



Biktarvy®

die aktuelle Datenlage
und klinische Erfahrungen

Zur Fixkombination von Bictegravir, Emtricitabin und Tenofoviralaftamid (B/F/TAF, Biktarvy®) gibt es nun Vier-Jahres-Daten für therapienaive Patienten. Zudem wurden im Herbst 2020 in Glasgow und bei der ID-Week neue Daten für supprimierte Patienten präsentiert. In Österreich wird Biktarvy® seit 1. April 2019 erstattet (die EMA-Zulassung erfolgte am 21. Juni 2018). Somit gibt es hierzulande zwei Jahre „Real World“-Erfahrung mit dem Medikament. Das nun vorliegende Experten-Paper wurde auf Basis des virtuellen Meetings vom 29. April 2021 erstellt.

1. Klinische Daten B/F/TAF – Was gibt es Neues?

1.1 Therapienaive Patienten

Die Studien 1489 [1] und 1490 [2], in denen B/F/TAF mit DTG¹-basierten Regimen verglichen wurde, wurden nach der geplanten verblindeten Laufzeit von 144 Wochen in einer Open-Label-Phase fortgesetzt. Alle Patienten, die daran teilnahmen, wurden je nach vorherigem Studienarm entweder weiterhin mit B/F/TAF behandelt oder darauf umgestellt. Auf dem virtuellen CROI-Meeting 2021 wurden nun die Vier-Jahres-Daten, d.h. die Daten zu Woche 192, präsentiert, wobei diese Ergebnisse einen der vordefinierten sekundären Endpunkte darstellen [3]. Die Teilnehmer waren zwischen 30 und 40 Jahre alt, etwa ein Drittel schwarz, ein Viertel hispanisch, der Rest Kaukasier. Ca. 90% davon waren Männer.

In Studie 1489 waren ursprünglich 631 Patienten randomisiert worden, 477 kamen bis zu Woche 192; in Studie 1490 waren es ursprünglich 657 Patienten, davon zu Woche 192 noch 498 [3].

Experten Statement

AutorInnen: OA Priv.-Doz. Dr. Alexander Zoufaly, Dr.ⁱⁿ Judith Hutterer, OÄ Dr.ⁱⁿ Angela Öllinger, Ass.-Prof. Dr. Armin Rieger, Dr. Horst Schalk, OA Dr. Georg Schober, Mag. Dr. Matthias Skocic, Dr. Michael Skoll, Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink, Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Ninon Taylor, Dr. Elmar Wallner.

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



OA Priv.-Doz.
Dr. Alexander Zoufaly
4. Medizinische Abteilung
mit Infektiologie, Klinikum
Favoriten der Stadt Wien



Dr. Judith Hutterer
Fachärztin für Dermatologie,
Wien



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

©: KUK



Ass.-Prof.
Dr. Armin Rieger
Klin. Abt. für Immundefekt.
und Inf. Hauterkrankungen,
Univ.-Klinik für Dermatologie,
MedUni Wien



Dr. Horst Schalk
Arzt für Allgemeinmedizin,
Wien

In Abbildung 1 sind die virologischen Ergebnisse zu Woche 192 dargestellt. Es zeigte sich eine extrem hohe virologische Suppressionsrate um die 99% [3].

Bis Woche 144 traten in keinem der Studienarme Resistenzmutationen („treatment-emergent resistances“) gegen NRTI oder INSTI auf [4]. Dies war unter B/F/TAF auch bis Woche 192 so. Eine Teilnehmerin entwickelte unter DTG/ABC/3TC eine NRTI-Resistenzmutation (M184V), konnte aber nach der Umstellung auf B/F/TAF wieder virologisch supprimiert werden [3].

Auch die Auswirkung von präexistenten, übertragenen Resistenzmutationen (RAM) auf die Therapieergebnisse wurde untersucht. Insgesamt war die Rate primärer Mutationen gegen NRTI, INSTI und PI zu Studienbeginn in den Studien 1489 und 1490 sehr gering. Höher war die Rate an primären NNRTI-Mutationen, die in den B/F/TAF-Armen zur Baseline 13%, in den DTG-Armen 17% bzw. 14% ausmachten [4].

