



Biktarvy®

Erfahrungen nach einem Jahr
Verfügbarkeit in Österreich

Seit etwas mehr als einem Jahr ist die Kombination von Bictegravir, Emtricitabin und Tenofoviralfenamid (B/F/TAF, Biktarvy®) in Österreich verfügbar. Das folgende Expertenstatement bringt neue wissenschaftliche Daten zu diesem Single-Tablet-Regime (STR), legt aber auch einen Schwerpunkt auf die Expertendiskussion.

1. Klinische Daten – was gibt es Neues?

B/F/TAF gehört laut den EACS-Leitlinien zu den bevorzugt empfohlenen Regimen und erfordert keine besonderen Begleitmaßnahmen wie z. B. das Beachten bestimmter Nebenwirkungen [1].

Für die Studien, in denen B/F/TAF bei therapie-naiven PLWH („People Living with HIV“) untersucht wurde (gegen DTG/ABC/3TC¹ in Studie 1489, gegen DTG + FTC/TAF in Studie 1490), liegen nun Daten über 144 Wochen vor [2]. Dabei bestätigte sich die Nichtunterlegenheit von B/F/TAF gegenüber den Dolutegravir-basierten Vergleichsregimen (Suppressionsraten jeweils 82% B/F/TAF vs. 84% bei den Vergleichsregimen). Die im Vergleich zu Woche 48 und 96 numerisch niedrigeren Suppressionsraten erklären sich weniger durch nicht-supprimierte Patienten als durch langsam steigende Drop-out-Raten (Abb. 1).

Das Studienprogramm beinhaltete auch vier Switch-Studien mit virussupprimierten Patienten:

- Studie 1844 [3] (Switch von DTG/ABC/3TC)
- Studie 1878 [4] (Switch von geboostertem Proteaseinhibitor)
- Studie 1961 [5] (Studie bei Frauen, Switch von E/c/F/TAF oder ATV/r + F/TDF)

1) Ein guter Überblick der gängigen HIV-Medikamente und ihrer Abkürzungen findet sich auf <https://www.hivandmore.de/medikamente/>.

Experten Statement

Autoren: OA Priv.-Doz. Dr. Alexander Zoufaly, Dr. Piotr Cichoń, OA Dr. Bernhard Haas, OA Dr. Angela Öllinger, Dr. Horst Schalk, OA Dr. Brigitte Schmied, OA Dr. Georg Schober, Dr. Matthias Skocic, Dr. Michael Skoll, Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink, Dr. Veronique Touzeau-Römer, Dr. Elmar Wallner



OA Priv.-Doz.
Dr. Alexander Zoufaly
4. Medizinische Abteilung
mit Infektiologie,
Klinik Favoriten/KFJ-Spital
der Stadt Wien



Dr. Piotr Cichoń
2. Interne Lungenabteilung,
Klinik Penzing, Wien



OA
Dr. Bernhard Haas
IKM – Infektionsmedizin
Steiermärkische Kranken-
anstaltengesellschaft m.b.H.,
Graz



OA
Dr. Angela Öllinger
Klinik für Dermatologie
und Venerologie, Kepler
Universitätsklinikum Linz

©: KUK



Dr. Horst Schalk
Arzt für Allgemeinmedizin,
Wien

- Studie 1474 [6] (Studie bei Kindern und Jugendlichen zwischen sechs und 17 Jahren, Switch von 2 NRTI + 3. Substanz). In allen vier Studien zeigte sich nach 48 Wochen die Nichtunterlegenheit von B/F/TAF.

Eine weitere Switch-Studie (Phase 3b, multizentrisch, open label, einarmig) untersuchte Patienten ≥ 65 Jahren, die entweder von E/c/F/TAF (92%) oder F/TDF + 3. Substanz auf B/F/TAF umgestellt wurden [7]. Hier zeigte sich eine Wirksamkeit von 91% (HIV-1-RNA < 50 Kopien/mL). Eine nennenswerte Gewichtsveränderung über einen Zeitraum von 48 Wochen fand nicht statt. Es fand sich ein geringer Abfall der eGFR (ca. 6 ml/min), die renalen Biomarker sprachen jedoch gegen eine renale Toxizität. Weiters nahmen alle Lipidparameter ab (das HDL-C mit minus 1 mg/dl jedoch am wenigsten). Eine mögliche Erklärung besteht in der Tatsache, dass die meisten Patienten unter den geboosterten Regimen Statine erhielten, die sie nach Abänderung des vorherigen Regimes weiternahmen. Gepoolte Daten aus fünf Studien, die zu Frauen und Mädchen vorliegen, zeigten ebenfalls eine exzellente Ansprechrate und geringe Nebenwirkungsraten von B/F/TAF [8].

