

AMB 2013, 47, 69a

HIV-Infektion - neuer Integrasehemmer Dolutegravir nur einmal täglich einzunehmen

Neue antiretrovirale Wirkstoffe haben Morbidität und Letalität HIV-infizierter Patienten deutlich verringert (1, 2). Die Therapie ist auch insgesamt besser verträglich und die „Tablettenlast“ geringer geworden (3). Dazu haben die Integrasehemmer (z.B. Elvitegravir, Etravirin, Raltegravir) wesentlich beigetragen. Dies ist eine Gruppe von Wirkstoffen, die das retrovirale Enzym Integrase blockieren, mit dem sich das Provirus in das Genom der Wirtszelle einschleust (4, 5). Elvitegravir ist auch in einer Vierfach-Kombination (= „Quad“; Stribild[®]) enthalten (5) und seit dem 29. Mai 2013 in Europa zugelassen. Nun wurde ein weiterer Integrasehemmer, Dolutegravir, der bereits bei nicht vorbehandelten HIV-infizierten Patienten getestet wurde (6, 7), auch bei bereits vorbehandelten Patienten geprüft (8).

In dieser Phase-III-Studie wurde Dolutegravir gegen den etablierten zugelassenen Integrasehemmer Raltegravir (Isentress[®]) getestet. Sie war als Nicht-Unterlegenheitsstudie (Grenze: 12% Unterschied) randomisiert (1:1), doppelblind angelegt und vom Hersteller unterstützt. Im Oktober 2010 wurden insgesamt 715 HIV-infizierte Patienten eingeschlossen mit einer Viruslast von ≥ 400 Kopien/ml und mit Resistenzen gegen mindestens zwei antiretrovirale Substanzen, aber mit noch einer oder mit zwei wirksamen Optionen für eine Kombinationstherapie. Die eine Gruppe (n = 354) bekam einmal 50 mg/d Dolutegravir, die andere (n = 361) zweimal 400 mg Raltegravir (zugelassene Dosierung) in Kombination mit der vom Therapeuten ausgewählten Hintergrundtherapie (Kombinationstherapie). Primärer Endpunkt der Studie war der Rückgang der Viruslast auf < 50 Kopien/ml (unter der Nachweisgrenze) in Woche 48. Ein sekundärer Endpunkt war das Auftreten von Resistenzen gegen Integrasehemmer. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wurden registriert.

Der primäre Endpunkt (Viruslast unter der Nachweisgrenze) wurde bei 251 (71%) Patienten in der Dolutegravir- und bei 230 (64%) in der Raltegravir-Gruppe erreicht. Somit ergab sich definitionsgemäß keine Unterlegenheit. Bei der Auswertung des sekundären Endpunkts (Resistenzen) zeigte sich ein Vorteil für Dolutegravir: in der

Dolutegravir- traten 4 und in der Raltegravir-Gruppe 17 Resistenzen gegen Integrasehemmer auf (Unterschied -3,7%; CI: -6,1 bis -1,2; p = 0,003).

Die Zahl der Patienten, die wegen UAW die Studientherapie abbrechen musste, war in beiden Gruppen gering und nicht unterschiedlich: 9 (3%) in der Dolutegravir- vs. 14 (4%) in der Raltegravir-Gruppe. Die Gründe für den Therapieabbruch waren z.B. Anstieg der Leber- oder Nierenretentionswerte. Andere UAW wie Diarrhö, Kopfschmerzen und obere Atemwegsinfekte waren fast gleich verteilt und zum Teil auf die Kombinationstherapie zurückzuführen.

Fazit: Dolutegravir ist ein neuer Integrasehemmer, der im Rahmen der antiretroviralen Kombinationstherapie bei HIV-Infektion nur einmal täglich eingenommen werden muss. Die Wirksamkeit bei bereits ohne Integrasehemmer vorbehandelten Patienten mit Resistenzen gegen verschiedene antiretrovirale Wirkstoffe ist gut. Gravierende Nebenwirkungen fanden sich in dieser Studie mit 48 Wochen Nachbeobachtung nur in geringer Zahl. Dolutegravir ist unter dem Handelsnamen Tivicay[®] in den USA seit dem 13.8.2013 zugelassen. Die Zulassung bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ist beantragt.

Literatur

1. Palella, F.J., et al. (HOPS = HIV OutPatient Study): N. Engl. J. Med. 1998, **338**, 853.
2. Palella, F.J., et al. (HOPS = HIV OutPatient Study): Ann. Intern. Med. 2009, **151**, 73.
3. AMB 2006, **40**, 24b.
4. AMB 2009, **43**, 22.
5. AMB 2012, **46**, 60.
6. van Lunzen, J., et al. (SPRING-1): Lancet Infect. Dis. 2012, **12**, 111.
7. Raffi, F., et al. (SPRING-2): Lancet 2013, **381**, 735.
8. Cahn, P., et al. (SAILING): Lancet 2013, **382**, 700.