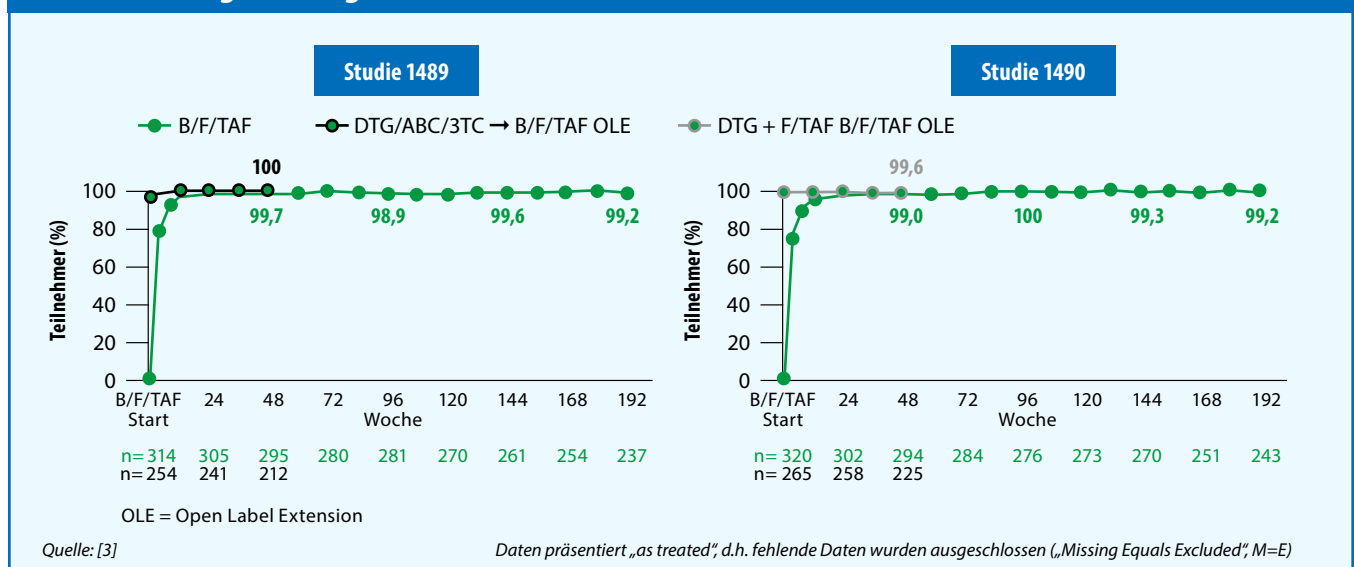
Es zeigten sich bei den Patienten, die irgendeine präexistente Mutation aufwiesen, zu Woche 144 unter B/F/TAF

Suppressionsraten zwischen 99 und 100%. Unter DTG + F/TAF lagen die Suppressionsraten zwischen 98 und 100%; lediglich unter DTG/ABC/3TC lagen die Suppressionsraten etwas niedriger und erreichten bei primären Resistenzmutationen gegen INSTI nur 75% (was jedoch auf dem virologischen Versagen von nur einer Patientin beruht) [4].

In einer auf dem CROI-Meeting 2020 präsentierten Studie wurde das Auftreten viraler Blips in den Studien 1489 und 1490 bis zu Woche 144 untersucht [5]. Dabei wurde zunächst jede HIV-1-RNA ≥ 50 c/ml als Blip definiert. Es zeigte sich, dass 2,7% der Teilnehmer solche multiplen Blips erlebten. 11,5% hatten insgesamt Blips, davon 5,2% < 200 c/ml und 6,3% ≥ 200 c/ml, wobei dies zwischen den Therapiearmen gleich verteilt war. Dazu kamen in einer exploratorischen Analyse bei 21,4% sogenannte „very low level blips“, d.h. HIV-1-RNA < 50 , aber ≥ 20 c/ml [5].

Insgesamt waren nur Blips ≥ 200 c/ml mit einer niedrigeren Suppressionsrate assoziiert, was jedoch an einer geringeren Adhärenz liegen könnte. Während das Auftreten von Blips in den DTG-Armen mit einer signifikant geringeren Suppressions-

Abb. 1: Virologische Ergebnisse zu Woche 192



rate assoziiert war, beeinflussten Blips die virale Suppressionsraten unter B/F/TAF nicht [5].

1.2 Switch-Studien

Im Herbst 2020 wurden bei der „HIV Drug Therapy Glasgow“-Konferenz und bei der ID-Week die Langzeitdaten der B/F/TAF-Switch-Studien 1878 [6] und 1844 [7] präsentiert [8, 9]. In diesen Studien waren Patienten von einem Regime aus geboostertem PI (DRV oder ATV) + 2 NRTIs [6] bzw. DTG/ABC/3TC [7] entweder auf B/F/TAF umgestellt worden oder verblieben auf dem ursprünglichen Regime. Der jeweilige primäre Endpunkt – die Nichtunterlegenheit von B/F/TAF

nach 48 Wochen – wurde in beiden Studien gezeigt [6, 7]. In den anschließenden Open-Label-Phasen beider Studien erhielten alle Patienten B/F/TAF. Nach 144 (Studie 1878) [8] bzw. 168 (Studie 1844) [9] Wochen zeigten sich unter B/F/TAF hohe Suppressionsraten von 99–100% [8, 9].

Auch in diesen beiden Studien traten keine „treatment-emergent resistances“ auf. Abbildung 2 zeigt eine Subgruppenanalyse im Hinblick auf präexistente Resistenzen. B/F/TAF war bei virologisch supprimierten PLWH („People Living With HIV“) hocheffektiv, ungeachtet präexistenter Resistenzmutationen, auch wenn es sich um M184V/I handelte [8, 9].