Unerwünschte Wirkungen (UAW) waren nur sehr selten ein Grund für den Studienabbruch. Die meisten Patienten, die unter B/F/TAF eine Studie abbrachen, taten dies aus anderen Gründen. Ein Ausscheiden wegen UAW unter B/F/TAF gab es innerhalb von 96 Wochen in Studie 1489 gar nicht [9], in der Studie 1490 waren es sechs Patienten [10]. Ein Ausscheiden wegen UAW unter B/F/TAF innerhalb von 48 Wochen gab es in Studie 1844 [3] bei sechs Patienten und in Studie 1878 [4] bei zwei, wobei das Ausscheiden zu gänzlich unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgte. Dabei zeigte sich eine geringe Rate an unterschiedlichen UAW, jedoch kein eindeutiges Signal für eine bestimmte UAW, die zum Abbruch führte.

Die Studiendaten zu Woche 144 zeigten für B/F/TAF ein gutes Sicherheitsprofil. In gepoolten Daten aus den Studien 1489 und 1490 fanden sich unter 634 Patienten 26 UAW, unter 640 Patienten mit DTG-haltigen Regimen insgesamt 71, bei schweren UAW waren es 16 vs. 29. Schwere UAW kamen kaum vor; UAW, die zum Studienabbruch führten, traten unter B/F/TAF bei sechs (6/634) Patienten, in den DTG-Gruppen bei elf (11/640) Patienten auf [2].

In der Gruppe, die mit DTG/ABC/3TC behandelt wurde, war Nausea deutlich häufiger als unter B/F/TAF oder DTG + F/TAF. Dies dürfte – laut Expertenmeinung – auf Abacavir zurückzuführen sein (Abb. 2) [2]. Diese Meinung beruht auf Studiendaten wie z. B. aus der ACTION-Studie, wo mit dem gleichen Backbone (Lamivudin/Zidovudin) Abacavir mit Atazanavir verglichen wurde und in der Abacavir-Gruppe bei 11%, in der Atazanavir-Gruppe bei 4% Übelkeit auftrat [11]. Eine Analyse der Studie 1489 zeigt, dass die Übelkeit unter DTG/ABC/3TC früh auftrat und dann während 96 Wochen bei den Betroffenen mehr oder weniger konstant blieb [9].

Die geringe Reduktion der eGFR in den Studien 1489 und 1490 war in allen drei Gruppen mit minus 9 bis 12 ml/min vergleichbar. Die Veränderungen der renalen Biomarker (nur aus Studie 1489) waren zwischen B/F/TAF und DTG/ABC/3TC vergleichbar; es gab keine Fälle von proximaler Tubulopathie [2]. Bei den Lipiden zeigte sich folgendes Bild im Vergleich zwischen Baseline und Woche 144: ein leichter Anstieg des Gesamt-Cholesterins (10–13 mg/dL), des LDL-C (14–20 mg/dL), der Triglyceride (2–5 mg/dl), aber auch des HDL-C (4–6 mg/dl). Die Ratio Gesamt-Cholesterin/HDL-C blieb unter allen drei Regimen nahezu unverändert [2].

Gewichtszunahmen gab es bei therapie-naiven Patienten in den Studien 1489 und 1490 nach 144 Wochen in vergleichbarem Ausmaß: 4,1 vs. 3,5 kg unter B/F/TAF vs. DTG/ABC/3TC in Studie 1489, 4,4 vs. 5,0 kg unter B/F/TAF vs. DTG + F/TAF in Studie 1490 [2].

Es zeigte sich, dass die Gewichtszunahme therapie-naiver Patienten nach 144 Wochen (ebenso wie nach 48 Wochen) unter B/F/TAF geringfügig höher als unter DTG/ABC/3TC und statistisch signifikant ausfiel [8]. Es zeigte sich kein Unterschied der Gewichtsveränderungen zwischen den Geschlechtern.

