

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Nebenwirkungen und Abbruchraten unter
Integrasehemmer-basierter HIV-Therapie –
Beobachtungen aus dem ambulanten Behandlungs-
Setting**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Michael Knappstein, geb. Kolb

aus Backnang

promoviert am 20. Januar 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. C. Wyen
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. V. Cristanziano

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen von anderen Personen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

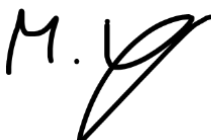
Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrundeliegende Datensatz der Kölner Kohorte wurde durch mich in der Praxis am Ebertplatz erhoben. Die Daten der Hamburger Kohorte wurden ohne meine Mitarbeit im Infektionsmedizinischen Centrum Hamburg – ICH erhoben und von Herrn Prof. Dr. Christian Hoffmann zur Verfügung gestellt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 11.06.2024

Unterschrift: 

Danksagung

Ich danke Christoph Wyen für die ausgezeichnete Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit. Zudem danke ich meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinem Ehemann für ihre Unterstützung.

Für Aaron

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	11
2.1. HIV- Ein Überblick	11
2.1.1. Epidemiologie des Humanen Immundefizienz-Virus	11
2.1.2. Pathophysiologie des Humanen Immundefizienz-Virus	13
2.2. Verlauf einer unbehandelten HIV-Infektion	15
2.3. Entstehungsgeschichte der antiretroviralen Therapie	17
2.3.1. Die ersten verfügbaren Therapien gegen HIV – Die Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	18
2.3.2. Die Auswahl der HIV-Medikamente wird größer - Die Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	20
2.3.3. Der Durchbruch der antiretroviralen Therapien – Die Einführung der Protease-Inhibitoren (PI)	20
2.3.4. ART abseits der Standard- HIV-Therapie - Entry-Inhibitoren und Korezeptor- Antagonisten	22
2.4. Antiretrovirale Therapie heute - Das INSTI-Zeitalter	22
2.5. Integrasehemmer unter der Lupe	23
2.5.1. Raltegravir	24
2.5.2. Elvitegravir	24
2.5.3. Dolutegravir	24
2.5.4. Bictegravir	25
2.5.5. Cabotegravir	25
2.6. Fragestellung	26
3. MATERIAL UND METHODEN	26
3.1. Studiendesign	26
3.2. Patientenselektion	27

3.3.	Patientendokumentation	29
3.4.	Statistische Auswertung	30
4.	ERGEBNISSE	30
5.	DISKUSSION	40
6.	LITERATURVERZEICHNIS	48
7.	ANHANG	55
7.1.	Abbildungsverzeichnis	55
7.2.	Tabellenverzeichnis	55
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN	56

Abkürzungsverzeichnis

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
AZT	Azidothymidin
BMI	Body-Mass-Index
CCR5	C-C-Motiv-Chemokinrezeptor 5
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CD4-Zelle	Cluster of Differentiation 4-Zelle
DNA	Desoxyribonucleic Acid
DTG	Dolutegravir
FTC	Emtricitabin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humane Leukozytenantigene
HSR	Hypersensitivity Reaction
INSTI	Integrase Strand Transfer Inhibitor
LTR	Long Terminal Repeats
MSM	Men who have Sex with Men
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor
PI	Protease-Inhibitor
PIC	Präintegrationskomplex
PK	Pharmakokinetik
RCT	Randomized Controlled Trial
SIV	Simianer Immundefizienz-Virus

STR	Single Tablet Regime
TAF	Tenofoviralaftamid
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

1. Zusammenfassung

Im Jahr 2007 wurde mit Raltegravir der erste Integrasehemmer (integrase strand transfer inhibitor, INSTI) für die HIV-Therapie zugelassen. Inzwischen sind mit Elvitegravir, Dolutegravir (DTG), Bictegravir und Cabotegravir einige weitere INSTI auf dem Markt. In den letzten Jahren ist diese Substanzgruppe aufgrund des günstigen Nebenwirkungs- und des guten Wirksamkeitsprofils der einzelnen Substanzen zu einem zunehmend an Bedeutung gewinnenden Bestandteil der HIV-Therapie geworden. Diese Entwicklung spiegelt sich in Bewertungen der verschiedenen INSTI als „empfohlene Substanzen“ in den verschiedenen aktuellen Leitlinien zur HIV-Therapie wider und wird auch dadurch verdeutlicht, dass die INSTI einen stetig steigenden Marktanteil innerhalb der Gruppe der antiretroviralen Substanzen erobern.

Auch wenn die INSTI generell als sehr nebenwirkungsarm gelten und in den Zulassungsstudien nur geringste Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen beschrieben wurden, werden die INSTI unter anderem mit einem gewissen ZNS-Nebenwirkungsprofil (Schlafstörungen, Schwindel etc.) in Verbindung gebracht.

Einige Fallbeschreibungen und Kohorten-Auswertungen haben die Aufmerksamkeit auf das Thema ZNS-Nebenwirkungen und INSTI gelenkt. Retrospektive Auswertungen von Behandlungsdaten aus zwei niederländischen Behandlungszentren ergaben zum Teil deutlich höhere Abbruchraten unter DTG von bis zu 14% im Vergleich zu bisher bekannten Daten und den Nebenwirkungs-bedingten Abbruchraten in den Zulassungsstudien. Ähnliche Beobachtungen wurden aus weiteren Kohorten unter anderem aus Spanien, England und auch aus Deutschland gemeldet. In der zugrundeliegenden Arbeit wurden von insgesamt 985 DTG-basierten Therapien 67 (6,8%) aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen, davon bei 49 (5,0%) aufgrund von Nebenwirkungen aus dem neuropsychiatrischen Spektrum. Auffallend in unserer Studie war, dass mit Frauen und Patienten über 60 Jahren häufiger an diesen Nebenwirkungen litten.

Zum jetzigen Zeitpunkt bleibt die Relevanz und das Ausmaß von ZNS-Nebenwirkungen

unter den verschiedenen INSTI noch unklar. Größere und vor allem prospektive Studien zu diesem Thema sind nötig. Daher obliegt es dem Behandler zum jetzigen Zeitpunkt, potentielle Unverträglichkeiten mit einer gewissen Sensibilität und Wachsamkeit zu erfragen, zu erfassen und gegebenenfalls bei Verdacht auf eine medikamentöse Nebenwirkung einen Therapiewechsel zu versuchen.

2. Einleitung

2.1. HIV- Ein Überblick

2.1.1. Epidemiologie des Humanen Immundefizienz-Virus

Im Jahr 2021 lebten laut Schätzungen der World Health Organization (WHO) weltweit 38,4 Millionen Menschen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) ¹. Die HIV-Epidemie, die heutzutage nahezu alle Länder der Welt erreicht hat, nahm ihren Ursprung vermutlich in Zentralafrika ². Forscher gehen davon aus, dass hier das Virus in den 1920er Jahren von Schimpansen auf Menschen übertragen wurde ³. Bei den Schimpansen spricht man vom Simianen Immundefizienz-Virus (SIV), welches zunächst durch andere Affenarten auf Schimpansen und schließlich auf den Menschen übertragen wurde ⁴. Es ist bis heute nicht genau geklärt, wie das Virus den Sprung vom Affen auf den Menschen geschafft hat, wobei eine Übertragung durch den Verzehr infizierter Affen („bush meat“) und Kontakt mit Blut infizierter Affen (z.B. Jagd) als wahrscheinlichste Übertragungswege diskutiert werden ⁵. Die älteste bisher bekannte HIV-positive Blutprobe bei einem Menschen stammt aus dem Jahr 1959. Es handelt sich um das Blutplasma eines Mannes aus Kinshasa in der Demokratischen Republik Kongo ⁶.

Das Vollbild einer fortgeschrittenen HIV-Infektion, das Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), wurde erstmalig Anfang der 1980er Jahre beschrieben. Bis dato als gesund geltende junge Männer wiesen vermehrt Erkrankungen auf, die üblicherweise nur im Rahmen eines fortgeschrittenen Immundefektes auftraten, wie zum Beispiel das Kaposi-Sarkom oder die Pneumocystis -jirovecii-Pneumonie (PCP, nach der früheren Bezeichnung „Pneumocystis-carinii-Pneumonie“) ⁷. Da diese in den meisten Fällen bei Männern, die mit Männern Sex haben (Men who have Sex with Men, MSM) auftraten, wurden homosexuelle Männer schon früh nach Bekanntwerden dieser neuen Krankheit lange Zeit stigmatisiert.

Im Jahr 1983 wurde HIV-1 als Auslöser für AIDS identifiziert ⁸. Bis heute hat die AIDS-

Epidemie laut der WHO bereits 40,1 Millionen Menschen weltweit das Leben gekostet ¹. Die Entwicklung immer effektiverer und nebenwirkungsärmerer antiretroviraler Medikamente hat im Laufe der letzten 30 Jahre eine immer bessere Kontrolle von HIV-Infektionen ermöglicht. Dennoch ist HIV auch in der heutigen Zeit noch eine ernst zu nehmende Gefahr, die mit etwa 1,5 Millionen Neuinfektionen weltweit pro Jahr ¹ noch lange nicht eingedämmt ist.

Die Tabellen 1 und 2 stellen Zahlen vom Robert-Koch-Institut und der WHO gegenüber, welche die demografische Verteilung von Menschen mit HIV in Deutschland und weltweit beschreiben.^{9 10}

Tabelle 1 Epidemiologische Daten zu HIV in Deutschland (Robert-Koch-Institut, 2022).

Menschen mit HIV, die Ende 2021 in Deutschland leben	Gesamtzahl	>90.800
	Männer	>72700
	Frauen	>18100
nach Infektionsweg	Sex zwischen Männern	55100
	Heterosexuelle Kontakte	11200
	i.v. Drogengebrauch	8700
	Blutprodukte	450

Neuinfektionen 2021	Gesamtzahl	1800
	Männer	1400
	Frauen	360
nach Infektionsweg	Sex zwischen Männern	1000
	Heterosexuelle Kontakte	440
	i.v. Drogengebrauch	320
	Mutter-Kind-Transmission	<10
Geschätzte Zahl von Todesfällen bei HIV-Infizierten in Deutschland		

2021	640
Gesamtzahl seit Beginn der Epidemie	32400

Tabelle 2 HIV-Infektionen und AIDS-Tote im Jahr 2021, weltweit (WHO 2022).