Abb. 2: Suppressionsraten in Studie 1878 zu Woche 144 (2a) und in Studie 1844 zu Woche 168 (2b) nach Ausgangsresistenzen

2a) Virologische Suppression nach Ausgangsresistenz – LOCF

B/F/TAF (alle)	525/532	99 %
Ausgangsresistenzdaten vorhanden	491/498	99 %
Keine Resistenz	283/285	99 %
Irgendeine Resistenz	208/213	98 %
NRTI-Resistenz	94/98	96 %
M184V/I	59/62	95 %
≥ 1 TAMs	52/54	96 %
NNRTI-Resistenz	127/129	98 %
PI-Resistenz	52/52	100 %
INSTI-Resistenz	14/14	100 %

LOCF = Last Observation Carried Forward
TAM = Thymidin-Analog-Mutation

Teilnehmer (%)

Quelle: [8]

2b) Virologische Ergebnisse nach archivierten Resistenzen

		n (%)	Teilnehmer mit HIV-1-RNA <50 Kopien/ml (%)
B/F/TAF (alle, n=547%)	Mit Ausgangsdaten	522 (96)	521/522 98 %
Ausgangs-Resistenzdaten verfügbar (n=522)	Keine primäre Resistenz	361 (69)	353/361 98 %
	Irgendeine primäre Resistenz	161 (31)	159/161 99 %
	NRTI-R	48 (9)	47/48 98 %
	M184V/I	17 (3)	17/17 100 %
	Jegliche TAM	36 (7)	35/36 97 %
	1–2 TAMs	28 (5)	28/28 100 %
	>3 TAMs	8 (2)	7/8 88 %
	NNRTI-Resistenz	88 (17)	86/88 98 %
	PI-Resistenz	54 (10)	53/54 98 %
	INSTI-Resistenz	16 (3)	16/16 100 %
	T97A	12 (2)	12/12 100 %

Quelle: [9]

TAM = Thymidin-Analog-Mutation



Dr. Georg Schober

Arzt für Allgemeinmedizin,
Winklarn



©: KUK

Mag. Dr. Matthias Skocic

Klinik für Dermatologie
und Venerologie, Kepler
Universitätsklinikum, Linz



Dr. Michael Skoll

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



**Prof.
Dr. Hans-Jürgen
Stellbrink**

Infektionsmedizinisches
Centrum Hamburg



**Priv.-Doz.ⁱⁿ
Dr.ⁱⁿ Ninon Taylor**

Fachärztin für
Innere Medizin und
Dermatologie, Salzburg

In einer ebenfalls in Glasgow präsentierten Analyse wurden gepoolte Daten aus sechs Switch-Studien mit insgesamt 2.034 auf B/F/TAF umgestellten Patienten untersucht, um herauszufinden, welchen Einfluss eine präexistente M184V/I-Mutation auf die Suppressionsrate hat [10]. Insgesamt wurde diese Mutation bei 10% der virussupprimierten Patienten gefunden, wobei der Großteil in historischen Genotypen nicht dokumentiert war, sondern mittels Analyse der proviralen DNA festgestellt wurde [10].

Die viralen Suppressionsraten lagen in der gepoolten B/F/TAF-Gruppe zwischen 97 und 100%, auch dann, wenn neben einer M184V/I-Mutation auch noch andere Resistenzmutationen, wie z.B. K65R oder RAMs gegen INSTI, vorlagen [10].

In Studie 4449 untersuchte man 86 PLWH im Alter ≥ 65 Jahre, die von E/c/F/TAF oder F/TDF + 3. Substanz auf B/F/TAF umgestellt wurden oder auf dem ursprünglichen Regime verblieben. Der primäre Endpunkt waren die Suppressionsraten nach 48 Wochen [11]. In Glasgow wurden die 72-Wochen-Daten vorgestellt [12].

Hier zeigte sich unter B/F/TAF eine Suppressionsrate von 94%, während von 6% Daten fehlten. Eine HIV-1-RNA ≥ 50 c/ml wurde bei keinem Patienten festgestellt. Auch in dieser Studie trat unter Therapie mit B/F/TAF keine Resistenzmutation auf [12]. Auf die Studienmedikation bezogene unerwünschte Wirkungen (AE) der Grade 3 oder 4 traten unter B/F/TAF bei 2,3% auf; keine AE wurde als schwer gewertet. Es traten keine renalen AEs auf. Zwei Todesfälle in der Studie standen nicht mit B/F/TAF in Verbindung. Die eGFR zeigte initial einen leichten Abfall, was wegen der Hemmung bestimmter renaler Transportproteine durch Bictegravir zu erwarten war. Nach wenigen Wochen stabilisierte sich die eGFR jedoch [12].

2. B/F/TAF – Real-World-Erfahrungen

2.1 Kohorte Linz

In der HIV-Kohorte des Kepler Universitätsklinikums Linz wurden bisher insgesamt 228 Patienten mit B/F/TAF behandelt (59 Frauen und 169 Männer); per Stichtag 31. März 2021 stan-

den 202 PLWH (52 Frauen, 150 Männer) unter dieser Therapie. Die meisten Patienten sind zwischen 30 und 60 Jahre alt. Zwar ist die Altersverteilung gegenüber der Normalbevölkerung noch ein wenig nach links verschoben, aber es ist über die Jahre, gemäß den bekannten demographischen Daten, eine Annäherung der Altersstruktur der PLWH an die Allgemeinbevölkerung zu beobachten.