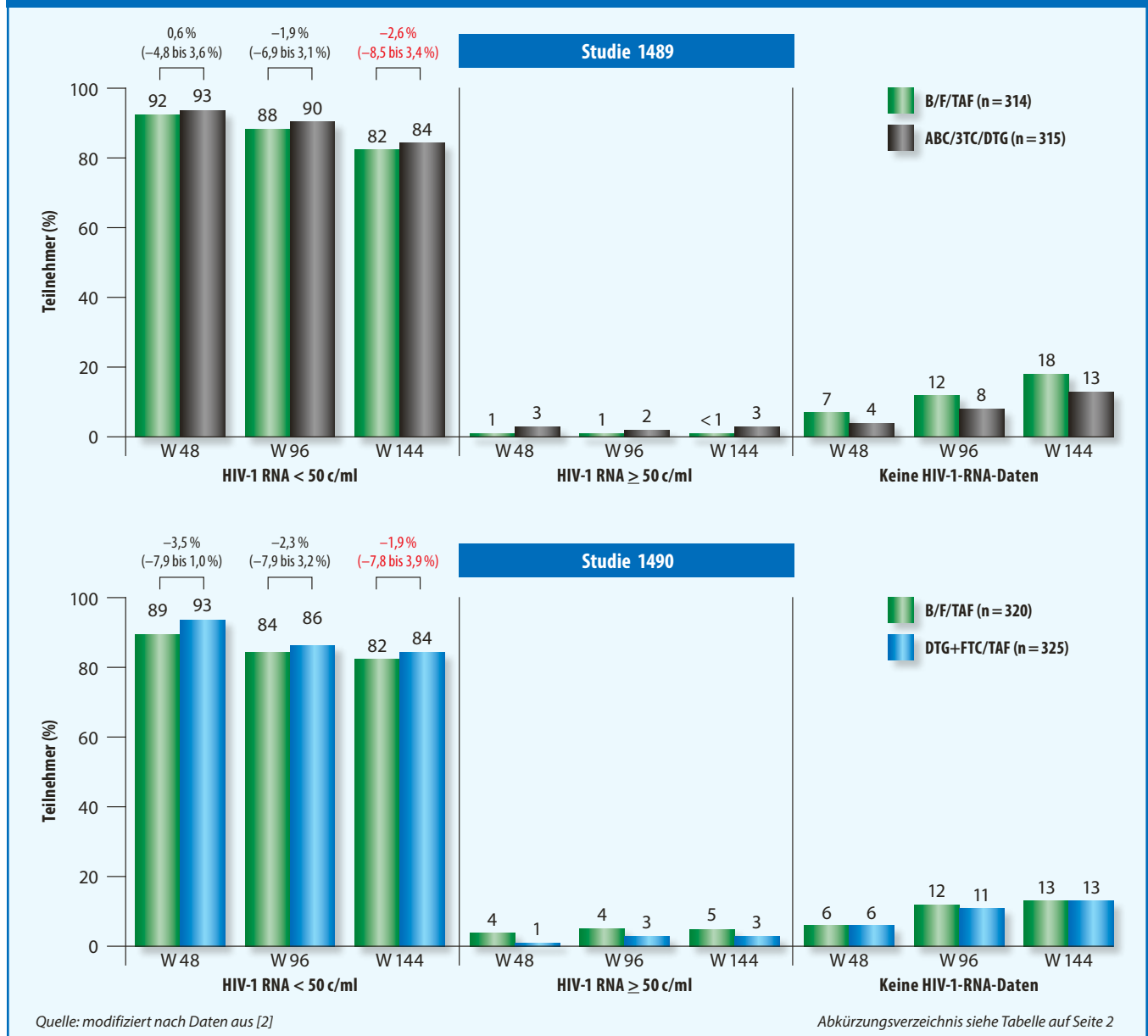
In den Studien 1489 (therapie-naiv) und 1844 (Switch bei Virussuppression; in beiden Studien Vergleich mit DTG/ABC/3TC) wurden mit verschiedenen Werkzeugen auch Patienten-berichtete Outcomes (PRO) untersucht. Dabei zeigte sich in allen abgefragten Kategorien entweder ein Vorteil für B/F/TAF oder kein Unterschied zu DTG/ABC/3TC. Ein Vorteil für DTG/ABC/3TC wurde bei fast keiner Kategorie in den verwendeten PRO-Werkzeugen festgestellt [12].

Die Resistenzdaten nach 144 Wochen aus den Studien 1489 und 1490 waren äußerst günstig: Es entwickelte sich unter keinem der drei untersuchten Regime eine neue Resistenz [2]. Dies galt ebenso für die Studien 1844 und 1878 nach 116 Wochen [3, 4, 13] und für die Studien 1961 und 1474 nach 48 Wochen [5, 6].

Verglichen mit den anderen Integrasehemmern, zeigte Bictegravir in vitro insgesamt ein günstigeres Resistenzprofil [14, 15]. In den Switch-Studien wiesen auch Patienten, die zur Baseline eine bereits bekannte Mutation (wie z. B. auch

M184V/I) gehabt hatten, unter B/F/TAF virale Suppressionsraten zwischen 95 und 99% auf [13]. In die noch laufende Studie 4030 (B/F/TAF vs. DTG + F/TAF über 48 Wochen) wurden zahlreiche Patienten mit vorbestehenden Mutationen aufgenommen – insgesamt hatten 39% irgendeine Mutation, entweder gegen PI, NRTI, NNRTI oder auch INSTI (Patienten mit zu Baseline bekannten INSTI-Mutationen wurden nicht aufgenommen). Bei einer Interimsanalyse nach zwölf Wochen fanden sich virale Suppressionsraten, die – je nach vorliegender Mutation – zwischen 97 und 100% lagen [16].

Abb. 1: Daten therapienaiver Patienten zu Woche 144





OA
Dr. Georg Schober
Abteilung für Innere Medizin
und Onkologie, Klinikum
Klagenfurt am Wörthersee



OA
Dr. Brigitte Schmied
2. Interne Lungen-
abteilung, Klinik Penzing,
Wien



Mag. Dr. Matthias Skocic
Klinik für Dermatologie
und Venerologie, Kepler
Universitätsklinikum, Linz

©: KUK



Dr. Michael Skoll
Univ.-Klinik für
Dermatologie,
MedUni Wien



Prof.
**Dr. Hans-Jürgen
Stellbrink**
Infektionsmedizinisches
Centrum Hamburg

In-vitro-Studien zeigten auch, dass das Risiko für einen viralen Durchbruch bei schlechter Adhärenz unter B/F/TAF deutlich niedriger war als unter der Zweifachkombination DTG + 3TC [17].