Menschen mit HIV-Infektion 2021, weltweit	38,4 Millionen, davon
	36,7 Millionen Erwachsene
	19,7 Millionen Frauen
	16,9 Millionen Männer
	1,7 Millionen Kinder < 15 Jahren
Neuinfektionen mit HIV im Jahr 2021, weltweit	1,5 Millionen
	160 000 Kinder < 15 Jahren
AIDS-Tote im Jahr 2021, weltweit	650 000

Aus den Tabellen wird ersichtlich, dass HIV-Infektionen in Deutschland überwiegend Männer betreffen, die mit Männern Sex haben. Im Gegensatz hierzu leben weltweit insgesamt mehr Frauen mit HIV. Diese Diskrepanz begründet sich darin, dass im subsaharischen Afrika, wo mit Abstand die meisten HIV-positiven Menschen leben ¹¹, ungeschützter heterosexueller Geschlechtsverkehr am meisten zur Verbreitung von HIV beiträgt.

2.1.2. Pathophysiologie des Humanen Immundefizienz-Virus

Das HI-Virus gehört als Retrovirus zur Familie der Lentiviren. HIV-2, welches 1986 als weiterer Auslöser von AIDS identifiziert wurde ¹², kommt außerhalb Afrikas so selten vor, dass im Folgenden unter HIV stets HIV-1 zu verstehen ist. HIV ist ein von einer Lipoproteinmembran umgebenes Virus. In diese Lipidmembran sind 72 Glykoproteinkomplexe integriert, die das Virus für seine Replikation benötigt ¹³.

Im Folgenden wird der Replikationszyklus von HIV zusammenfassend dargestellt, insbesondere mit den drei Schlüsselenzymen, die für die Replikation essentiell sind: Die Reverse Transkriptase, die Integrase und die Protease. Diese Enzyme bilden jeweils Angriffspunkte für antiretrovirale Medikamente, die im Weiteren noch näher beschrieben werden.

Das envelope-Glykoprotein in der Hülle des HI-Virus kann bei Kontakt zu einem cluster of differentiation 4-Rezeptor (CD4-Rezeptor) auf einer Zielzelle eine feste Bindung zwischen Virus und Zelle herstellen. Somit können die Membranen von Virus und Zelle verschmelzen und das Virus ist in die Zielzelle gelangt. Hier kommt die Reverse Transkriptase zum Zug, die aus der Virus-RNA eine mit der Zielzelle kompatible DNA synthetisiert ¹⁴. Die Rolle der Integrase wird im Folgenden detaillierter dargestellt, um die genaue Wirkung der in dieser Arbeit zentralen INSTI zu erklären.

Nachdem die virale Reverse Transkriptase ein doppelsträngiges DNA-Produkt erzeugt hat, bindet die Integrase im ersten Schritt an die endständigen Long Terminal Repeats (LTR) dieser viralen DNA. So entsteht ein stabiler Präintegrationskomplex (PIC). Im zweiten Schritt schneidet die Integrase im PIC je ein Dinukleotid von den LTR der viralen DNA ab, wodurch neue Hydroxylenden entstehen, was zum Einschleusen des PIC in den Zellkern notwendig ist. Nachdem die beiden ersten Schritte noch im Zytoplasma der CD4-Zellen stattfinden, wird nun der veränderte Präintegrationskomplex in den Zellkern eingeschleust, wo der dritte Schritt - der Strangtransfer - stattfindet. Hierbei bindet die Integrase an die Wirts-DNA und vermittelt so eine irreversible Bindung der viralen DNA mit der Wirts-DNA. Die bisher verfügbaren INSTI unterbinden alle den Strangtransfer. In dem nun entstandenen Komplex aus viraler und Wirts-DNA bestehen Lücken, die im vierten Schritt geschlossen werden. Dies geschieht durch wirtszelleigene Reparaturenzyme¹⁵.

Nach erfolgter Integration findet nun im Zellkern die provirale Transkription statt, gefolgt vom Export der Viruspartikel aus dem Zellkern und schließlich aus der Zelle. Dem letzten Schlüsselenzym, der Protease, kommt die Aufgabe zu, aus den bisher nicht infektiösen Viruspartikeln durch limitierte Proteolyse reife, infektiöse Viren zu machen ¹⁴.

2.2. Verlauf einer unbehandelten HIV-Infektion

Eine nicht behandelte HIV-Infektion kann bereits nach wenigen Wochen zu einem akuten antiretroviralen Syndrom führen, welches sich durch generalisierte Lymphknotenschwellungen, Fieber, Myalgien und auch ein makulopapulöses Exanthem manifestieren kann. Die Symptome halten selten länger als vier Wochen an¹⁶. Es folgt eine meist mehrere Jahre dauernde Latenzphase, in der die Patienten klinisch unauffällig sind. In dieser Phase reduziert sich jedoch infektionsbedingt kontinuierlich die Zahl der CD4-Zellen, was zu einer fortschreitenden Schwächung des Immunsystems führt. Gleichzeitig steigt in dieser Phase die Viruslast im Blut der Patienten an. In der Folge kommt es dann vermehrt zu Krankheiten, die noch nicht als AIDS-definierend gelten, aber schon auf ein chronisch geschwächtes Immunsystem hindeuten. In der Regel treten nach etwa acht bis zehn Jahren AIDS- definierende Erkrankungen auf, die unbehandelt im Verlauf zum Tod des Patienten führen können. Zwischen der Manifestation von AIDS und dem Tod der Patienten liegen meist etwa 2-4 Jahre¹⁷. Die US- amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) haben 1993 eine bis heute gültige Klassifikation veröffentlicht, welche die genannten Stadien einteilt und beschreibt, welche Krankheiten welchem Stadium zugerechnet werden.

Tabelle 3 Klassifikation der HIV Infektion (CDC, 1993).

Kategorie A
Asymptomatische HIV-Infektion
Persistierende generalisierte Lymphadenopathie
Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion
Kategorie B
Symptome oder Erkrankungen, die nicht unter die AIDS-definierende Kategorie fallen, der HIV-Infektion aber ursächlich zuzuordnen sind

Bazilläre Angiomatose

Oropharyngeale Candida-Infektionen

Vulvovaginale Candida-Infektionen, die chronisch oder nur schlecht
therapierbar sind

Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ

Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 Grad Celsius oder länger als vier

Wochen bestehende Diarrhoe

Orale Haarleukoplakie

Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven
in einem Dermatom

Idiopathische Thrombozytopenische Purpura

Listeriose

Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben-
oder Ovarialabszesses

Periphere Neuropathie

Kategorie C

AIDS-definierende Erkrankungen

Pneumocystis jirovecii-Pneumonie

Toxoplasma-Enzephalitis

Ösophageale Candida-Infektion oder Befall von Bronchien, Trachea oder Lunge

Chronische Herpes Simplex-Ulzera oder Herpes-Bronchitis, - Pneumonie oder -Ösophagitis

CMV-Retinitis

Generalisierte CMV-Infektion (nicht von Leber oder Milz)

Rezidivierende Salmonellen-Septikämien

Rezidivierende Pneumonien innerhalb eines Jahres

Extrapulmonale Kryptokokken-Infektionen

Chronische intestinale Kryptosporidien-Infektionen

Chronische intestinale Infektionen mit *Isospora belli*

Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose

Tuberkulose

Infektionen mit *Mykobakterium avium complex* oder *M. kansasii*,
disseminiert oder Extrapulmonal

Kaposi-Sarkom

Maligne Lymphome (Burkitt's-, immunoblastisches oder primär zerebrales Lymphom)

Invasives Zervix-Karzinom

HIV-Enzephalopathie

Progressiv multifokale Leukenzephalopathie

Wasting-Syndrom

2.3. Entstehungsgeschichte der antiretroviralen Therapie

Der in der Regel fatale Verlauf einer unbehandelten HIV-Infektion, insbesondere die lebensbedrohlichen Manifestationen der AIDS-definierenden Erkrankungen, machten schon früh die Notwendigkeit einer direkten antiretroviralen Therapie klar.

Nachdem 1983 das HI-Virus als Ursache des AIDS identifiziert worden war⁸, begann die

Suche nach Substanzen, mit denen die HIV-Infektion erfolgreich behandelt werden könnte. Eine vollständige Eliminierung des Virus aus dem menschlichen Genom und somit die Heilung eines HIV-Infizierten war lange Zeit das angestrebte Ziel der HIV-Therapie-Forschung erscheint auch heutzutage weiterhin als ein unrealistisches Therapieziel ¹⁹. Lediglich in wenigen Einzelfällen ist es bislang gelungen, das HI-Virus dauerhaft zu eliminieren. Bei dem ersten und bekanntesten der bisher von HIV „geheilten“ Menschen handelte es sich um einen HIV-Patienten, der im Rahmen einer Therapie gegen eine akute myeloische Leukämie zweimalig eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatte. Beim Spender hatte eine Mutation des CCR5- Korezeptors vorgelegen (siehe Kapitel 2.3.4), der von vielen HI- Viren benötigt wird, um in die Zielzelle zu gelangen. Durch Transplantation mit Stammzellen, die eine homozygote Genmutation (CCR5-Delta-32) aufwiesen, wurde beim Empfänger eine Art natürliche Resistenz gegen HIV geschaffen. Jedoch sind die genauen Mechanismen, die zur dauerhaften Elimination des HI-Virus bei diesem Patienten nach der Transplantation geführt haben, noch nicht komplett verstanden ²⁰.