Der häufigste Übertragungsweg ist sexuelle Transmission unter MSM, gefolgt von heterosexuellem Verkehr. Intravenöser Drogengebrauch (IVDU) spielt in dieser Kohorte eine relativ geringe Rolle.

Die Core-Agents, von denen auf B/F/TAF umgestellt wurde, waren überwiegend INSTIs, gefolgt von NNRTIs. Innerhalb der INSTIs wurde überwiegend von DTG umgestellt, gefolgt von EVG/c und RAL (Abb. 3). Ca. 23% waren Neueinstellungen auf B/F/TAF.

Der wichtigste Grund für die Umstellung war der Wunsch nach Vereinfachung des Regimes, dann kamen Medikamenteninteraktionen (DDI) und potenzielle sowie tatsächliche AEs. Dabei bezogen sich potenzielle DDIs hauptsächlich auf EVG/c, potenzielle AEs hauptsächlich auf EFV.

Der größte Teil der Patienten (n=99) erhielt B/F/TAF zwölf bis 24 Monate lang, ein kleinerer Teil (n=38) auch schon länger. 88 Patienten erhielten B/F/TAF für eine Dauer zwischen einem Monat und einem Jahr.

Eine Umstellung weg von B/F/TAF auf ein anderes Regime erfolgte bei 26 Patienten, von denen jedoch einer wieder zurück auf B/F/TAF umgestellt wurde. Bei Umstellung weg von B/F/TAF war der größte Teil der PLWH weniger als ein Jahr mit B/F/TAF behandelt worden. Die Gründe für diese Umstellungen waren vielfältig, z.B. Kopfschmerzen (n=4), Umstellung auf ein duales Regime (n=4), Gelenkschmerzen, Gewichtszunahme, virologisches Versagen oder Chemotherapie (n=jeweils 2). 14 von 25 Patienten wurden auf DTG umgestellt, je vier auf RPV bzw. DOR und je einer auf DRV, EVG bzw. RAL.

2.2 Kohorte Wien

In der HIV-Kohorte des Wiener AKH waren per 25. April 2021 insgesamt 457 Patienten auf B/F/TAF eingestellt worden. Der



Dr. Elmar Wallner

Abt. für Gastroenterologie,
Infektiologie und
Pneumologie, LKH Graz II,
Standort West

größte Anteil ist zwischen 30 und 40 Jahre alt, gefolgt von den 40- bis 50- und den 50- bis 60-Jährigen. Vom Transmissionsweg her sind 54% MSM, 29% heterosexuell und 13% IVDU zu verzeichnen.

Vor der Umstellung hatten knapp zwei Drittel INSTI erhalten, nur 6% NNRTI und 3% PI. Bei knapp 20% handelte es sich um Neueinstellungen auf B/F/TAF. Von den Patienten, die vor der Umstellung INSTI erhalten hatten, waren 70% auf DTG, 28% auf EVG/c und knapp über 2% auf RAL eingestellt gewesen (s. Abb. 3).

Der häufigste Grund für die Umstellung zu B/F/TAF war auch in dieser Kohorte die Vereinfachung des Regimes (45%), bei knapp 20% DDI (v.a. bei geboosterten PIs bzw. EVG/c), bei jeweils knapp über 4% waren es bereits eingetretene oder potenzielle AEs, bei 19% wurde B/F/TAF als Erstmedikament ver-

schrieben. Zwei Drittel der Patienten unter B/F/TAF sind bereits mehr als zwölf Monate in Behandlung.

48 Patienten wurden von B/F/TAF auf eine andere ART umgestellt (d.h. derzeit sind noch 409 Patienten auf B/F/TAF).

Der häufigste Grund für eine solche Umstellung war die Aufnahme in eine Studie mit einem anderen ART-Medikament (n=23), gefolgt von gastrointestinalen Beschwerden, Müdigkeit oder Patientenwunsch (n=jeweils 5), depressiver Verstimmung, Kopfschmerzen (n=jeweils 4) sowie Gewichtszunahme (n=3), Konzentrationsstörungen und Durchfall (n=jeweils 2).

Es wurde jedoch keines dieser Probleme von den Behandlern als eindeutig im Zusammenhang mit der Therapie stehend qualifiziert.

2.3 Kohorte Hamburg

Das Infektionsmedizinische Centrum Hamburg (ICH) konnte im Rahmen klinischer Studien schon seit 2015 Erfahrungen mit B/F/TAF sammeln. Insgesamt wurden bis 31. März 2021 1.500 Therapien mit B/F/TAF begonnen, aktuell waren noch 1.212 Patienten damit in Behandlung. Dies ist ein erheblicher Anteil der Gesamtzahl der PLWH, die im ICH behandelt werden. Zwischen Juli 2018 und Dezember 2020 waren dies 3.357 Personen.