Gemäß der Zulassung sollte B/F/TAF nicht verwendet werden, wenn Patienten bereits Resistenzen gegen Integrasehemmer, Tenofovir oder Emtricitabin haben [18].

2. Kohortenanalysen

2.1 Kohorte niedergelassene Ärzte Wien

Die folgenden Daten beziehen sich auf die ca. 1.100 HIV-positiven Patienten der Gruppenpraxis schalk:pichler in Wien. Im Jahr 2019 wurden 110 Patienten auf Biktarvy® eingestellt, davon 86 Therapienumstellungen und 24 Neueinstellungen. Am häufigsten war eine Umstellung von Dolutegravir (n=34), gefolgt von Elvitegravir (n=19), Efavirenz (n=16) und Raltegravir (n=9).

Soweit in der Dokumentation angegeben, war der häufigste Grund für eine Umstellung der Wunsch nach einem STR (n=16), gefolgt von einer Modernisierung einer alten, teils obsoleten ART (n=11) und der Elimination eines Boosters (n=4). Die in der Gruppenpraxis am häufigsten verschriebenen STR (insgesamt 514 Patienten) waren DTG/ABC/3TC (n=161), gefolgt von Rilpivirin/F/TAF (n=139), Elvitegravir/Cobicistat/F/TAF (n=135) und Biktarvy® (n=110). Dabei war Biktarvy® das STR, das sich zwischen dem ersten und zweiten Halbjahr 2019 von 66 auf 110 Patienten fast verdoppelt hat, während die anderen STR entweder gleich blieben oder leicht abfielen.

2.2 Kohorte Kepler-Universitätsklinikum Linz

Im Kepler-Universitätsklinikum Linz wurden seit der Zulassung von Biktarvy® 116 Patienten auf das Medikament eingestellt. In jeder Altersgruppe (außer bei den Jugendlichen) waren es deutlich mehr Männer als Frauen. Knapp die Hälfte der Umstellungen auf Biktarvy® erfolgte von einem anderen INSTI, ein gutes Viertel von NNRTI und einige weni-

Abb. 2: Sicherheit von B/F/TAF nach 144 Wochen

Unerwünschte Wirkungen („Adverse Events“ – AE) in %	B/F/TAF n=634	DTG/ABC/3TC n=315	DTG + F/TAF n=325
Jegliche auf die Studienmedikation bezogene AE	26*	42*	29
AE Grad 3 oder 4 ⁺	1	1	<1
Schwere AE ⁺	16	17	12
Auf die Studienmedikation bezogene schwere AE ⁺	1	<1	1
AE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten	1	2	2
Auf die Studienmedikation bezogene AE aller Grade, die in der jeweiligen Gesamtgruppe in ≥5% auftraten (%)			
Übelkeit	4*	18*	5
Kopfschmerz	5	5	3
Diarrhoe	5	4	3

* = p < 0,001 beim Vergleich B/F/TAF zu DTG/ABC/3TC
+ = Data on file

Quelle: modifiziert nach Daten aus [2]



Dr. Veronique Touzeau-Römer
Univ.-Klinik für Dermatologie, MedUni Wien



Dr. Elmar Wallner
Innere Medizin, LKH Graz II

ge von einem PI. Bei etwa 15 % erfolgte eine Neueinstellung auf Biktarvy® (Abb. 3).

Bei den INSTI, von denen auf Biktarvy® umgestellt wurde, handelte es sich zu ca. 50% um Dolutegravir, bei knapp über 40% um Elvitegravir/Cobicistat und bei unter 10% um Raltegravir. Als Gründe für den Switch zu Biktarvy® wurden in der Hälfte der Fälle „Vereinfachung“ angegeben, bei etwas unter 20% „mögliche Langzeit-Nebenwirkungen“.

Die bisherige Therapiedauer auf Biktarvy® betrug bei mehr als 60% über sechs Monate, bei ca. 12% vier bis sechs Monate, bei knapp über 20% ein bis drei Monate.

13 Patienten wurden von Biktarvy® auf andere Regime umgestellt. Die Gründe dafür waren vielfältig und umfassten eine Epilepsie-Exazerbation (aber eigentlich Patientenwunsch), Gelenkschmerzen, Chemotherapien, Übelkeit, Fatigue, Meteorismus, Dysästhesien und Haft. Gewichtszunahme war in keinem Fall der Grund. Die dritten Substanzen, auf die umgestellt wurde, waren in 45% Dolutegravir, zu über 25% Rilpivirin, zu ca. 18% Raltegravir und unter 10% Elvitegravir.

Bei ca. 27% betrug die Zeit bis zur Besserung der Beschwerden nach Umstellung weniger als zwei Wochen, bei ca. 8% sechs Monate, und etwa 35% hatten trotz Umstellung weiterhin Beschwerden.

2.3 Kohorte Medizinische Universität Wien

Im AKH Wien wurden seit der Zulassung von Biktarvy® 253 Patientinnen und Patienten auf das Medikament eingestellt. Auch in dieser Kohorte finden sich überwiegend Männer. Das liegt auch daran, dass wegen der fehlenden Daten in der Schwangerschaft mehr Männer eingestellt wurden. Etwa zwei Drittel wurden von einem INSTI auf Biktarvy® umgestellt, für knapp 16% war es eine Neueinstellung, 9% wurden von einem NNRTI umge-

stellt (Abb. 3). Unter den INSTIs, von denen umgestellt wurde, waren 75% Dolutegravir, 23% Elvitegravir/Cobicistat und weniger als 3% Raltegravir.