2.3.1. Die ersten verfügbaren Therapien gegen HIV – Die Nukleosidischen Reverse- Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)

Mit Azidothymidin (AZT) wurde 1987 der erste Hemmstoff der Reversen Transkriptase (nukleosidischer Reverse -Transkriptase-Inhibitor, NRTI) zugelassen. Die Einnahme einer AZT-Monotherapie ging mit schweren, vorwiegend gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe einher und konnte zudem nur innerhalb der ersten Wochen der Therapie einen Überlebensvorteil gegenüber unbehandelten Patienten erzielen ²¹. Die Tatsache, dass AZT dennoch zugelassen wurde zeigt, wie verzweifelt die Situation damals war. Drei weitere NRTI fanden kurz danach Einzug in die HIV-Therapie: Zalcitabin, Didanosin und Stavudin. Aufgrund ihrer teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen - Didanosin kann unter anderem schwere Laktatazidosen und Pankreatitiden auslösen- werden diese Substanzen heutzutage jedoch nicht mehr verwendet ²².

Es zeigte sich bald, dass eine Kombinationstherapie aus mehreren NRTI einer Monotherapie in Bezug auf die Kontrolle der HIV-Infektion überlegen ist. Die Nebenwirkungen blieben jedoch auch bei der Kombinationstherapie ein großes Problem ²³.

Mit Lamivudin (3TC) wurde 1995 ein weiterer NRTI zugelassen, der innerhalb einer Kombinationstherapie eine bessere Wirksamkeit und gleichzeitig geringer ausgeprägte Nebenwirkungen aufwies ²⁴.

Mit Abacavir (ABC) kam 1998 ein weiterer NRTI auf den Markt, der eine gute Wirksamkeit aufweist. Bei 4-6% der Patienten, die Abacavir einnehmen, kommt es jedoch zur Abacavir-Hypersensitivität (Hypersensitivity Reaction, HSR). Diese kann sich durch Hautausschlag, Fieber, Abgeschlagenheit und gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen äußern und schon nach nur einmaliger Abacavir-Einnahme auftreten ¹⁷. 80% der HSR treten bei Patienten auf, die das Humane Leukozyten-Antigen (HLA) B*5701-Allel tragen ²⁵. Aufgrund dieser Korrelation ist eine genetische Testung auf das Vorhandensein des HLA- B*5701-Allels bei allen Patienten verpflichtend, die eine Abacavir-haltige Therapie bekommen sollen.

Weitere wichtige Vertreter der NRTI sind Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) und Tenofoviralfenamid (TAF). Ab 2002 wurde häufig TDF eingesetzt, welches aufgrund seiner guten Wirksamkeit und geringem Nebenwirkungspotential auch heute noch ein fester Bestandteil vieler antiretroviraler Therapien ist ²⁶. In den letzten Jahren wurde TDF häufig durch das Nachfolgepräparat TAF ersetzt, welches bei ebenbürtiger antiretroviraler Wirkung niedriger dosiert werden kann, wodurch die meist renalen Nebenwirkungen einer Langzeit-TDF-Therapie seltener auftreten ²⁷.

Meist werden TDF oder TAF in Kombination mit dem NRTI Emtricitabin (FTC) eingesetzt.

2.3.2. Die Auswahl der HIV-Medikamente wird größer - Die Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Mit Nevirapin wurde 1996 der erste NNRTI zugelassen, der in Kombination mit zwei NRTI eine bisher unerreichte Kontrolle über die HIV-Infektion ermöglichte und weitgehend gut vertragen wurde ²⁸. Eine weitere prominente Substanz unter den NNRTI ist Efavirenz, welches über Jahre fester Bestandteil vieler antiretroviraler Kombinationstherapien war. Einer guten Wirksamkeit stehen bei Efavirenz teils schwere Nebenwirkungen aus dem neurologischen und neuropsychiatrischen Spektrum gegenüber. So entwickelten viele Patienten unter Efavirenz-Therapie Alpträume, Schlaflosigkeit, Schwindel und Konzentrationsschwäche bis hin zu Psychosen, Depressionen und Selbstmordgedanken ²⁹. Neuere Vertreter dieser Substanzklasse sind Rilpivirin, Etravirin und Doravirin, welche sich entweder durch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil oder eine höhere Resistenzbarriere auszeichnen.³⁰

2.3.3. Der Durchbruch der antiretroviralen Therapien – Die Einführung der Protease-Inhibitoren (PI)

Die Entwicklung der Protease-Inhibitoren bedeutete einen weiteren großen Fortschritt in der Entwicklung der ART. Neben den NRTI und NNRTI, welche die Reverse Transkriptase inhibieren, war es nun gelungen, Hemmstoffe für ein zweites HIV-Schlüsselenzym zu entwickeln. Eine Studie zum 1996 zugelassenen PI Indinavir ließ die HIV-Behandler aufhorchen. Patienten, die eine Kombination aus Indinavir und den NRTI Lamivudin und Azidothymidin (nun Zidovudin genannt) einnahmen, hatten über den gesamten Beobachtungszeitraum von 36 Monaten und darüber hinaus eine Viruslast unter der Nachweisgrenze, welches eine bislang unerreicht lange Suppression des Virus bedeutete ³¹. Der anfängliche Weg der erstens PIs war jedoch steinig: Indinavir musste dreimal täglich in zeitlichem Abstand zu den Mahlzeiten eingenommen werden und wies zudem einige

Nebenwirkungen wie die Bildung von Nierensteinen und Lipodystrophie auf ³².

Insbesondere die Lipodystrophie, die unter PI-Therapie auftreten kann, verursacht großen Leidensdruck bei betroffenen Patienten. Es kommt hierbei zu einer Umverteilung von Fettgewebe, wobei unter anderem periorbital und temporal subkutanes Fettgewebe abgebaut wird, während im Abdominalbereich Fettgewebe akkumuliert. Diese körperlichen Veränderungen führten oft dazu, dass betroffene Patienten die PI-Therapie nicht weiterführen wollten ¹⁷. Dennoch waren und sind PIs weiterhin fester Bestandteil vieler antiretroviraler Therapiekombinationen. Da sie über das Cytochrom P450-Isoenzym CYP3A4 abgebaut und somit in ihrer Effektivität gemindert werden, ist eine Koadministration des CYP3A4-Inhibitors Ritonavir („Booster“) erforderlich.

Neben der Lipodystrophie haben PI einige weitere Nebenwirkungen. So treten regelmäßig gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe und Übelkeit auf sowie Hautausschläge und auch spezifische Nebenwirkungen wie der gelegentlich durch den PI Atazanavir hervorgerufene Ikterus ³³.

Eine im Jahr 1998 veröffentlichte Studie brachte das bis dahin Erreichte auf den Punkt: Unter den bis dahin entwickelten substanzklassenübergreifenden antiretroviralen Therapien sank die Mortalität innerhalb von zwei Jahren von 29,4 pro 100 Personenjahre auf 8,8 pro 100 Personenjahre ³⁴. Somit war die HIV-Infektion von einem Todesurteil, dem man machtlos gegenüberstand, zu einer chronischen, gut kontrollierbaren Krankheit geworden. Dies bedeutete jedoch nach wie vor, dass die Patienten mehrmals täglich meist mehrere Tabletten einnehmen mussten und mit vielen mittel- und langfristigen Toxizitäten zu kämpfen hatten ³⁵.

Mittlerweile wird von den verfügbaren PIs fast nur noch Darunavir, meist in Kombination mit FTC/TAF, als single tablet regime (STR) eingesetzt.

2.3.4. ART abseits der Standard- HIV-Therapie - Entry-Inhibitoren und Korezeptor- Antagonisten

2003 und 2007 kamen mit Enfuvirtid und Maraviroc zwei weitere Substanzen auf den Markt, deren Wirkweisen einen anderen Ansatzpunkt im HIV-Replikationszyklus haben. Enfuvirtid unterbindet die Fusion von HIV mit der Wirtszelle. Es wird subkutan injiziert und weist eine gute Wirksamkeit auf³⁶. Dennoch wird Enfuvirtid nur noch in Ausnahmefällen angewendet, da die obligate Injektion nicht selten lokale Hautirritationen an der Einstichstelle hervorrufen kann.

Maraviroc blockiert den wichtigsten Korezeptor, den HIV für das Eindringen in die Wirtszelle benötigt, den C-C-Motiv-Chemokinrezeptor 5 (CCR5). Obwohl recht nebenwirkungsarm, wird auch Maraviroc eher selten angewendet, unter anderem weil die Dosierung kompliziert ist und nicht alle HI-Viren den CCR5 Korezeptor benötigen, was Maraviroc bei diesen Patienten wirkungslos macht³⁸.

2019 wurde mit Ibalizumab ein weiterer Entry- Inhibitor zugelassen³⁹. Es handelte sich hierbei um einen monoklonalen CD4-Antikörper, der in zweiwöchigen Abständen als Infusion gegeben werden musste. Die Zulassung war beschränkt auf Patienten mit einer HIV-Multiresistenz. Aufgrund des Preises, der geringen Patientenzahlen mit multiresistenten Viren und der komplizierten Administration wurde der Vertrieb in Deutschland 2021 von der Herstellerfirma eingestellt⁴⁰.

2.4. Antiretrovirale Therapie heute - Das INSTI-Zeitalter

Eine der Grundvoraussetzungen für eine erfolgreiche HIV-Therapie ist die Adhärenz der Patienten. Diese lässt nachweislich nach, je mehr Tabletten ein Patient jeden Tag einnehmen muss⁴¹. Daher gilt heutzutage der Grundsatz, die ART auf so wenige Tabletten zu so wenigen Einnahmezeitpunkten wie möglich zu reduzieren.

Im Laufe der Jahre wurde immer klarer, dass eine Kombinationstherapie aus verschiedenen Substanzen und Substanzklassen am effektivsten und sichersten ist. Um dennoch die Tablettenanzahl gering zu halten, sind in den letzten Jahren immer mehr Kombinationspräparate auf den Markt gekommen, die mindestens zwei bis manchmal vier Wirkstoffe in einer Tablette vereinen, sodass bei manchen Patienten die ART aus einer einzigen Tablette einmal am Tag besteht (STR).