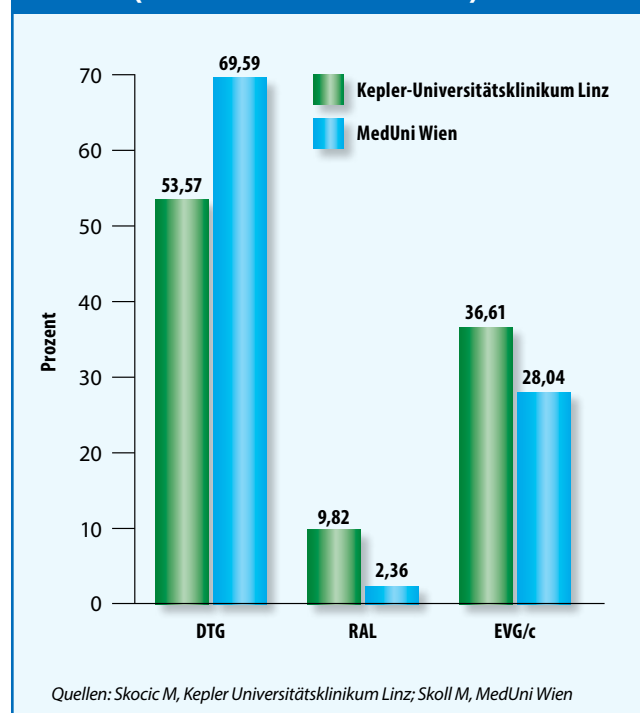
Bis Ende 2020 waren 11% der B/F/TAF-Behandlungen Neueinstellungen, 89% Umstellungen. 90,5% waren männlich (vorwiegend MSM), 9,5% weiblich. Etwa 5% waren late presenter, die entweder CD4-Zellen unter 200/µl oder AIDS hatten.

Bei den Vorregimen der auf B/F/TAF umgestellten Patienten handelte es sich bei 42% um DTG + F/TAF, bei 21% um EVG/c + F/TAF oder F/TDF, bei 12% um RPV + F/TAF oder F/TDF, bei 8% um DRV + F/TAF, bei 17% um andere ART-Regime. Insgesamt erhielten 22% der Patienten in ihrer Vortherapie TDF.

Die Gründe für die Umstellung auf B/F/TAF waren zum Teil höhere Kosten anderer Regime (wegen des Wirtschaftlichkeitsgebots der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung), selektive Nonadhärenz, genetische Resistenzbarrieren und (bei geboosterten Regimen) auch DDI.

Daten aus dem zweiten Halbjahr 2019 zeigen, dass 32 Patienten B/F/TAF wegen zentralnervöser bzw. psychischer AEs absetzten, 28 Patienten nicht mehr zu Visiten kamen; 21 klagten über Gewichtsanstieg (der allerdings bei zwölf Patienten nicht substantiierbar war, nur bei zwei Fällen war es eine signifikante Komorbidität), sieben über gastrointestinale Beschwerden. Bei neun Patienten waren die Beschwerden sehr unspezifisch und ev. somatoform. DDI waren nur bei einem Patienten, der eine Therapie wegen atypischer Mykobakterien benötigte, ein Grund für eine Umstellung.

Abb. 3: INSTI vor Switch zu B/F/TAF (Kohorten Linz und Wien)



3. Therapiekonzepte heute und morgen

Die im Bezug auf ART-Konzepte derzeit und für die nähere Zukunft sicherlich relevantesten Themen sind einerseits die Frage Triple- vs. Dualtherapie, andererseits orale vs. injizierbare ART.

3.1 Triple- vs. Dualtherapie

Viele zuvor bestehende Probleme von oralen Tripletherapien, wie ossäre und renale Nebenwirkungen, ZNS-Symptome, DDI und kardiovaskuläre Risiken, treten bei Einsatz von B/F/TAF kaum mehr auf. Lediglich eine Gewichtszunahme ist in manchen Fällen noch Thema.

Auch bezüglich Resistenzentwicklung im Worst-Case-Szenario einer unkontrollierten HIV-Replikation besteht mit B/F/TAF kein sehr großes Risiko mehr. Die genetische Hürde für eine Resistenzentwicklung ist bei B/F/TAF sehr hoch, die Forgiveness groß und die Pharmakokinetik günstig.

Die Annahme, dass zwei Medikamente auf jeden Fall weniger toxisch sein müssen als drei, ist z.B. aus den GEMINI-Studien, in denen die Dualtherapie DTG + 3TC mit DTG + F/TDF verglichen wurde, nicht abzulesen. Hier zeigte sich bei den Studienabbrüchen wegen AE oder Tod kein Vorteil der dualen gegenüber der Tripletherapie [13, 14]. Auch entwickelte ein Patient mit intermittierender Nichtadhärenz unter DTG + 3TC zunächst eine M184V- und dann eine R263R/K-Mutation [15]. Ähnlich auch in der TANGO-Studie, in der die Studienabbrüche wegen AE unter DTG/3TC 3,5% ausmachten, unter F/TAF-basierten Therapien aber nur 0,5% [16].

