

Therapie der HIV-Infektion

Zwei statt drei Medikamente

Durch die langfristig geringere Substanzbelastung des „2-Drug-Regime“ mit Dolutegravir/Rilpivirin sind weniger Langzeitnebenwirkungen der lebenslangen HIV-Therapie zu erwarten.

Erstmal wurde eine HIV-Therapie aus nur 2 Medikamenten für die Umstellung von einer Standard-Dreifachkombination auf eine Zweifachtherapie zugelassen: Der Integraseinhibitor Dolutegravir in Kombination mit dem nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor Rilpivirin ist bei HIV-Patienten mit nicht nachweisbarer Viruslast genauso wirksam wie die Fortführung der Therapie mit 3 Medikamenten.

Bis zur Zulassung des „2-Drug-Regime“ (2DR) Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca®) war eine Dreifachkombination aus 2 nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) und einer dritten Substanz – Integraseinhibitor (INI), Proteaseinhibitor (PI) oder nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) – der Standard in der HIV-Therapie. Das neue 2DR enthält 50 mg Dolutegravir und 25 mg Rilpivirin kombiniert in einer Tablette, die 1-mal täglich eingenommen werden muss.

Bruch der Therapiehistorie durch das robuste Dolutegravir

Dolutegravir/Rilpivirin ist zugelassen für die Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, die virologisch supprimiert (< 50 HIV-RNA-Kopien/ml) sind, seit mindestens 6 Monaten eine stabile antiretrovirale Therapie erhalten, in der Vergangenheit kein virologisches Versagen hatten und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTIs oder INIs aufweisen. Beide Einzelsubstanzen waren bereits vorher in Kombination mit weiteren antiretroviralen Medikamenten zugelassen.

Für Dr. med. Ravi Walli, Medizinischer Direktor ViiV Health-

care, ist es dem robusten INI Dolutegravir zu verdanken, dass es nun mit dem weltweit ersten 2DR zu einem Bruch der Therapiehistorie kommt. Das breite Entwicklungsprogramm von Dolutegravir umfasse 10 Studien, in denen 5-mal eine Überlegenheit von Dolutegravir-basierten Dreifachkombinationen gegen Standard-Dreifachkombination gezeigt werden konnte.

Die Zulassung von Dolutegravir/Rilpivirin basiert auf den beiden identisch angelegten randomisierten, kontrollierten, offenen Nicht-Unterlegenheitsstudien SWORD-1 und -2 mit 1 028 HIV-Patienten, deren Viruslast unter einer traditionellen Therapie seit mindestens 6 Monaten stabil supprimiert war (< 50 Kopien/ml) (1). Die Patienten erhielten randomisiert entweder Dolutegravir/Rilpivirin (n = 516) oder ihre bisherige HIV-Therapie wurde fortgeführt (n = 512). Die gepoolte Analyse ergab für den primären Endpunkt – Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 – die Nichtunterlegenheit von Dolutegravir/Rilpivirin im Vergleich zur weitergeführten HIV-Therapie: Jeweils 95 % der Patienten waren nach wie vor virologisch supprimiert.

Die häufigsten Nebenwirkungen unter dem 2DR und der fortgeführten HIV-Therapie waren Nasopharyngitis (jeweils 10 %), Kopfschmerzen (8 vs. 5 %), Atemwegsinfektion (5 vs. 7 %), Diarrhoe (6 vs. 5 %) und Rückenschmerzen (3 vs. 6 %).

Walli wies auf eine Substudie der SWORD-Studien hin, in der nach der Umstellung von einer Tenofovir-haltigen HIV-Therapie auf Dolutegravir/Rilpivirin sich die Knöchelchichte an Hüfte und Lenden-

wirbelsäule nach 48 Wochen unter dem 2DR (n = 46) im Vergleich zur fortgeführten TDF-haltigen Therapie (n = 35) signifikant verbesserte (p = 0,014 bzw. p = 0,039) (2). Das unterstütze die Rationale für ein 2DR, dass durch die langfristig geringere Substanzbelastung weniger Langzeitnebenwirkungen der lebenslangen HIV-Therapie zu erwarten sind, so Walli. In den beiden SWORD-Studien wurden alle Patienten nach 48 Wochen auf Dolutegravir/Rilpivirin umgestellt und die Studien werden bis Woche 148 fortgeführt.

Weitere Entwicklungen sollen die Compliance fördern

Die Entwicklung der 2DR-Strategie gehe weiter, sagte Walli. Dolutegravir werde zurzeit in Kombination mit dem NRTI 3TC sowohl für die initiale HIV-Therapie als auch für die Therapieumstellung entwickelt. So war Dolutegravir + 3TC der Dreifachkombination Dolutegravir + TDF/FTC nach 48 Wochen in den beiden Phase-III-Studien GEMINI 1 und 2 nicht unterlegen (3). Ebenfalls in der Phase III befindet sich der INI Cabotegravir, der in Kombination mit Rilpivirin als langwirksames 2DR entwickelt wird, und nur alle 4 oder 8 Wochen gespritzt werden muss.

Andrea Warpakowski

Literatur

1. Lièvre JM, et al.: Lancet 2018; 39 (10123): 839–49.
2. McCormsey G, et al.: IAS 2017; Poster TUPDB0205LB.
3. Presseinformation ViiV Healthcare; 14. Juni 2018.

Quelle: Pressekonferenz „Neue Ära in der HIV-Therapie: Das erste 2-Drug Regime in einer Tablette“ im Rahmen des 14. Kongresses für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Köln. Veranstalter: ViiV Healthcare