Die „Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV- Infektion“ von 2021 geben Empfehlungen über sinnvolle Kombinationstherapien. Generell wird empfohlen, ein bis zwei NRTI mit einer weiteren Substanz, entweder einem geboosterten PI, einem NNRTI oder einem INSTI, zu kombinieren. Die gängigsten NRTI-Kombinationen bestehen einerseits aus TDF oder TAF und FTC, sowie andererseits aus 3TC mit oder ohne ABC in Kombination mit DTG. Weder für die Wahl des oder der NRTI noch für die Wahl des Kombinationspartners besteht ein Goldstandard. Die Entscheidung für eine bestimmte ART-Kombination sollte jeweils im Einzelfall anhand der individuellen Patienten-Charakteristika und -Bedürfnisse getroffen werden. Neu in der aktuellen Leitlinie ist, dass erstmalig eine duale Therapie mit DTG und Efavirenz als gleichwertig zu den klassischen Dreifachkombinationen eingeschätzt und empfohlen wird.⁴²

2.5. Integrasehemmer unter der Lupe

2007 wurde mit Raltegravir der erste INSTI in Deutschland zugelassen, 2013 und 2014 folgten Elvitegravir und Dolutegravir. 2018 wurden mit Bictegravir und 2021 mit Cabotegravir weitere INSTI zugelassen. Die Erkenntnis, dass kein der Integrase ähnliches Enzym physiologischerweise im menschlichen Körper existiert ⁴³, führt dazu, dass eine sehr selektive Hemmung dieses HIV-Schlüsselenzyms möglich ist. Seit der Zulassung werden INSTI immer häufiger bzw. mittlerweile vorrangig eingesetzt. Dies liegt unter anderem an der guten Effektivität der Substanzen und dem günstigen Nebenwirkungsprofil dieser Substanzklasse.

2.5.1. Raltegravir

Mit Raltegravir wurde 2007 der erste INSTI zugelassen. Raltegravir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. In der BENCHMRK-Studie, die sich mit der Effektivität und der Sicherheit von Raltegravir befasste, waren die in der Raltegravir-Gruppe ermittelten Nebenwirkungsraten vergleichbar mit jenen aus der Placebo-Gruppe ⁴⁴. Da Raltegravir kein Substrat von Cytochrom P450 ist, weist die Substanz kaum Interaktionen mit anderen Medikamenten auf. Es existieren vereinzelt Berichte über Nebenwirkungen wie Hautausschläge, Diarrhoen und Kopfschmerzen unter Raltegravir ⁴⁵.

2.5.2. Elvitegravir

Gilead Sciences brachte 2013 Elvitegravir auf den Markt. Es ist erhältlich als STR mit dem Booster Cobicistat und den beiden NRTI TDF oder TAF und FTC. Da Elvitegravir von den Cytochrom P450 CYP3A-Enzymen metabolisiert wird, muss es zusammen mit dem CYP3A-Inhibitor Cobicistat verabreicht werden. Dadurch steigt die Halbwertszeit auf 9,5 Stunden und eine einmalige tägliche Gabe ist möglich ⁴⁶. In einer Studie, die Elvitegravir mit Raltegravir verglich, wurden ähnliche Nebenwirkungsraten festgestellt. Bei Elvitegravir war lediglich eine etwas höhere Rate an Durchfällen zu verzeichnen ⁴⁷.

2.5.3. Dolutegravir

Dolutegravir ist ein INSTI der zweiten Generation und in Deutschland seit 2014 zugelassen. Es ist erhältlich als Monosubstanz und als Kombinationspräparat mit den NRTI ABC und 3TC. 2019 wurde eine duale Therapie mit DTG und 3TC als STR zugelassen und hat seither zunehmend die Dreifachkombination mit ABC ersetzt (s. Kapitel 2.4) ⁴⁸.

DTG wird schnell absorbiert und wirkt bei einer Halbwertszeit von zwölf Stunden auch bei nur einmaliger täglicher Einnahme zuverlässig ⁴⁹. Der Abbau von DTG erfolgt fast ausschließlich über die Leber. Dort wird die Substanz durch die UDP-Glucuronosyltransferase glucuronidiert, also wasserlöslicher gemacht, was die Ausscheidung erleichtert ⁵⁰. Dosisfindungsstudien zeigten, dass eine einmalige tägliche Dosis von 50 mg DTG die höchstmögliche Effizienz bietet bei vergleichbaren Nebenwirkungen wie geringere Dosierungen ⁴⁹. Die Gabe soll nur auf zweimal täglich erweitert werden, wenn Resistenzen gegenüber anderen INSTI bestehen. Interaktionen mit anderen Arzneimitteln sind aufgrund der Pharmakokinetik insgesamt sehr selten ⁵¹. Allgemein werden DTG wenige Nebenwirkungen zugerechnet. Berichtet werden Kopfschmerzen, Übelkeit und Diarrhoen, wobei schwere Reaktionen nur in 1% der Fälle auftreten ⁵². Gehäufte neuropsychiatrische Nebenwirkungen werden in den Zulassungsstudien nicht beschrieben.

2.5.4. Bictegravir

Bictegravir stellt den zweitneuesten auf dem Markt verfügbaren INSTI dar. Bisher ist Bictegravir, zugelassen 2018, nur in einem STR verfügbar. Dieses enthält neben Bictegravir noch TAF und FTC. Bictegravir weist eine ähnlich hohe Resistenzbarriere sowie eine vergleichbare antivirale Wirksamkeit auf wie DTG ⁵³. Ähnlich wie bei den anderen INSTI sind die häufigsten Nebenwirkungen von Bictegravir gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoen und Übelkeit (4-6%). Neuropsychiatrische Nebenwirkungen kommen auch hier laut Studien sehr selten vor, so zum Beispiel Schwindel und Schlaflosigkeit bei 2% der Patienten ⁵⁴.

2.5.5. Cabotegravir

Eine recht neue Therapieform sind injizierbare Depotpräparate. Die Kombination des INSTI

Cabotegravir mit dem NNRTI Rilpivirin wurde 2020 zugelassen. Hierbei erfolgt in zweimonatigen Abständen eine intramuskuläre gluteale Injektion. Für Patienten, die Schwierigkeiten mit der täglichen oralen Tabletteneinnahme haben, stellt dies eine sinnvolle Therapiealternative dar.

2.6. Fragestellung

Die bisherigen Daten zu INSTI und insbesondere zu DTG weisen zurecht auf eine zuverlässig wirksame und weitestgehend nebenwirkungsarme Substanz hin. Im Laufe der ersten Monate nach Zulassung wurde aber von gehäuften Fällen von ZNS- Nebenwirkungen unter DTG berichtet ⁵⁵.

DTG ist mittlerweile ein zentraler Bestandteil vieler antiretroviraler Therapien. Zum Zeitpunkt der hier präsentierten Arbeit lagen erst wenige Untersuchungen zum Thema Nebenwirkungen unter DTG vor. Somit wurde in den beiden beteiligten Studienzentren die hier präsentierte Auswertung entwickelt, um aktuelle real-life Daten über das Nebenwirkungsprofil von DTG im klinischen Alltag zu erhalten.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Für diese Studie wurde eine retrospektive Analyse anonymisierter Daten von HIV- infizierten Patienten durchgeführt. Die Daten wurden in zwei großen, auf HIV spezialisierten Zentren in Köln (Praxis am Ebertplatz) und Hamburg (Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg – ICH) erhoben. In beiden Praxen wird die ART von erfahrenen Fachärzten verschrieben, die neben der Spezialisierung auf HIV auch die allgemeinmedizinische Versorgung ihrer Patienten übernehmen. In der Praxis am Ebertplatz sind ca. 1500 HIV-infizierte Patienten in regelmäßiger Behandlung. Das ICH in Hamburg betreut ca. 2500 HIV-Patienten. Beide

Zentren arbeiten mit elektronischen Datenbanken. Mittels Datenbankabfrage wurden Patienten identifiziert, die zwischen Januar 2007 und April 2016 eine INSTI-basierte ART begonnen hatten.

Es wurden alle im Beobachtungszeitraum in Deutschland zugelassenen INSTI in der Auswertung untersucht.

Tabelle 4 Übersicht über die in der Auswertung enthaltenen INSTI.

INSTI	Hersteller	Präparate
Dolutegravir	ViiV Healthcare, Großbritanni en	Tivicay©
		In Triumeq© (STR) mit Abacavir und Lamivudin
Raltegravir	MSD, USA	Isentress©
Elvitegravir	Gilead Sciences, USA	In Stribild© (STR) mit Cobicistat, Tenofovirdisoproxilfumarat und Emtricitabin
		In Genvoya© (STR) mit Cobicistat, Tenofoviralafenamid und Emtricitabin

3.2. Patientenselektion

Einige Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine Therapie mit einem INSTI erhielten, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Hierzu zählen Patienten, welche die INSTI-basierte Therapie in einem anderen Zentrum begonnen hatten, sowie Patienten, die nach Beginn einer INSTI-basierten Therapie nicht zu Folgeuntersuchungen erschienen waren. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, die einen INSTI im Rahmen eines Randomized Controlled Trials (RCT) erhielten. Durch den Ausschluss dieser Patienten sollte erreicht werden, dass nur diejenigen INSTI-basierten Therapien in die Auswertung einfließen, die möglichst lückenlos durch den Behandler überwacht und dokumentiert worden waren, um

etwaige Nebenwirkungen adäquat deuten zu können. Nach dem Ausschlussverfahren wurden 985 Patienten mit DTG-haltiger Therapie, 287 Patienten mit Elvitegravir-haltiger Therapie und 678 Patienten mit Raltegravir-haltiger Therapie in die Analyse eingeschlossen. Nähere Angaben zu dem Patientenkollektiv befinden sich in den Tabellen 5 und 6.