Ein gewisser gewichtssupprimierender Effekt von TDF ist mittlerweile in einigen Studien gezeigt worden; andererseits trat unter B/F/TAF in den Studien 1489 und 1490 mit 3,6 bzw. 3,4kg eine kaum stärkere Gewichtszunahme auf als unter DTG + 3TC in den GEMINI-Studien [3, 14], und auch in TANGO war die Gewichtszunahme unter DTG/3TC exakt gleich wie unter F/TAF-basierten Therapien [16].

In den SWORD-Studien zeigten sich unter der Kombination DTG + RPV spät (nach 112 bzw. 136 Wochen) auftretende Resistenzen, was doch Anlass zur Sorge gibt [17, 18].

Faktum ist oder sollte sein: Jede Therapieumstellung braucht einen medizinisch plausiblen Grund, und man sollte sich auch nicht scheuen, einem Patienten zu erklären, dass eine Umstellung im Einzelfall u.U. nicht sinnvoll ist.

3.2 Injizierbare ART

Was die Erhaltungstherapie mit lang wirksamem Cabotegravir + RPV angeht, so sind sowohl in der FLAIR- als auch in der ATLAS- bzw. ATLAS-2M-Studie doch immer wieder Resistenzentwicklungen beobachtet worden [19-21].

4. Gewichtsveränderungen unter ART

Gewichtsveränderungen müssen unter der Prämisse der globalen Adipositas-Pandemie gesehen werden, die – wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß – beide Geschlechter und nahezu alle Weltregionen betrifft [22]. Und die Veränderung des Körpergewichts ist ein hochkomplexer, von sehr vielen Faktoren beeinflusster Prozess. Bei PLWH spielen alle diese Faktoren eine Rolle, und die Infektion selbst sowie die ART kommen als weitere Einflussfaktoren dazu.

Große Beobachtungsstudien zeigten, dass PLWH am Beginn einer ART einen niedrigeren BMI aufweisen als die Allgemeinbevölkerung, jedoch im Rahmen der ART über bis zu zwölf Jahre bis zu dreimal so schnell Gewicht zunehmen, sodass sie am Ende nahezu gleichauf mit HIV-negativen Personen liegen [23]. Dieser Effekt ist wohl teilweise als „return to norm“ zu werten; gleichwohl haben die ART-Regime sicher auch einen gewissen Anteil daran.

Letzteres ist daran zu sehen, dass die durchschnittliche Gewichtszunahme über fünf Jahre in der ACCORD-Studie unter INSTI mit 6,0kg am stärksten ausgeprägt war, gefolgt von PI mit 5,1kg und NNRTI mit 4,3kg [24]. Aber auch innerhalb der INSTI gab es Unterschiede, mit der höchsten Gewichtszunahme unter DTG, gefolgt von RAL und EVG/c (BIC war in dieser Analyse noch nicht enthalten) [24].

Aus der südafrikanischen ADVANCE-Studie ist bekannt, dass einerseits die höchste Gewichtszunahme unter DTG + F/TAF (gefolgt von DTG + F/TDF und EFV/F/TDF) auftrat, und diese andererseits bei Frauen sehr viel stärker ausgeprägt war als bei Männern (12,3 vs. 7,2kg nach 144 Wochen) [25, 26].

In den Studien 1489 und 1490 kam es zwar in den ersten 48 Wochen zu einer Gewichtszunahme von durchschnittlich 3kg, danach jedoch nur noch von 1kg/Jahr, was etwa auch der jährlichen Gewichtszunahme der HIV-negativen US-Bevölkerung entspricht [3].

Nach Umstellung von TDF auf TAF kommt es in den ersten neun Monaten zu einer Gewichtszunahme von etwa 2kg (bzw. bei Umstellung auf INSTI von ca. 2,5 bis 4,5kg); danach stellt sich jedoch auch wieder eine Verlangsamung der Zunahme bzw. ein Gewichtsplateau ein [27]. Hier kann man von einem gewichtssupprimierenden Effekt von TDF ausgehen, der nach Umstellung wegfällt. Dies wird durch die um 1kg geringere durchschnittliche Gewichtszunahme unter DTG + F/TDF im Vergleich zu DTG + 3TC in den GEMINI-Studien gestützt [13, 14].

Andererseits führte eine Umstellung von einem PI-, NNRTI- oder INSTI-basierten Regime auf DOR/3TC/TDF nicht zu einer Gewichtsabnahme [28].

Die Empfehlung für PLWH bezüglich Gewichtsreduktion unterscheidet sich nicht von entsprechenden Empfehlungen für HIV-negative Patienten (Bewegung, Sport, Ernährung). Eine ART-Umstellung wegen Gewichtszunahme wird von der EACS nicht empfohlen [29].

