risiko für virologisches Versagen gezeigt als für Zweifachkombinationen. 50% der Patienten mit virologischem Versagen entwickelten eine Resistenz gegen Integrasehemmer [25].

Aktuelle untersuchte Zweifachkombinationen sind unter anderem Dolutegravir + Rilpivirin, Dolutegravir + Lamivudin, PI + Lamivudin und Cabotegravir + Rilpivirin.

Zweifachkombinationen werden derzeit sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie erforscht. Mit den modernen HIV-Therapien sind die Gründe oder Ziele solcher Therapieformen, also die Reduktion und Prävention von Toxizitäten, heute in den Hintergrund getreten. Aktuelle Motive können „weniger Medikamente“, kleinere Pillen und geringere Kosten sein. Auf die einzelnen Studien zu den erwähnten Kombinationen soll hier im Konkreten nicht eingegangen werden. Zusammenfassend halten wir die derzeitigen Limitationen von Zweifachkombinationen fest:

- Zu Wirksamkeit und Sicherheit über einen langen Zeitraum gibt es wenig Daten aus Phase-3-Studien [26].
- Es fehlen Daten zu speziellen Gruppen wie Kindern, Jugendlichen, Patienten mit schlechter Adhärenz, Frauen, älteren Patienten, HCV-Koinfizierten [26].
- Das HBV-Management kann schwierig sein (Risiko von

**Tab. 2: Empfohlene antiretrovirale Therapien (EACS-Leitlinie 2017)**

Backbone		3. Substanz
Emtricitabin/TAF <sup>a</sup> oder TDF <sup>b</sup>	+	PI/r <sup>c</sup> : Darunavir/r <sup>c</sup>
Lamivudin/Abacavir <sup>d</sup>		NNRTI: Rilpivirin <sup>e</sup>
		INSTI: ● Raltegravir ● Elvitegravir ● Dolutegravir

- a. Tenofoviralfenamid  
b. Tenofoviridisoproxil  
c. Protease-Inhibitor geboostert mit Ritonavir  
d. In Kombination mit Dolutegravir und nur, wenn HLA-B\*5701-negativ  
e. Wenn Viruslast <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml und CD4<sup>+</sup>-Zellen >200/µl

Quelle: [12]

HBV- bzw. HIV-Rebound) [27].

- Es besteht das Risiko einer funktionellen Monotherapie (durch Resistenzentwicklung des Virus und Wirksamkeitsverlust eines Wirkstoffs) [26-28].
- Die Rolle einer hohen Viruslast zu Therapiebeginn ist unklar [27].

### 3.2 Resistenzen – Optionen bei Therapieversagen

Laut den rezenten EACS-Leitlinien hängt das Management eines virologischen Versagens davon ab, wie hoch die Viruslast ist [12]. Liegt sie über 500 Kopien/ml, so sollte – gemäß den Ergebnissen

der Resistenztestung – das ART-Regime so schnell wie möglich gewechselt werden. Falls keine Resistenzmutationen gefunden wurden, sollte die Adhärenz geprüft und ein therapeutisches Drug-Monitoring vorgenommen werden. Werden Resistenzmutationen gefunden, so sollte ein potenziell suppressives Regime verwendet werden, mit dem Ziel, innerhalb von sechs Monaten eine Virussuppression (<50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) zu erreichen [12].

Liegt die Viruslast über 50, aber unter 500 HIV-1-RNA-Kopien/ml, so sollte zunächst die Adhärenz überprüft und die Viruslast ein bis zwei Monate später nochmals gemessen werden.

**Tab. 3: Resistenzentwicklung unter Integrasehemmern**

ART	Virologisches Versagen mit Resistenz (therapienaiv*)	Virologisches Versagen mit Resistenz (virologisch stabil, switch*)	Hervortretende genotypische Resistenz auf Medikamenten-Klasse (therapienaiv/switch)
<b>Integraseinhibitor-basierte Tripletherapie</b>			
Isentress® + Truvada®	<b>2,5% (7/281)</b> STARTMRK (W48) [29]	<b>2,3% (8/350)</b> SWITCHMRK 1&2 (W24) [30]	INI, NRTI / INI, NRTI
Stribild®	<b>1,9% (13/701)</b> GS-US-236-102 & 103 (W48) [31, 32]	<b>0,0% (0/584)</b> GS-US-236-115, 121 & 123 (W48) [33-35]	INI, NRTI / Keine
Genvoya®	<b>0,8% (7/866)</b> GS-US-292-104 & 111 (W48) [36]	<b>0,1% (1/1.253)</b> GS-US-292-109, 112 & 1249 (W48) [37-39]	INI, NRTI / INI, NRTI
Tivicay® + 2 NRTI oder Triumeq®	<b>0,0% (0/1.049)</b> SINGLE, SPRING-2, FLAMINGO (W48) [40-42]	<b>0,0% (0/523)</b> STRIIVING, ARIA (W48) [43, 44]	Keine / Keine
Biktarvy®	<b>0,0% (0/634)</b> GS-US-380-1489/1490 (W48) [6, 7]	<b>0,0% (0/572)</b> GS-US-380-1844, 1878 (W48) [9, 45]	Keine / Keine
<b>Integraseinhibitor-basierte Dualkombinationen (rezent)</b>			
DTG/3TC	<b>1% (1/120)</b> ACTG 5353 (W24) [46]	<b>Keine Daten</b>	INI, NRTI** (INI-Resistenz R263K: DTG-Empfindlichkeit etwa um den Faktor 2 reduziert; M184V: 3TC-resistent/ Keine Daten)
DTG/RPV	<b>Keine Daten</b>	<b>0,2% (1/513)</b> SWORD1&2 (W48) [47]	Keine Daten / NNRTI**