In die Studie wurden sowohl vorthera­pierte als auch therapienaive Patienten, also Patienten, die noch nie zuvor eine ART erhalten hatten, eingeschlossen.

Tabelle 5 Übersicht über die aus den Datenbanken extrahierten INSTI-Therapien.

	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir
INSTI-Therapien gesamt (n)	1073	342	776
INSTI innerhalb RCT initiiert (n)	13	14	17
INSTI andernorts initiiert (n)	48	21	66
Daten unvollständig, keine Nachbeobachtung erfolgt (n)	27	20	15
Analysierte INSTI-Therapien (n)	985	287	678

Tabelle 6 Demografische Daten der Patienten, die sich in der Dolutegravir-Kohorte befanden.

	Patienten, die eine DTG-haltige Therapie begannen
Alle Patienten (n)	985
Hamburg (n)	658
Köln (n)	327
Männliches Geschlecht (n)	909
Weibliches Geschlecht (n)	70
Transgender (n)	6

Kaukasischen Ursprungs (n)	887
Alter (Jahre) [Median (Spanne)]	46,2 (17,9-89,7)
Alter > 60 Jahre (n)	91
50-60 Jahre (n)	254
40-50 Jahre (n)	348
30-40 Jahre (n)	208
Alter < 30 Jahre (n)	84

3.3. Patientendokumentation

Bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum mehr als einen INSTI über verschiedene Zeiträume erhielten, wurden die jeweiligen Zeiträume separat zu den Therapiezeiten der einzelnen Substanzen gezählt.

Vorübergehende Behandlungspausen wurden nicht als Therapieabbruch gewertet, sofern der Patient beim letzten Follow-up wieder eine INSTI-basierte Therapie einnahm.

In beiden Zentren wurden die Gründe für jedwede ART-Beendigung oder -Änderung regelmäßig von den behandelnden Ärzten dokumentiert. Für jeden INSTI-Abbruch wurden der Zeitpunkt des Therapiebeginns, der Zeitpunkt des Therapieabbruchs, sowie alle Gründe und Symptome, die zum Abbruch geführt hatten, dokumentiert und aus den elektronischen Datenbanken extrahiert.

Weiterhin wurde dokumentiert, ob das auf den Abbruch folgende ART-Regime für mindestens drei Monate vom Patienten toleriert wurde.

Als neuropsychiatrische unerwünschte Ereignisse (UE) wurden folgende Symptome klassifiziert:

Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Schwindel, Nervosität, Unruhe, Depression, Konzentrationsschwäche, Gedankenverlangsamung und nicht auf andere Ursachen

zurückzuführende Schmerzen oder Parästhesien.

Bei Patienten, die mit DTG behandelt wurden, gingen weitere Kovariablen in die Auswertung ein, die potentiell mit einem Therapieabbruch assoziiert sein könnten. Hierzu zählte, ob DTG als Ersttherapie oder bei vorththerapierten Patienten eingesetzt wurde, ob Abacavir oder andere antiretrovirale Substanzen gleichzeitig initiiert wurden sowie das Alter, das Geschlecht (kaukasisch vs. andere), CD4-Zellzahl (>500, 200-500, <200/ μ l) und Zeitpunkt der DTG-Initiierung. Bei den vorththerapierten Patienten dokumentierten wir das vorangegangene Regime und den Grund, aus dem zu einem DTG-haltigen Regime gewechselt wurde (neuropsychiatrische UE, nicht- neuropsychiatrische UE, Therapieversagen oder Therapievereinfachung).

3.4. Statistische Auswertung

Um kontinuierliche und kategoriale Daten zweier oder mehrerer Gruppen zu vergleichen, wurde jeweils der Mann-Whitney-U- oder der Kruskal-Wallis-Test und der Chi-Quadrat-Test verwendet. Der Kaplan-Meier-Schätzer mit Logrank-Test wurde eingesetzt, um die Therapiedauer für spezifische INSTI in Bezug auf die in Kapitel 3.3 genannten Kovariablen zu vergleichen. Therapieabbrüche, die nicht auf UE zurückzuführen waren, wie zum Beispiel eine Therapievereinfachung, wurden zensiert. In der DTG-Untergruppe wurden mithilfe einer multivariablen Cox- Regressionsanalyse Risikofaktoren für einen Abbruch wegen neuropsychiatrischer UE und wegen jedweder UE identifiziert. Initial wurden alle Variablen eingeschlossen. Durch schrittweise Rückwärtsselektion wurden Variablen mit $p \geq 0.05$ aus dem Modell ausgeschlossen.

4. Ergebnisse

Es wurden 1704 Patienten identifiziert, bei denen insgesamt 1950 INSTI-basierte Therapien eingeleitet wurden. Hiervon hatten 228 Patienten während dem Beobachtungszeitraum zwei

INSTI erhalten und neun Patienten hatten drei INSTI erhalten. Insgesamt begannen 21% (208) der Patienten eine Ersttherapie mit einem INSTI. 23% der Ersttherapien wurden mit Elvitegravir, 21% mit DTG und 13% mit Raltegravir durchgeführt. Unter den vorththerapierten Patienten war der Anteil derer, die aufgrund eines neuropsychiatrischen UE zu einem INSTI-basierten Regime wechselten, für Raltegravir (9%) und DTG (8%) ähnlich, für Elvitegravir höher (23%). Wie erwartet war der Beobachtungszeitraum für Raltegravir (in Europa seit 2007 zugelassen) größer als für Elvitegravir (2013) und DTG (2014). Dies erklärt die im Vergleich höhere Rate an Todesfällen, die sich im Beobachtungszeitraum unter den Patienten der Raltegravir-Gruppe ereigneten (n=32, für DTG n=9, Elvitegravir n=1). Keiner der Todesfälle wurde als INSTI-bezogen angesehen.

Tabelle 7 Todesfälle im Beobachtungszeitraum.

	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir
analysierte INSTI-Therapien (n)	985	287	678
lebend und zur Zeit des Daten-Aufnahmestopps unter INSTI-Therapie [% (n)]	91,0 (896)	83,3 (239)	54,0 (366)
Tod unter INSTI-Therapie [% (n)]	0,9 (9)	0,3 (1)	4,7 (32)

Die Therapieabbruchrate aufgrund von virologischem Versagen war für alle INSTI sehr gering. Von den Patienten, die Raltegravir einnahmen, wurde fast ein Drittel zur Therapievereinfachung auf ein anderes Regime umgestellt. Insgesamt wurde bei 122 von 1950 INSTI-Expositionen (6,3%) ein UE festgestellt, welches zum Therapieabbruch führte.

Tabelle 8 Gründe für den Abbruch einer INSTI-Therapie.

	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir
Analysierte INSTI-Therapien (n)	985	287	678
Gründe für den Abbruch des INSTI			

Therapievereinfachung [% (n)]	1,0 (10)	2,8 (8)	31,3 (212)
virologisches Versagen [% (n)]	0,1 (1)	1,7 (5)	4,7 (32)
andere Gründe [% (n)]	0,2 (2)	2,4 (7)	1,5 (8)
Abbruch aufgrund UE (alle) [% (n)]	6,8 (67)	9,4 (27)	4,1 (28)

Die höchsten Abbruchraten waren für Elvitegravir zu verzeichnen, hauptsächlich aufgrund renaler UE, die wahrscheinlich auf TDF zurückzuführen waren. Zum Therapieabbruch führende neuropsychiatrische UE wurden häufiger bei DTG festgestellt.

Tabelle 9 Übersicht über alle UE, die über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum zu einem Abbruch der INSTI-Therapie geführt haben.

	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir
Analysierte INSTI-Therapien (n)	985	287	678
Alle UE, die im Nachbeobachtungszeitraum zu einem Therapieabbruch geführt haben			
renal [% (n)]	0,2 (2)	3,5 (10)	0,0 (0)
gastrointestinal [% (n)]	0,7 (7)	2,8 (8)	0,9 (6)
hepatisch [% (n)]	0,1 (1)	0,0 (0)	0,1 (1)
Haut [% (n)]	0,3 (3)	0,7 (2)	0,1 (1)
andere [% (n)]	0,5 (5)	1,4 (4)	0,9 (6)
neuropsychiatrisch [% (n)]	5,0 (49)	1,0 (3)	2,1 (14)

In Tabelle 10 werden alle neuropsychiatrischen UE gesondert aufgeführt, die bei den beobachteten INSTI-Therapien auftraten.

Tabelle 10 Alle neuropsychiatrischen UE, die während des Beobachtungszeitraums aufgetreten sind.

	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir
Analysierte INSTI-Therapien	985	287	678
Neuropsychiatrische UE, die im Beobachtungszeitraum aufgetreten sind			
Schlaflosigkeit, Schlafstörungen (n)	36	2	4

Konzentrationsschwäche, verlangsamtes Denken (n)	8	0	0
Schwindel (n)	13	1	3
Kopfschmerzen, Parästhesien (n)	16	1	6
Depression (n)	7	0	1

Neuropsychiatrische UE, welche bei 49 von 985 mit DTG behandelten Patienten zum Therapieabbruch geführt hatten, wurden näher untersucht. Die mittlere Dauer zwischen DTG -Start und -Abbruch betrug 3,1 Monate und 38 von 49 (78%) Patienten hatten DTG innerhalb von 6 Monaten abgesetzt. Die häufigsten Symptome stellten Schlaflosigkeit und Schlafstörungen sowie Schwindel und schmerzhaftes Parästhesien dar. Keines der aufgetretenen Symptome war lebensbedrohlich oder führte zu einem Krankenhausaufenthalt.

Die meisten Symptome verschwanden nach dem Absetzen von DTG sehr schnell. 32 von 37 (86%) Patienten, die nach Abbruch der DTG-Therapie noch mindestens drei Monate beobachtet wurden, tolerierten das Folgeregime gut und eine gute Wirksamkeit wurde festgestellt. Bei sechs Patienten, die die Einnahme von DTG pausiert hatten, kehrten die neuropsychiatrischen UE nach Wiederaufnahme der DTG-Therapie zurück. Es sei vermerkt, dass drei dieser Patienten zum selben Zeitpunkt eine zuvor pausierte ABC-Therapie wiederaufnahmen.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum brachen 6,8% der DTG-Patienten die Therapie aufgrund eines UE ab und 5% aufgrund neuropsychiatrischer UE.