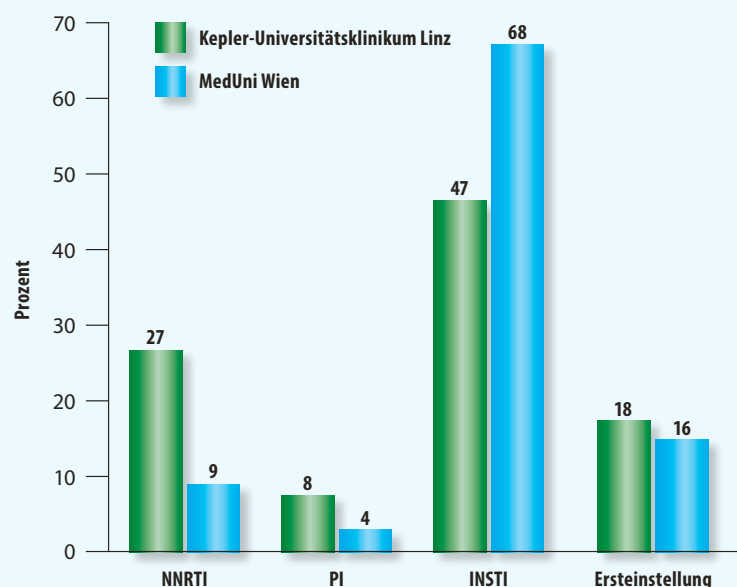
Mehr als die Hälfte der Umstellungen erfolgte zum Zweck der Vereinfachung, 18% wegen Medikamenteninteraktionen, 5,5% wegen aktueller und 5% wegen möglicher zukünftiger Nebenwirkungen (z. B. Absetzen von DTG/ABC/3TC, um kardiovaskuläre Langzeitfolgen durch Abacavir zu vermeiden). Auch die Umstellung im Rahmen klinischer Studien spielte da und dort eine Rolle.

Mehr als die Hälfte der Patienten stand bereits mehr als sechs Monate unter Biktarvy®.

15 Patienten – zwölf Männer und drei Frauen – wurden von Biktarvy® auf eine andere ART umgestellt. Von diesen Patienten waren zwei Drittel für drei Monate oder kürzer auf Biktarvy® eingestellt. Gründe für die Umstellung waren größtenteils unspezifische Symptome: gastrointestinale Beschwerden (n = 7; zum Großteil Blähungen), Durchfall (n=2), Müdigkeit (n=3), depressive Verstimmung (n=3), Kopfschmerzen (n=3), Konzentrationsstörungen (n=2), Gewichtszunahme (n=1) und Schwangerschaft (n=1). Der Zusammenhang zwischen diesen Beschwerden und Biktarvy® war in den allermeisten Fällen aus Sicht der behandelnden Ärzte nicht klar herzustellen.

Umgestellt wurde zu 60% auf Dolutegravir, zu 20% auf Elvitegravir/Cobicistat und zu je 6,7% auf Raltegravir, Rilpivirin bzw.

Abb. 3: Core-Agents vor Umstellung auf Biktarvy®



Quellen: Skocic M, Kepler-Universitätsklinikum Linz; Skoll M, MedUni Wien

Doravirin. Die Besserung der Beschwerden erfolgte bei den meisten Patienten nach zwei bis drei Monaten.

2.4 Kohorte Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg

Am ICH Hamburg wird Biktarvy® seit Mitte 2018 eingesetzt. Bis zum zweiten Halbjahr 2019 wurden insgesamt 1.213 Patienten damit behandelt; 11 % waren zuvor ART-naiv.

Im zweiten Halbjahr 2019 waren noch 1.121 Patienten auf Biktarvy® eingestellt. Bei 119 Patienten war Biktarvy® abgesetzt worden, wobei die Gründe dafür – wie auch in den anderen Kohorten – laut den Behandlern zumeist eher subjektiv waren. So waren z.B. bei 32 Patienten Nebenwirkungen im Bereich ZNS/Psyche angegeben worden, wobei sich nur bei drei Patienten eine signifikante Komorbidität feststellen ließ. Bei 21 Patienten war Gewichtsanstieg angegeben, auch hier fand sich jedoch nur bei drei Patienten eine signifikante Komorbidität. Insgesamt waren bei 49 Patienten (das sind 4 % der ursprünglich auf Biktarvy® eingestellten Patienten) Nebenwirkungen im engeren Sinne der Grund für das Absetzen. In manchen Fällen wäre es sicher besser, von „Begleiterscheinungen“ zu sprechen, weil „Nebenwirkungen“ eine Kausalität impliziert.

Gerade bei Gewichtszunahme ist die Wahrnehmung sehr subjektiv. Viele Patienten werden wegen einer angeblichen Gewichtszunahme von Biktarvy® auf Lamivudin/Dolutegravir umgestellt, was unlogisch ist, weil es ja auch Anzeichen gibt, dass Dolutegravir eine Gewichtszunahme auslösen kann.