Die hier gezeigten Studien mit zugelassenen Regimen wurde gemäß der Evidenz ausgewählt, die in der "Summary of Product Characteristics" (SmPC) angegeben ist. Es wurden Studien bei therapienaiven Erwachsenen oder stabilen virologisch supprimierten Patienten aufgenommen. CAVE: Nicht alle Studien enthielten Head-to-Head-Vergleiche. Es handelt sich hier nicht um einen Vergleich zwischen verschiedenen Studien.

\* Die Zahlen in Klammern bedeuten Patienten mit virologischem Versagen und Resistenz gegen die in der ersten Spalte angegebene ART.

\*\* Das Medikament war noch aktiv gegen hervortretende resistente Virenstämme.

DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, RPV = Rilpivirin, W = Woche, INI = Integraseinhibitor, NNRTI=Nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI = nukleosidischer/nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor

Wenn eine Genotypisierung nicht möglich ist, sollte ein Regimewechsel erwogen werden, basierend auf der Medikamenten- und Resistenzanamnese [12].

Tabelle 3 stellt die Daten zur Resistenzentwicklung unter aktuellen INSTI-basierten Tripeltherapien und Zweifachkombinationen und die verbleibenden Optionen dar.

#### 4. Überlegungen zu Patientenprofilen

Die Behandlung der HIV Infektion hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten verändert. Früher standen das Überleben und die dauerhafte Virussuppression im Vordergrund. Mit modernen Therapieoptionen ist dies bei einem Großteil der Patienten zu erreichen. Heutzutage rücken soziale Probleme, eine bessere Verträglichkeit der Therapie, die Herausforderungen einer älter werdenden Population und die Erwartungen der Patienten in den Vordergrund. Tabelle 4 listet bekannte Probleme in der täglichen Praxis mit HIV-Patienten auf.

Von den ca. 6.300 HIV-Patienten, die in österreichischen Zentren betreut werden, entfallen etwa 79% auf den Spitalsbereich und 21% auf den niedergelassenen Bereich. Jährlich werden in Österreich etwa 400 bis 500 Menschen mit HIV diagnostiziert [48].

Für den Therapiestart eignet sich Biktarvy®, da es eine leitlinienkonforme INSTI-Dreifachtherapie mit einem geringen Wechselwirkungspotenzial ist.

Für Umstellungen von Patienten, die bereits virologisch supprimiert sind, ergeben sich einige Überlegungen:

1. Bei einer Umstellung aufgrund von Nebenwirkungen könnte Biktarvy® einen Vorteil gegenüber Dolutegravir-basierten Therapien haben. Das Potenzial für Umstellungen ist vorhanden, nicht zuletzt, da ein Teil der Patienten unter laufender ART eine oder mehrere die Lebensqualität einschränkende Nebenwirkungen erlebt [49].
2. Bei Rauchern mit einem höheren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen kann Abacavir das Risiko für einen Myokardinfarkt weiter steigern [50]. Hier kann ein Backbone ohne Abacavir von Vorteil sein. Eine Befragung der Patienten ergab, dass 54% der Befragten rauchen, was deutlich über den 24% in der österreichischen Allgemeinbevölkerung liegt [51-53].

**Tab. 4: Aktuelle Herausforderungen in der HIV-Behandlung**

Wechselwirkungen
Noncompliance, Therapiepausen – Resistenzgefahr
Unerwünschte Wirkungen/Langzeittoxizität
Soziale Umstände: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Kommunikationsbarrieren</li> <li>● Armut</li> <li>● Vereinsamung/Isolation/Stigmatisierung</li> </ul>
Älter werdende Population <ul style="list-style-type: none"> <li>● Multimorbidität</li> <li>● Komplexe klinische Bilder</li> <li>● Polypragmasie</li> <li>● Fehlende Betreuungsmöglichkeiten/Versorgungslücken</li> </ul>
Neue Probleme: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Chemsex, neue Suchtmittel</li> <li>● Zunehmende Erwartungen der Patienten...</li> </ul>

Quelle: Cichon P.