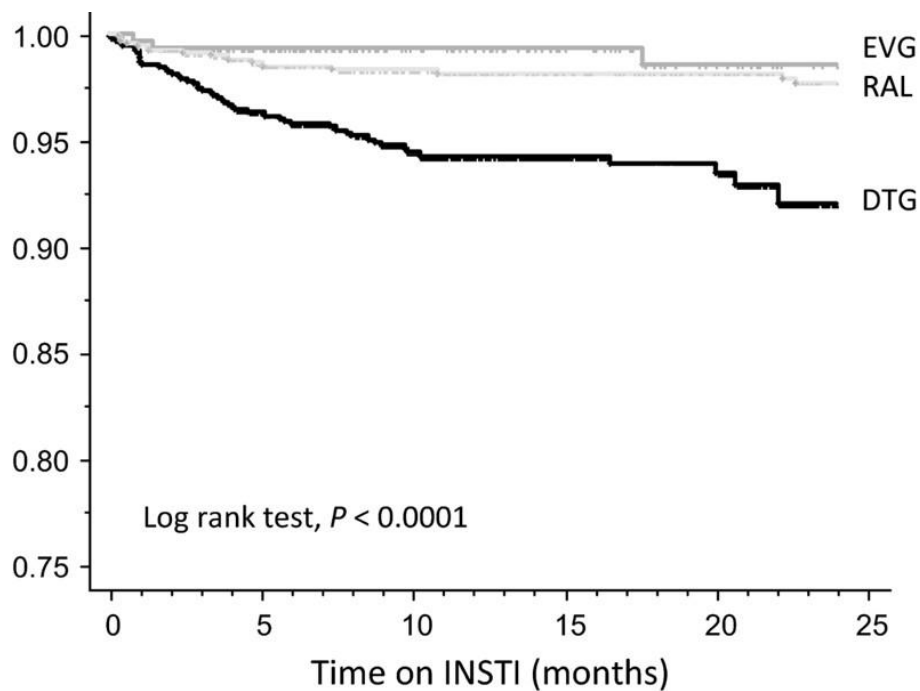


Abbildung 1 Therapieabbrüche aller INSTI aufgrund neuropsychiatrischer UE innerhalb 24 Monate nach Therapiebeginn (alle anderen UE zensiert).

Weibliche Patienten und Patienten über 60 Jahren hatten ein erhöhtes Risiko für einen DTG-Abbruch: 15,7% und 14,3% brachen aufgrund eines UE ab, 10% und 11% aufgrund eines neuropsychiatrischen UE.

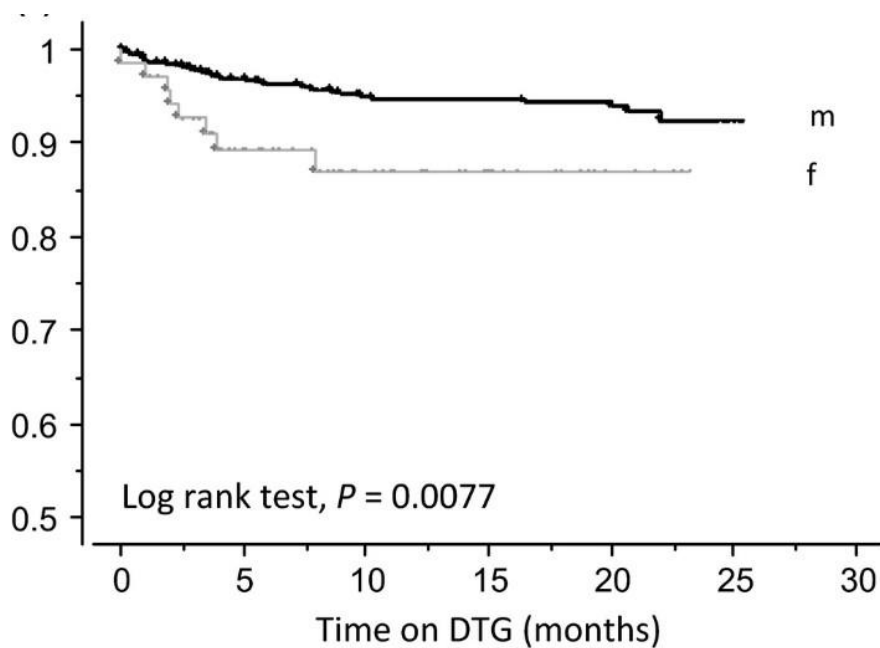


Abbildung 2 Zusammenhang zwischen neuropsychiatrischen UE (alle anderen UE zensiert) und Dauer der Dolutegravir-Therapie bei Männern (m) und Frauen (f).

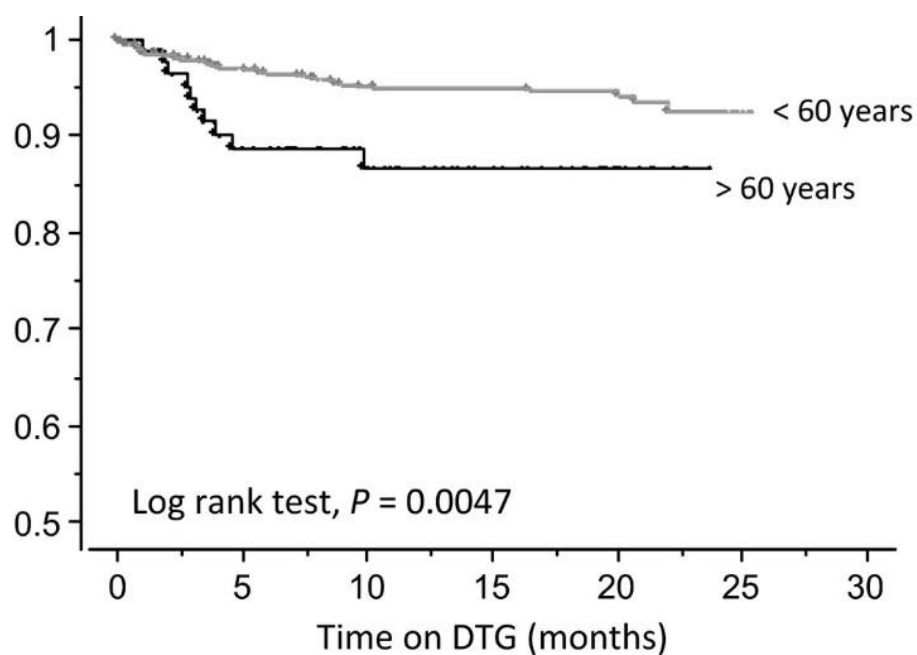


Abbildung 3 Zusammenhang zwischen neuropsychiatrischen UE (alle anderen UE zensiert) und Dauer der Dolutegravir-Therapie bei Patienten < 60 Jahren vs. Patienten > 60 Jahren.

In Tabelle 11 sind die Gründe für den Abbruch DTG-haltiger Therapien dargestellt, nach demografischen Kriterien sortiert.

Tabelle 11 Gründe für den Abbruch DTG-haltiger Therapien, nach demografischen Kriterien sortiert.

	DTG- haltige Therapie n	DTG-Abbruch aufgrund von	
		alle UE	neuropsychiatrische UE
Alle Patienten [% (n)]	985	6,8 (67)	5,0 (49)
Hamburg [% (n)]	658	6,4 (42)	4,6 (30)
Köln [% (n)]	327	7,6 (25)	5,8 (19)
Männliches Geschlecht [% (n)]	909	6,3 (56)	4,6 (42)
Weibliches Geschlecht [% (n)]	70	15,7 (11)	10,0 (7)
Kaukasischen Ursprungs [% (n)]	887	7,1 (63)	5,2 (46)
Alter bei DTG-Einnahmebeginn			

Alter (Jahre) [Median (Spanne)]	46,2 (17,9-89,7)	50,6 (25,4- 81,6)	51,1 (26,5-76,0)
Alter > 60 Jahre [% (n)]	91	14,3 (13)	11,0 (10)
50-60 Jahre [% (n)]	254	8,7 (22)	5,9 (15)
40-50 Jahre [% (n)]	348	5,2 (18)	3,2 (11)
30-40 Jahre [% (n)]	208	4,8 (10)	4,8 (10)
Alter < 30 Jahre [% (n)]	84	4,8 (4)	3,6 (3)

Es sei erwähnt, dass bei allen Patienten vor Beginn einer ABC-Therapie eine HLA- B*5701-Testung durchgeführt wurde (siehe Kapitel 2.2.1) und somit eine Hypersensitivitätsreaktion unwahrscheinlich war. Ein Zusammenhang zwischen dem gleichzeitigen Beginn einer ABC-Therapie war dennoch signifikant mit einem DTG- Abbruch assoziiert.