Zwei der wesentlichen Gründe, warum in Hamburg relativ viel auf Biktarvy® eingestellt wurde, war der von Anfang an relativ günstige Preis und die Vereinfachung auf eine Tablette.

3. Therapie- und Präventionskonzepte

3.1 ART-Start

Alle relevanten klinischen Leitlinien zur HIV-Therapie empfehlen inzwischen den Beginn einer ART bei jedem Infizierten, unabhängig von der CD4-Zellzahl und der Viruslast [1, 19, 20]. Dies beruht auf Studien, die zeigten, dass der Beginn einer ART auch bei CD4-Zellzahlen $\geq 500/\text{mm}^3$ das Risiko schwerer AIDS- und Nicht-AIDS-Ereignisse senkt und die Mortalität bei PLWH reduziert [21, 22]. Weitere Studien zeigten, dass ein sofortiger Beginn – definiert als Therapiebeginn am Tag der HIV-Diagnose oder wenigstens innerhalb einer Woche – folgende Vorteile mit sich bringt: kürzere Zeit bis zur Virussuppression, besseres Verbleiben in Therapie, erhöhte virale Suppressionsraten und reduzierte Mortalität [23-28].

3.2 Postexpositionsprophylaxe

Zur Postexpositionsprophylaxe (PEP) ist laut den aktuellen EACS-Guidelines [1] Folgendes zu sagen:

- Die Quellperson sollte so schnell wie möglich auf HCV und – falls der HIV-Status unbekannt ist – auch auf HIV getestet werden.
- Wenn die Quellperson unter ART steht, aber eine Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze aufweist, sollten Resistenztests durchgeführt werden.
- Die PEP sollte gemäß der Behandlungs- und Resistenzanamnese der Quellperson individualisiert werden.
- Nach sexueller Exposition ist eine PEP dann nicht mehr erforderlich, wenn die Quellperson eine dokumentierte Viruslast unter der Nachweisgrenze aufweist.
- Eine PEP sollte idealerweise innerhalb von vier Stunden nach Exposition, aber jedenfalls nicht später als nach 48 bis 72 Stunden begonnen werden.
- Die PEP sollte vier Wochen lang verabreicht werden, außer wenn sich nach Beginn herausstellt, dass keine PEP-Indikation besteht.
- Nach sexueller Exposition umfassende Untersuchung/ Screening bezüglich sexueller Gesundheit, einschließlich Beratung bezüglich Notfall-Kontrazeption.

4. Ökonomische Aspekte

Die monatlichen Kosten für eine ART liegen in Österreich, je nach Kombination, zwischen 220 und 1.200 Euro (Kassenverkaufspreis). Die genauen Kosten lassen sich in der Praxis schwer berechnen, weil manche Rabattverträge zwischen Sozialversicherungsträgern und Herstellern nicht öffentlich bekannt sind.

Die tatsächlichen Kosten einer ART können jedoch nur im Verhältnis zum Nutzen eingeordnet werden. Hier sind neben den reinen Arzneimittelkosten auch Nebenwirkungen mit dem daraus resultierenden diagnostischen und therapeutischen Aufwand zu berücksichtigen, sowohl auf subjektiver (Symptombelastung, Lebensqualität) als auch auf objektiver Ebene (messbare Organtoxizität). Ansprechraten, Immunrekonstitution sowie Resistenzraten mit den diagnostischen und therapeutischen Folgekosten spielen ebenfalls eine Rolle.

Biktarvy® schneidet hier insgesamt eher günstig ab (mittlerer Kostenbereich, relativ geringe Nebenwirkungen – soweit objektivierbar, bisher so gut wie keine Resistenzen).

5. Expertendiskussion, thematisch zusammengefasst

Allgemeines

- Ein Vorteil für Biktarvy® besteht darin, dass es unabhängig von der Nahrungsaufnahme angewendet werden kann.
- Die Tablettengröße spielt eine Rolle. Patienten schätzen die kleine Biktarvy®-Tablette, und auch bei Schluckstörungen ist eine kleine Tablette von Vorteil.
- Welche Regime werden in Zukunft wichtig werden? DTG/ABC/3TC wird eine geringere Rolle spielen, sowohl bei Neueinstellungen als auch bei Umstellungen. Die Frage wird sein, wie sich Doravirin/F/TDF und die Zweifachkombinationen bewähren werden.