5. B/F/TAF bei Frauen

52% der PLWH sind Frauen, und es wird Zeit, die Unterrepräsentation dieser Gruppe in HIV-Studien zu beenden. Studie 1961 war eine Studie mit 470 Frauen, die in Uganda, Russland, Thailand, den USA und der Dominikanischen Republik stattfand. Die Teilnehmerinnen waren virologisch supprimiert und auf einem der folgenden Regime: EVG/c/F/TAF, EVG/c/F/TDF oder ATV/r + F/TDF. Sie wurden entweder auf B/F/TAF umgestellt oder auf dem Vorregime belassen. In einer Verlängerungsphase nach Ablauf von 48 Wochen konnten alle Patientinnen B/F/TAF erhalten [30].

Der primäre Endpunkt war die Suppressionsrate (<50c/ml) zu Woche 48. Hier zeigte sich unter B/F/TAF eine Rate von 99,6%, in der Vergleichsgruppe waren es 98,5%. Zu Woche 96 betrug die Suppressionsrate der Gesamtgruppe (ursprüngliche B/F/TAF-Gruppe plus Patienten mit Umstellung nach Woche 48) 99,5%. Eine Teilnehmerin entwickelte unter EVG/c/F/TAF eine M184M/I/V-Mutation, konnte jedoch trotzdem unter B/F/TAF bis Woche 96 eine virologische Resuppression erreichen. Sonst traten keine „Treatment-emergent“-Resistenzen auf [30]. Die Verträglichkeit von B/F/TAF war sehr gut, es traten keine neuen Sicherheitssignale auf [30].

Eine Analyse der Daten von fünf Studien mit B/F/TAF umfasste die weiblichen Teilnehmerinnen (Cis-Frauen und Mädchen) und zeigte unter B/F/TAF bei therapienaiven Patientinnen Suppressionsraten zwischen 87 bzw. 93%, bei umgestellten Patientinnen zwischen 95 und 100% [31]. Dazu ist zu bemerken, dass die Anzahl der weiblichen Teilnehmerinnen zum Teil sehr klein war. Unter Therapie mit B/F/TAF traten auch hier keine neuen Resistenzen auf [31].

Die Unterschiede bei der Gewichtszunahme zwischen B/F/TAF und den Vergleichsregimen waren durchschnittlich bei den vorbehandelten Patientinnen nach 48 Wochen 1,3kg, bei den therapienaiven Patientinnen war die durchschnittliche Gewichtszunahme sogar geringer als bei den Vergleichsregimen [31].

Die Verträglichkeit von B/F/TAF war auch hier sehr gut, neue Sicherheitssignale traten nicht auf [31].

6. Expertendiskussion, thematisch kurz zusammengefasst

Allgemeines

- Die Erfahrungen nach zwei Jahren B/F/TAF in Österreich decken sich mit den nun vorhandenen Vier-Jahres-Daten. Das STR hat eine gute Robustheit und Verträglichkeit und kann in vielen klinischen Szenarien eingesetzt werden, unabhängig von Alter, Geschlecht, Viruslast und CD4-Zellzahl. Es gibt so keine Restriktionen für B/F/TAF, es kann auch bei Late Presentern verwendet werden.
- B/F/TAF wird den Erfordernissen der meisten Patienten gerecht, u.a. auch im Szenario eines „same day treatments“. Es führt zu einem raschen Abfall der Viruslast. Aufgrund der geringen Prävalenz von Mutationen gegen Bictegravir und der hohen Forgiveness hat sich B/F/TAF zu einem bevorzugten Regime v.a. in der Initialtherapie entwickelt.
- Für viele Behandler ist B/F/TAF heute die Standardtherapie, sowohl bei Neueinstellungen als auch im Switch-Setting.
- Gute Verträglichkeit, einfache Anwendung und wenig DDIs sind Vorteile von B/F/TAF. Auch die Koinfektion mit HBV ist ein mögliches Szenario für den Einsatz von B/F/TAF.
- B/F/TAF kombiniert hohe Suppressionsraten mit dem nahezu völligen Fehlen von unter Therapien auftretenden Resistenzmutationen.
- Auch in der Dauertherapie bestätigt sich die sehr hohe Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von B/F/TAF.

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, 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 AT-BVY-0014

- Bei jungen Frauen bzw. imminentem Kinderwunsch sind viele Behandler eher zurückhaltend mit B/F/TAF.

Resistenztestung, Blips und Forgiveness

- Die Gepflogenheiten bezüglich Resistenztestung sind von Haus zu Haus verschieden.
- Die vorhandenen Daten zeigen, dass B/F/TAF bei Blips auch bei hoher Viruslast B/F/TAF weiter gegeben werden kann, was praktisch immer zu einer Resuppression führte.
- Wenn die Viruslast hoch ansteigt, ist häufig Nonadhärenz das Problem.
- Low-Level-Virämien sind nicht selten, zumeist aber nicht mit Resistenzmutationen assoziiert und ätiologisch nicht immer klärbar (vielleicht kein virologisches, sondern ein immunologisches Problem). Generell ist die Forgiveness von B/F/TAF sehr hoch, selbst bei recht unregelmäßiger Einnahme.