3. Bei älter werdenden Patienten und steigenden Begleitmedikationen senkt ein ungeboostertes Regime das Risiko für Wechselwirkungen. Die vorhin erwähnte monozentrische Befragung ergab ebenfalls, dass etwa 61% Substanzen konsumieren, und sich davon 17% (absolut: 10,4%) die Substanzen i.v. verabreichen [51].
4. Etwa mehr als die Hälfte der Patienten in Österreich nehmen ein Mehr-Tabletten-Regime ein. Eine Vereinfachung auf ein STR könnte die Therapiezufriedenheit der Patienten erhöhen.
5. Es zeigt sich ein deutlicher Trend zu Regimen, die unabhängig entweder mit oder ohne Nahrung eingenommen werden können, was Biktarvy® bieten kann [49]. ■

**LITERATUR**

1. Marzluf BA et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24(7):722-730. doi:10.1002/pds.3790 2. Sax PE et al. *PLoS One* 2012;7(2):e31591. doi:10.1371/journal.pone.0031591 3. Tsiang M et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(12):7086-7097. doi:10.1128/aac.01474-16 4. Gilead Sciences, Fachinformation Biktarvy Filmtabletten, Stand der Information: Juni 2018 5. Andrews CD et al. *Science translational medicine* 2015;7(270):270ra274-270ra274. doi:10.1126/scitranslmed.3010298 6. Gallant J et al. *Lancet* 2017;390(10107):2063-2072. doi:10.1016/s0140-6736(17)32299-7 7. Sax PE et al. *Lancet* 2017;390(10107):2073-2082. doi:10.1016/s0140-6736(17)32340-1 8. Keine Autoren angegeben: Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed (GS-380-1844). NCT02603120 www.clinicaltrials.gov 9. Daar E et al. *ID Week*, 2017. Abstract #67504. 10. Viiv Healthcare, Fachinformation Triumeq Filmtabletten, Stand der Information: April 2018 11. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). Zuletzt aufgerufen: 2018/04/28. <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf> 12. European AIDS Clinical Society (EACS): Guidelines, Version 9.0, October 2017. Zuletzt aufgerufen: 2018/04/28. [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_9.0-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf) 13. Keine Autoren angegeben: A Phase 3, Randomized, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching to a Fixed Dose Combination (FDC) of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (GS-9883/F/TAF) From Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF), Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (E/C/F/TDF) or Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (ATV+RTV+FTC/TDF) in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women (GS-380-1961). NCT02652624 www.clinicaltrials.gov 14. Kityo C et al. CROI, 2018. Abstract #500. 15. University of Liverpool. Adresse: <https://hiv-druginteractions.org/checker>. Zuletzt aufgerufen 2018/04/28 16. Schlatter AF et al. *AIDS Res Treat* 2016;2016:1654938. doi:10.1155/2016/1654938 17. Zangerle R et al. 33rd Report of the Austrian HIV Cohort Study. Adresse: <https://dermatologie.tirol-kliniken.at/data.cfm?vpath=dokumente/2017-ahivos-bericht>. Zuletzt aufgerufen 2018/04/28 18. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV. Adresse: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/2/pediatric-treatment-guidelines/0>. Zuletzt aufgerufen 2018/04/28 19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep* 2014;63(Rr-03):1-10 20. Gilead Sciences, Fachinformation Genvoya, Stand der Information: März 2018 21. Keine Autoren angegeben: B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents and Children (GS-380-1474). NCT02881320 www.clinicaltrials.gov 22. Gaur A et al. CROI, 2018. Abstract #844. 23. Arenas-Pinto A et al. *Antivir Ther* 2017;22(6):535-538. doi:10.3851/imp3146 24. Tiraboschi J et al. *Antivir Ther* 2016;21(5):461-464. doi:10.3851/imp3021 25. Buzzi M et al. 16th EACS, Milan 2017. *Oral Abstract PSI/2*. 26. Baril JG et al. *PLoS One* 2016;11(2):e0148231. doi:10.1371/journal.pone.0148231 27. Soriano V et al. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(8):923-932. doi:10.1080/14740338.2017.1343300 28. Solomon DA und Sax PE. *Curr Opin HIV AIDS* 2015;10(4):219-225. doi:10.1097/coh.000000000000165 29. Lennox JL et al. *Lancet* 2009;374(9692):796-806. doi:10.1016/S0140-6736(09)60918-1 30. Eron JJ et al. *Lancet* 2010;375(9712):396-407. doi:10.1016/S0140-6736(09)62041-9 31. Sax PE et al. *Lancet* 2012;379(9835):2439-2448. doi:10.1016/S0140-6736(12)60917-9 32. DeJesus E et al. *Lancet HIV* 2017;4(5):e205-e213. doi:10.1016/S2352-3018(17)30032-2 33. Arribas JR et al. *Lancet Infect Dis* 2014;14(7):581-589. doi:10.1016/S1473-3099(14)70782-0 34. Pozniak A et al. *Lancet Infect Dis* 2014;14(7):590-599. doi:10.1016/S1473-3099(14)70796-0 35. Mills A et al. *HIV Clin Trials* 2014;15(2):51-56. doi:10.1310/hct1502-51 36. Sax PE et al. *Lancet* 2015;385(9987):2606-2615. doi:10.1016/S0140-6736(15)60616-X 37. DeJesus E et al. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2018;34(4):337-342. doi:10.1089/aid.2017.0203 38. Pozniak A et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71(5):530-537. doi:10.1097/qai.0000000000000908 39. Gallant J et al. *N Engl J Med* 2013;369(19):1807-1818. doi:10.1056/NEJMoa1215541 40. Raffi F et al. *Lancet* 2013;381(9868):735-743. doi:10.1016/S0140-6736(12)61853-4 41. Clotet B et al. *Lancet* 2014;383(9936):2222-2231. doi:10.1016/S0140-6736(14)60084-2 42. Lake J et al. 48. Australasian HIV & AIDS Conference, Adelaide, South Australia 2016. Abstract #137. 43. Orrell C et al. *Lancet HIV* 2017;4(12):e536-e546. doi:10.1016/S2352-3018(17)30095-4 44. Molina JM et al. CROI, 2018. Abstract #022. 45. Taiwo BO et al. *Clin Infect Dis* 2018;66(11):1689-1697. doi:10.1093/cid/cix1083 46. Libre JM et al. *Lancet* 2018;391(10123):839-849. doi:10.1016/S0140-6736(17)33095-7 47. Department für Virologie der Medizinischen Universität Wien. *Virusepidemiologische Information* Nr. 02/17. <https://www.virologie.meduniwien.ac.at/fileadmin/virologie/files/Epidemiologie/2017/0217.pdf>. Zuletzt aufgerufen 2018/05/10 48. Österreichische Gesellschaft Niedergelassener Ärzte zur Betreuung HIV-Infizierter (ÖGNÄ): Data on File. 49. Costagliola D et al. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010;7(3):127-133. doi:10.1007/s11904-010-0047-3 50. Brath H et al. *PLoS One* 2016;11(2):e0150553. doi:10.1371/journal.pone.0150553 51. Schulte-Hermann K et al. *J Infect Chemother* 2016;22(4):248-253. doi:10.1016/j.jiac.2016.01.007 52. Grabovac I et al. *Qual Life Res* 2017;26(9):2387-2395. doi:10.1007/s11136-017-1580-y