Nebenwirkungen

- Allgemein ist zu sagen, dass Nebenwirkungen, die unter einer ART von den Patienten angegeben werden, nur in etwa der Hälfte der Fälle objektivierbar sind.
- Die meisten Nebenwirkungen treten im ersten Monat nach Ein- oder Umstellung auf.
- Gewichtszunahme: Möglich wäre ein Zusammenhang zwischen Übelkeit unter Abacavir und geringerer Gewichtszunahme (Studie 1489). Andererseits spielt die kumulative Einnahme von zusätzlichen Kalorien bei Regimen, zu denen man essen muss, eine größere Rolle als angenommen. Homosexuelle Männer sind in der Regel sehr sensibel auf Gewichtszunahme. Das kann in Einzelfällen auch bei modernen Regimen eine Rolle spielen (siehe dazu auch das Paper von Sax [29]). In der persönlichen klinischen Erfahrung werden auch Gewichtsabnahmen von 5–7kg nach Umstellung von DTG/ABC/3TC auf Biktarvy oder eine andere Kombination gesehen. Natürlich spielen auch Lebensstilinterventionen eine Rolle. Diese sind auch deshalb wichtig, weil man wegen einer möglichen Gewichtszunahme nicht auf ältere, schlechtere Regime umstellen will. Wichtig ist, das Thema von Anfang an zu kommunizieren, da Patienten selten von sich aus darauf zu sprechen kommen.
- Übelkeit unter DTG/ABC/3TC: Übelkeit kommt vor und ist auch ein Umstellungsgrund; Neueinstellungen auf DTG/ABC/3TC sind deshalb selten. Nicht klar ist, welche Substanz dafür verantwortlich ist: Dolutegravir oder Abacavir. Die Meinungen dazu sind geteilt. Die persönliche klinische Erfahrung hat auch gezeigt, dass die Übelkeit verschwindet, wenn man statt der Fixkombination DTG/ABC/3TC die Fixkombination ABC/3TC plus DTG als Einzelwirkstoff gibt.

- ZNS-Nebenwirkungen: Es gibt einen einstelligen Prozentsatz von Patienten, die unter Dolutegravir ZNS-Nebenwirkungen entwickeln und denen es unter Biktarvy® in der Regel besser geht. Es gibt aber auch den umgekehrten Fall.
- Hepatitis B: Es kann passieren, dass eine unter einem Tenofovirhaltigen Regime supprimierte Hepatitis B nach Umstellung z.B. auf Lamivudin/Dolutegravir wieder ausbricht. Das sind nicht viele Fälle, aber es gibt sie. Eine latente chronische Hepatitis B sollte von der ART abgedeckt sein.
- Ging es den meisten Patienten besser, die von einem Dolutegravir-Regime auf Biktarvy® umgestellt wurden? Die meisten Patienten wurden nicht wegen Nebenwirkungen, sondern aus Kostengründen umgestellt.

Umstellungen

- Man kann grundsätzlich fragen, ob es angebracht ist, fast alle Patienten auf ein neues Regime umzustellen. Das geschieht jetzt mit Biktarvy®, aber das geschah damals auch mit DTG/ABC/3TC.
- Umstellungen weg von Biktarvy®: Kommt vor, sind aber Einzelfälle.
- Was haben Patienten bekommen, bei denen Biktarvy® aus Gründen von Wechselwirkungen nicht gegeben werden konnte? Vor allem Raltegravir FTC/TDF.
- Was sind Gründe, um nicht auf Biktarvy® umzustellen? Allgemeine Zurückhaltung, ein gut funktionierendes Regime zu ändern. Zudem ist Biktarvy® noch nicht so lang in Verwendung, also weniger klinische Erfahrung.
- Was sind Gründe, um einen Switch aktiv anzusprechen? Unter anderem der Versuch, das günstigste Medikament zu verschreiben. Laut Studie 1844 ist es sogar Patienten, die meinten, DTG/ABC/3TC gut vertragen zu haben, nach randomisierungsbedingter Umstellung auf Biktarvy® besser gegangen. Das ist wohl ein guter Grund, den Switch aktiv anzusprechen. Es gibt auch noch keine Daten zu Schwangerschaften, was allerdings zum Teil auch für Dolutegravir und Elvitegravir gilt. Letztlich ist das aktive Ansprechen einer Umstellung aber wohl eine individuelle ärztliche Entscheidung.
- Lamivudin/Dolutegravir als Umstellungskonkurrent zu Biktarvy®: Es ist leichter, von DTG/ABC/3TC auf Lamivudin/Dolutegravir und von Dolutegravir + F/TAF auf Biktarvy® umzusteigen. Im ersten Fall wird de facto nur Abacavir

weggelassen. Im zweiten Fall wird Dolutegravir durch Bictegravir ersetzt. Eine Umstellung von DTG/ABC/3TC auf Biktarvy® ersetzt drei Substanzen durch drei andere.

- Soll also das Vorregime die Umstellung bestimmen?
Wenn der Patient es gut vertragen hat, eventuell schon. Wenn jedoch wegen Unverträglichkeit umgestellt wird, selbstverständlich nicht bzw. dann nur als negatives Beispiel.
- Umstellung auf eine Zweierkombination
Hier sind Resistenzen sicher ein Thema. Sind Zweierkombinationen diesbezüglich den Dreierkombinationen gleichwertig?
Das Versprechen der Zweierkombination wäre: weniger Nebenwirkungen und geringerer Preis. Der Preisvorteil ist aber nicht so dramatisch. Was die Nebenwirkungen angeht, so reduzieren sich diese bei TDF auf die Niere, sonst bleibt alles gleich.
Die Latte für eine Resistenzanalyse liegt bei der Zweierkombination sicher niedriger, d.h. man würde unter einer Zweierkombination früher oder eher eine Resistenzanalyse veranlassen als unter einer Dreierkombination.
Beides mag seine Berechtigung haben. Die Zweierkombination soll die gleiche Effektivität mit weniger Medikamenten bringen. Die meisten Nebenwirkungen zeigen sich erst nach Jahren. Und jede Therapie ist für ein anderes Patientenkollektiv geeignet.