Therapiekonzepte

- Es gibt mathematische Modelle, die zeigen, dass auch niedrige Raten von Resistenzentwicklungen bei dualen Regimen sich über 30 Jahre oder mehr auf Resistenzraten bis zu 30% aufsummieren könnten [32].

- Die automatische Annahme, dass zwei Substanzen wegen geringerer AE besser sind als drei, wird von den vorliegenden Daten nicht gestützt.
- Geschlecht und Ethnie sollten bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.
- Injizierbare Substanzen würden aktuell für viele Patienten mehr Einschränkungen, häufigere Kontrollen und komplexere Logistik bedeuten als orale STR.

AEs: Gewichtszunahme und ZNS

- ZNS-AEs können sich auf verschiedenen Weisen zeigen, wie Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Erregungszustände etc. Viele dieser Beschwerden dürften eine psychosomatische Komponente aufweisen und ändern sich, nach klinischer Erfahrung, nach einer Therapieumstellung durchaus nicht immer.
- Es ist schwierig, dem expliziten Wunsch nach Therapieumstellung wegen Gewichtszunahme nicht nachzugeben, auch um die Adhärenz nicht zu gefährden. Man muss den Patienten jedoch sagen, dass eine Therapieumstellung allein oft nicht zur Wiederabnahme des Gewichts führt, vielmehr sind Lebensstilmaßnahmen erforderlich. ■

LITERATUR

- Gallant, J et al. *Lancet* 2017;390(10107):2063-2072. doi:10.1016/s0140-6736(17)32299-7.
- Sax, PE et al. *Lancet* 2017;390(10107):2073-2082. doi:10.1016/s0140-6736(17)32340-1.
- Workowski, K et al. *CROI* 2021. Poster #415.
- Acosta, RK et al. *CROI* 2021. Poster #430.
- Acosta, RK et al. *CROI* 2020. Abstract #540.
- Daar, ES et al. *Lancet HIV* 2018;5(7):e347-e356. doi:10.1016/s2352-3018(18)30091-2.
- Molina, JM et al. *Lancet HIV* 2018;5(7):e357-e365. doi:10.1016/s2352-3018(18)30092-4.
- Rockstroh, J et al. *HIV Glasgow* 2020. Abstract #P036.
- Brar, I et al. *ID Week* 2020. Poster #1028.
- Andreata, K et al. *HIV Glasgow* 2020. Abstract #P123.
- Maggiolo, F et al. *Infect Dis Ther* 2021;10(2):775-788. doi:10.1007/s40121-021-00419-5.
- Maggiolo, F et al. *HIV Glasgow* 2020. Abstract #P038.
- Cahn, P et al. *Lancet* 2019;393(10167):143-155. doi:10.1016/s0140-6736(18)32462-0.
- Cahn, P et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020;83(3):310-318. doi:10.1097/qai.0000000000002275.
- Orkin, C et al. *Virtual CROI* 2021. Abstract #414.
- Van Wyk, J et al. *Clin Infect Dis* 2020;71(8):1920-1929. doi:10.1093/cid/ciz1243.
- Aboud, M et al. *IAC* 2018. Abstract #THPEB047.
- Aboud, M et al. *HIV & Hepatitis in the Americas Congress* 2019. Poster #P60.
- Orkin, C et al. *CROI* 2019. Abstract #140LB.
- Swindells, S et al. *CROI* 2019. Abstract #139.
- Overton, ET et al. *CROI* 2020. Abstract #34.
- Finucane, MM et al. *Lancet* 2011;377(9765):557-67. doi:10.1016/s0140-6736(10)62037-5.
- Silverberg, M et al. *23rd International AIDS Conference* 2020. Abstract #OAB0603.
- Bourgi, K et al. *CROI, Seattle* 2019. Abstract #670.
- Venter, F et al. *AIDS* 2020. Abstract #OAXLB0104.
- Venter, WDF et al. *Lancet HIV* 2020;7(10):e666-e676. doi:10.1016/s2352-3018(20)30241-1.
- Mallon, P et al. *23rd International AIDS Conference* 2020. Abstract #OAB0604.
- Kumar, P et al. *23rd International AIDS Conference* 2020. Abstract #OAB0605.
- European Aids Clinical Society (EACS): Guidelines 10.1: https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_finaljan2021_1.pdf. Zuletzt aufgerufen: 2021/09/23.
- Kityo, C et al. *IAS* 2019. Abstract #MOAB0106.
- Orkin, C et al. *EACS, Basel* 2019. Abstract #PS7/6.
- Northrop, AJ und Pomeroy, LW. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020;83(1):65-71. doi:10.1097/qai.0000000000002212.

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.ⁱⁿ Judith Hutterer, OÄ Dr.ⁱⁿ Angela Öllinger, Ass.-Prof. Dr. Armin Rieger, Dr. Horst Schalk, OA Dr. Georg Schober, Mag. Dr. Matthias Skocic, Dr. Michael Skoll, Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink, Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Ninon Taylor, 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-BVY-0046