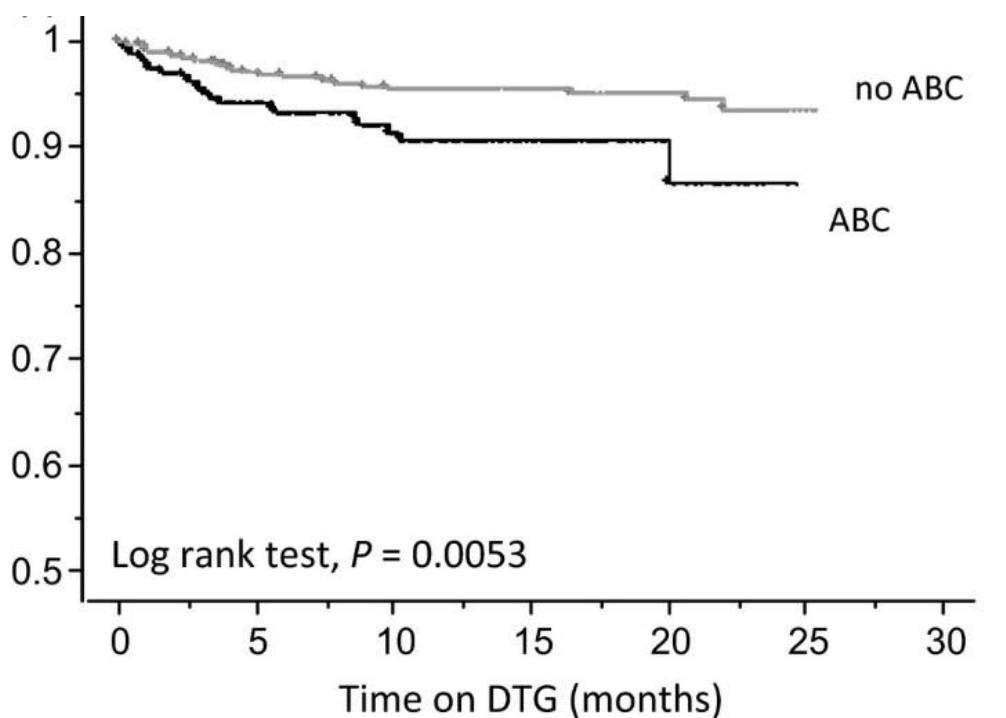


Abbildung 4 Zusammenhang zwischen neuropsychiatrischen UE (alle anderen UE zensiert) und Dauer der Dolutegravir-Therapie bei gleichzeitig begonnener ABC-Therapie gegenüber ABC-freiem Therapieregime.

Vorthapierte Patienten, die zum gleichen Zeitpunkt eine ABC-Therapie begannen, hatten ein hoheres Abbruchrisiko aufgrund eines UE (11,5% der Patienten) oder eines neuropsychiatrischen UE (9,1% der Patienten) als Patienten, die nicht gleichzeitig eine ABC-Therapie begannen ($p=0,014$ und $p=0,016$). Eine ahnliche, aber nicht signifikante Tendenz wurde auch bei therapienaiven Patienten beobachtet.

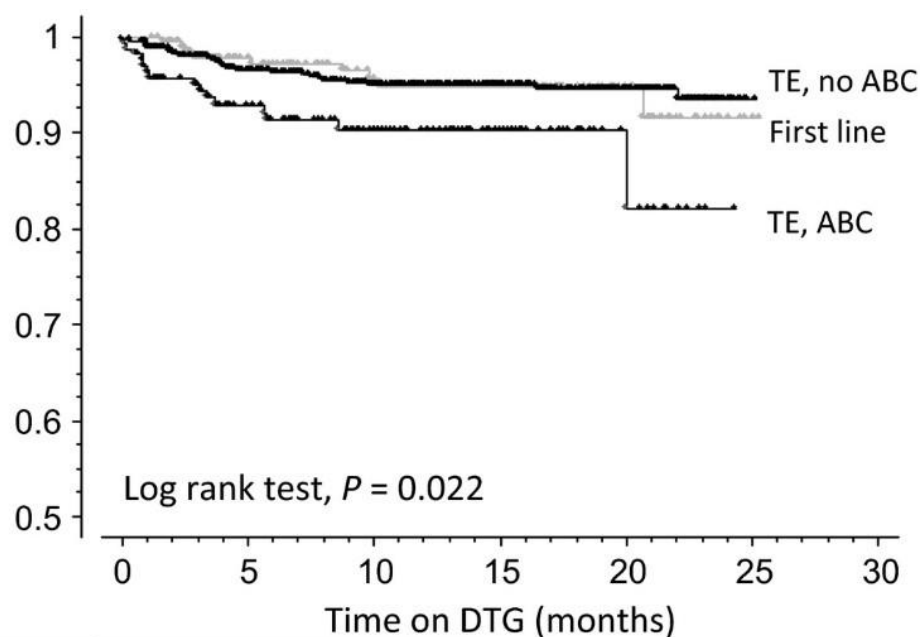


Abbildung 5 Zusammenhang zwischen neuropsychiatrischen UE (alle anderen UE zensiert) und Dauer der Dolutegravir-Therapie bei therapienaiven (first line) Patienten vs. vorthapierten Patienten (TE= treatment experienced, ABC-haltiges Regime vs. ABC-freies Regime).

In Tabelle 12 werden Grnde fr den Abbruch DTG-haltiger Therapien in Bezug auf das gewhlte Therapieregime dargestellt.

Tabelle 12 Grnde fr den Abbruch DTG-haltiger Therapien in Bezug auf das gewhlte Therapieregime.

Antiretrovirale Therapie mit DTG	DTG-haltige Therapie n	DTG-Abbruch aufgrund von	
		alle UE	neuropsychiatrische UE

First-line, plus ABC+3TC [% (n)]	113	9,7 (11)	6,2 (7)
First-line, plus TDF+FTC [% (n)]	95	3,2 (3)	2,1 (2)
Vorthapiert mit DTG als einzig neue Substanz [% (n)]	550	5,8 (32)	4,4 (24)
Vorthapiert, DTG und ABC neu [% (n)]	165	11,5 (19)	9,1 (15)
Vorthapiert, mit anderen Substanzen neu	62	3,2 (2)	1,6 (1)

In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse waren weibliches Geschlecht, Alter über 60 Jahre, gleichzeitiger Beginn einer ABC-Therapie und Beginn der DTG- Therapie im Jahr 2016 signifikant mit einem DTG-Abbruch assoziiert.

Tabelle 13 Relatives Risiko für signifikant mit einem Dolutegravir-Abbruch assoziierte Variablen.

		Relatives Risiko	95% KI	p
Alle UE				
	weibliches vs. männliches Geschlecht	2,81	1,46-5,41	0,002
	Alter > 60 vs. jüngeres Alter	2,88	1,56-5,34	< 0,001
	ABC-Einnahme gleichzeitig mit DTG neu begonnen vs. ohne ABC-Einnahme	2,63	1,61-4,29	0,0001
	DTG-Einnahmebeginn 2016 vs. 2014/2015	8,93	3,76-21,28	< 0,0001
Neuropsychiatrische UE				
	weibliches vs. männliches Geschlecht	2,64	1,23-5,65	0,01
	Alter > 60 vs. jüngeres Alter	2,86	1,42-5,77	0,003

	ABC-Einnahme gleichzeitig mit DTG neu begonnen vs.	2,42	1,38-4,24	0,002
	ohne ABC-Einnahme			
	DTG-Einnahmebeginn 2016 vs. 2014/2015	11,36	4,31-29,41	< 0,0001

Diese Assoziationen blieben konstant, als Patienten, die eine DTG-Therapie im Jahr 2016 begonnen hatten, aus der Analyse herausgenommen wurden. Im endgültigen Modell gab es keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen diesen Variablen.

Tabelle 14 Gründe für den Abbruch DTG-haltiger Therapien in Bezug auf den Zeitpunkt des DTG-Einnahmebeginns.

Zeit des DTG-Einnahmebeginns	DTG-haltige Therapien	DTG-Abbruch aufgrund von	
		alle UE	neuropsychiatrische UE
2014	482	6,0 (29)	4,1 (20)
2015	453	6,8 (31)	5,1 (23)
1-4/2016	50	14,0 (7)	12,0 (6)

Es bestanden keine Assoziationen zwischen DTG- Abbruch und Behandlungszentrum, Ethnizität, Therapieform, vorausgegangenem ART-Regime, CD4-Zellzahl oder Wechselgrund.

Tabelle 15 Gründe für den Abbruch DTG-haltiger Therapien in Bezug auf die CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt des DTG-Einnahmebeginns.

CD4-Zellzahl bei DTG-Einnahmebeginn	DTG-haltige Therapien	DTG-Abbruch aufgrund von	
		alle UE	neuropsychiatrische UE
CD4 (Zellen/μl) [Median (Spanne)]	591,5 (5-1678)	630 (46-1608)	647 (250-1608)
CD4 > 500/μl [% (n)]	626	6,9 (43)	5,4 (34)
CD4 200-499/μl [% (n)]	296	7,4 (22)	5,1 (15)
CD4 <200/μl [% (n)]	62	3,2 (2)	0,0 (0)

5. Diskussion

In dieser großen Kohorte aus 1704 HIV- positiven Patienten lag die Abbruchrate aufgrund eines UE bei 6% innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn. Der mit Abstand häufigste Grund für den Abbruch einer DTG-haltigen Therapie waren neuropsychiatrische UE (6%), welche bei Patienten unter Raltegravir- oder Elvitegravir-Therapie seltener auftraten. Diese Abbruchraten sind bedeutend geringer als jene, die zuvor im Frühjahr 2016 in einer kleinen niederländischen Kohorte ermittelt worden waren. Dort hatten 85 von 556 (15,3%) Patienten nach im Schnitt 73 Tagen eine DTG- Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Die vorherrschenden Nebenwirkungen waren Schlafstörungen, Kopfschmerzen und starke Müdigkeit sowie gastrointestinale und psychiatrische Beschwerden ⁵⁵. Die Daten dieser holländischen Studie sorgten international unter HIV-Behandlern für Aufsehen. Patienten wurden nach Veröffentlichung dieser Daten sehr genau auf potentielle neuropsychiatrische UE untersucht. Um einen potentiellen Bias in der hier vorliegenden Arbeit auszuschließen (Einfluss der niederländischen Beobachtungen auf die Einschätzung von Nebenwirkungen seitens der HIV-Behandler in den beteiligten Zentren), wurden Abbruchraten in den Jahren 2014 und 2015 mit denen des Jahres 2016 verglichen. Hier fand sich kein Unterschied (s. Tabelle 13).