**FACHKURZINFORMATION**

**Biktarvy 50mg/200mg/25mg Filmtabletten.** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR20 Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält Bictegravir-Natrium, entsprechend 50 mg Bictegravir, 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralfenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). Anwendungsgebiete: Biktarvy wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin und Johanniskraut (Hypericum perforatum). Inhaber der Zulassung: Gilead Sciences International Ltd., Cambridge, CB21 6GT, Vereinigtes Königreich. NR, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu Biktarvy ist zu melden an Gilead Sciences GesmbH, Fax-Nr.: +43 (0) 1 260 83 99, E-Mail: AustriaSafetyMailbox@gilead.com, und/oder über das nationale Meldesystem an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: www.basg.gv.at. Stand der Information: Juni 2018

**IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH., Schloß 4, 2542 Kottlingbrunn, Tel.: 0699/11616333, Geschäftsführung: Karl Buresch, Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhr. **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Ass.-Prof. Dr. Armin Rieger, Dr. Piotr Cichon, OA Dr. Maria Geit, OA Dr. Bernhard Haas, Dr. Judith Hutterer, Dr. Gerold Lang, Dr. Peter Matzner, OA Dr. Michael Meilinger, Dr. Horst Schalk, Univ.-Prof. Dr. Heribert Stoiber, Dr. Ninon Taylor. **Layout und DTP:** Konstantin Riemerschmid, Fotos: beige stellt; **Titelbild:** Bild erstellt mit Visual Molecular Dynamics (VMD): Humphrey W et al., *J Mol Graph* 1996;14(1):33-38; Struktur des Prototype Foamy Virus (PFV): Hare S et al., *Mol Pharmacol* 2011;80(4):565-572; **Auflage:** 1.100 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Medical Dialogue GmbH. Mit finanzieller Unterstützung der Firma Gilead Sciences GesmbH. HIV/AT/17-12/2259e