Rascher Therapiebeginn

- Ein ART-Beginn am selben Tag, an dem die HIV-Infektion diagnostiziert wird, ist schon deshalb schwierig, weil allein für die Diagnose zwei Tests erforderlich sind.
Die Frage, wie schnell man mit der ART beginnt, hängt sehr vom Stadium und Zustand des Patienten ab. Bis die Viruslast eines Patienten supprimiert ist, dauert es selbst bei den Integrasehemmern acht bis 12 Wochen. Ein zeitnaher Beginn ist also sicher sinnvoll, es muss sich allerdings nicht zwingend um den ersten Tag nach der Diagnose handeln.
Das wichtigste Argument für den raschen Beginn ist, dass der Patient in Behandlung kommt und in professioneller Betreuung bleibt. Er bekommt sofort eine Lösung an die Hand, mit der er auf der Stelle seine Krankheit behandeln kann.
Die Meinungen sind hier geteilt: Die einen befürchten, der rasche Beginn könne den Patienten überfordern und die Therapiemöglichkeiten stark einschränken; darüber hinaus besteht die Gefahr von opportunistischen Infektionen. Die anderen plädieren für einen raschen Therapiestart, um eine baldige Suppression zu ermöglichen und den Patienten im System zu halten.
Sicher sinnvoll ist ein sofortiger Therapiestart, wenn der Verdacht auf eine akute HIV-Infektion besteht. ■

LITERATUR 1. European AIDS Clinical Society (EACS), Adresse: https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf. Zuletzt aufgerufen 2020/02/29 2. Orkin C et al., EACS, Basel 2019. Abstract #PE3/14 3. Molina JM et al., Lancet HIV 2018;5(7):e357-e365 4. Daar ES et al., Lancet HIV 2018;5(7):e347-e356 5. Kityo C et al., CROI, 2018. Abstract #500 6. Gaur A et al., CROI, Seattle 2019. Oral 46 7. Maggiolo F et al., EACS, Basel 2019. Abstract #PE9/49 8. Orkin C et al., EACS, Basel 2019. Abstract #PS7/6 9. Wohl DA et al., IDWeek, San Francisco 2018. Abstract #LB4 10. Stellbrink HJ et al., Lancet HIV 2019;6(6):e364-e372 11. Kumar PN et al., AIDS Res Ther 2009;6:3 12. Wohl D et al., Patient 2018;11(5):561-573 13. Andreatta K et al., CROI, Seattle 2019. Abstract #552 14. Tsiang M et al., Antimicrob Agents Chemother 2016;60(12):7086-7097 15. White K et al., 14th European Workshop on HIV & Hepatitis, Rome 2016. Abstract #O-01 16. Acosta RK et al., CROI, Seattle 2019. Abstract #551 17. Mulato A et al., IAS, Mexico City 2019. Abstract #TUPEA103 18. Vanig T et al., EACS, Basel 2019. Abstract #PE13/7 19. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, Adresse: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. Zuletzt aufgerufen 2020/02/27 20. World Health Organization, Adresse: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations-2016/en/>. Zuletzt aufgerufen 2020/02/27 21. Lundgren JD et al., N Engl J Med 2015;373(9):795-807 22. Danel C et al., N Engl J Med 2015;373(9):808-822 23. Ford N et al., AIDS 2018;32(1):17-23 24. Koenig SP et al., PLoS Med 2017;14(7):e1002357 25. Rosen S et al., PLoS Med 2016;13(5):e1002015 26. Pilcher CD et al., J Acquir Immune Defic Syndr 2017;74(1):44-51 27. Zhao Y et al., Clin Infect Dis 2018;66(5):727-734 28. Gay CL et al., AIDS 2016;30(18):2815-2822 29. Sax PE et al., Clin Infect Dis 2019;E-Pub: 2019/10/14

FACHKURZINFORMATION: Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg 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 Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irland. **Rezept- und apothekenpflichtig, NR.** 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, FaxNr.: +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: Februar 2020

IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH., Schloss 4, 2542 Kottlingbrunn, Tel.: +43 699 11616333, Geschäftsführung: Karl Buresch, Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhr. **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** OA Priv.-Doz. Dr. Alexander Zoufaly, Dr. Piotr Cichoń, OA Dr. Bernhard Haas, OA Dr. Angela Öllinger, Dr. Horst Schalk, OA Dr. Brigitte Schmied, OA Dr. Georg Schober, Dr. Matthias Skocic, Dr. Michael Skoll, Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink, Dr. Veronique Touzeau-Römer, Dr. Elmar Wallner. **Layout und DTP:** Konstantin Riemerschmid. **Fotos:** Archiv, beige stellt; **Titelbild:** shutterstock.com; **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. AT-HIV-2020-07-0015