Eine weitere Studie aus der Schweiz analysierte die Datenbank der Swiss HIV Cohort Study. Es wurden Daten von 4041 HIV-infizierten Erwachsenen erhoben, die im Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2015 eine ART erhielten, die Raltegravir (n=2091) oder DTG (n=1950) enthielt. DTG wurde auch in dieser Kohorte am häufigsten in Kombination mit ABC und 3TC verordnet. Aus der DTG-Kohorte brachen 1,7% (n=33) Patienten innerhalb von 12 Monaten nach Beginn die DTG- Einnahme aufgrund neuropsychiatrischer UE ab. Genaue Angaben zum Geschlecht und Alter der Patienten, die DTG aufgrund neuropsychiatrischer UE abbrachen, sind der Studie leider nicht zu entnehmen. Ein statistisch signifikanter Risikofaktor, der zum Abbruch der DTG- oder Raltegravir-Therapie führte, war hier lediglich das weibliche Geschlecht. Es sei zu erwähnen, dass obgleich mit

1,7% nur sehr wenige Patienten die DTG-Therapie aufgrund neuropsychiatrischer UE abbrechen, neuropsychiatrischer UE die mit Abstand häufigsten zum Therapieabbruch führenden UE darstellten. Ebenso wurden im Vergleich zur Raltegravir-Kohorte (0,6%, n=13) deutlich mehr DTG-Therapien aufgrund neuropsychiatrischer UE abgebrochen⁵⁶.

Andere klinische Studien, die DTG-haltige Therapien untersuchten, ermittelten ebenfalls geringere Raten an UE, die zum Therapieabbruch führten. So ergab zum Beispiel die SAILING-Studie, ein RCT an vorththerapierten Patienten einen Therapieabbruch aufgrund eines UE bei nur 3% der Patienten, die DTG einnahmen⁵⁷. In der FLAMINGO-Studie, einem RCT an therapienaiven Patienten, brachen nur 2% der Patienten eine DTG-haltige Therapie aufgrund eines UE ab⁵⁸. Ebenfalls nur 2% der Patienten brachen nebenwirkungsbedingt eine DTG-haltige Therapie in der SINGLE-Studie ab⁵⁹.

Die RCT SPRING-1⁴⁹ und SPRING-2⁶⁰, die sich beide mit der Dosisfindung für DTG befassten, ergaben ebenfalls nur 3% und 2% Therapieabbrüche aufgrund von UE. Trotz geringer Abbruchraten wurde in all diesen RCT eine signifikante Anzahl neuropsychiatrischer UE beobachtet. So betrug zum Beispiel in den SPRING-1, SPRING-2 und SINGLE-Studien die Häufigkeit von Schwindel 3, 6% und 9%. Die korrespondierende Häufigkeit von Schlafstörungen lag bei 2, 5% und 23%. Nur in der SINGLE-Studie wurde ein spezieller Fragebogen verwendet, der konkret nach Schlafstörungen fragt, was eventuell die deutlich höhere Häufigkeit von angegebenen Schlafstörungen in dieser Studie erklärt⁵⁹.

In einer von ViiV Healthcare finanzierten Meta-Analyse lag die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch aufgrund eines UE für Dolutegravir deutlich unter der für alle anderen Therapien außer Raltegravir und dem NNRTI Rilpivirin⁶¹.

In der STRIVING-Studie, einer Phase-3-Studie, wurden 551 vorththerapierte Patienten durch Randomisierung entweder auf ihrem bisherigen Regime belassen, oder dem STR Triumeq© zugeordnet, von einer Vielzahl verschiedener ART-Regimes kommend. Im Wechsel-Arm brachen zehn Patienten (4%) die Therapie aufgrund von UE ab, während in dem Arm ohne

Therapiewechsel kein Patient abbrach ⁶².

Alle vorgenannten Studien betrachteten ART-Regimes, in denen DTG mit meist zwei weiteren Substanzen gleichzeitig verabreicht wird. Oft geht der Beginn einer DTG- Therapie mit dem gleichzeitigen Beginn einer weiteren neuen Substanz einher. In einigen dieser Studien war ABC in den Therapieregimen enthalten. Da ABC als nebenwirkungsreichere Substanz eingeschätzt wird, ist es in Einzelfällen schwierig, zwischen ABC- und DTG- assoziierten Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führten, zu unterscheiden. Neuere Untersuchungen zu dualen Therapien (DTG plus 3TC) zeigen ebenfalls nur geringe neuropsychiatrische Nebenwirkungsraten ⁴⁸. In aktuellen Daten wird die Rate neuropsychiatrischer UE bei 1-2% angegeben.⁶³

Vor wenigen Jahren gab es mehrere Versuche, Patienten mit einer DTG- Monotherapie zu behandeln. Nicht zuletzt, da die Substanz wie zuvor beschrieben eine hohe Resistenzbarriere, eine gute Wirksamkeit und bisher wenig beschriebene Nebenwirkungen aufzeigt. Eine 2017 veröffentlichte Studie aus den Niederlanden beobachtete 104 Patienten, die von einer kombinierten ART auf eine DTG- Monotherapie umgestellt wurden. Die Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, da es unter der Monotherapie bei 8 von 95 am Ende noch beobachteten Patienten zu einem Therapieversagen trotz therapeutischem Plasmaspiegel von DTG kam. Bei drei dieser Patienten hatte sich eine nachweisbare Mutation im Integrase-Gen entwickelt. Während der Beobachtungsphase beendeten insgesamt drei Patienten die Monotherapie mit DTG aufgrund neuropsychiatrischer UE (2,8%), zwei aufgrund neu aufgetretener Schlafstörungen und ein Patient aufgrund ausgeprägter Kopfschmerzen ⁶⁴.

Eine kleinere Studie aus Spanien aus dem Jahr 2016 fand bei keinem der 33 eingeschlossenen Patienten einen Therapieabbruch der DTG-Monotherapie aufgrund eines UE, jedoch entwickelte auch hier ein Patient unter der Monotherapie eine Resistenz gegen DTG ⁶⁵. Aufgrund der wiederholt berichteten Resistenzentwicklungen unter DTG- Monotherapie wurden keine größeren, randomisierten Studien zu diesem Thema

durchgeführt.

Die teilweise sehr unterschiedlichen UE-Raten in den oben erwähnten Studien lassen sich möglicherweise auch dadurch erklären, dass Patienten, die an RCT teilnehmen, sehr stark selektioniert sind. Die Populationen, die für RCT ausgewählt werden, sind größtenteils junge, gesunde Männer ohne weitere Begleiterkrankungen. Somit unterscheidet sich das Studienkollektiv hier deutlich von dem im klinischen Alltag behandelten Patientenkollektiv. So werden in einigen Studien Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen von vorneherein nicht rekrutiert. Ein kleiner Fallreport aus Frankreich aus dem Jahr 2015 berichtet von 4 Patienten, die innerhalb weniger Wochen nach Initiierung einer DTG-Therapie neuropsychiatrische Symptome entwickelten, welche nach Beendigung der DTG-Therapie wieder vollständig rückläufig waren. Zu den Symptomen zählten Schwindel und Kopfschmerzen, aber auch die Entwicklung beziehungsweise Verschlechterung von depressiven Episoden und Angstzuständen. Bei zwei der vier Patienten waren psychiatrische Erkrankungen vorbekannt⁶⁶. Es lässt sich wohl nicht beweisen, dass in diesen Fällen die Verschlechterung des psychischen Zustandes der bereits psychisch vorerkrankten Patienten auf DTG zurückzuführen ist. Jedoch berichteten die Patienten bereits wenige Wochen nach Beendigung der DTG-Therapie, sich wieder zu fühlen wie vor dem Beginn der DTG-Einnahme.

Genau vordefinierte Abbruchkriterien für Studienmedikamente können frühen Abbrüchen aufgrund von leichten bis moderaten UE eventuell im Weg stehen. Weiterhin können, bedingt durch Mangel an Verfügbarkeit oder Behandlungsalternativen, Patienten dazu verleitet werden, ein antiretrovirales Therapieregime trotz Nebenwirkungen weiterhin einzunehmen. In der SAILING-Studie kamen 49% der Patienten aus Zentren außerhalb Europas und Nordamerikas, wo der Zugang zu antiretroviralen Medikamenten oft eingeschränkt ist und wenige Therapiealternativen genutzt werden können^{57 67 68}.

Eventuell war für diese Patienten die Fortführung einer nebenwirkungsreichen Therapie aus Mangel an Alternativen vertretbarer, als dies für Patienten in deutschen Behandlungszentren der Fall wäre. Dies könnte ein Erklärungsansatz dafür sein, dass in den RCT eine hohe Zahl

milder bis moderater neuropsychiatrischer Symptome bei gleichzeitig niedrigen Abbruchraten ermittelt wurden.

Die beiden RCT, die DTG mit Efavirenz, einem NNRTI mit häufigen neuropsychiatrischen Nebenwirkungen (siehe Kapitel 2.2.2), verglichen, verschaffen einen Eindruck davon, wie neuropsychiatrische UE unter DTG einzuordnen sind.

In der SINGLE-Studie gab es signifikant mehr Abbrüche von Atripla® (welches als STR Efavirenz, FTC und TDF enthält) als von Triumeq® aufgrund psychiatrischer und ZNS-Nebenwirkungen, jedoch war die Inzidenz von Schlaflosigkeit in der Triumeq® -Gruppe signifikant höher. Die Inzidenzen von Kopfschmerzen, Müdigkeit und Depression waren in beiden Gruppen ähnlich. Schwindel, abnorme Träume, Ängstlichkeit und Schläfrigkeit waren bei Atripla® häufiger ⁵⁹.

In der SPRING-1 Dosisfindungs-Studie traten Kopfschmerzen häufiger in der Gruppe auf, die täglich 50 mg DTG einnahmen, als in der Efavirenz-Gruppe (10% vs. 4%).

Schwindel (6% vs. 18%) und Schlaflosigkeit (6% vs. 10%) kamen in der DTG-Gruppe seltener vor ⁴⁹, jedoch in vergleichbarem Maße wie in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie. Die neuropsychiatrischen UE, die bei Patienten unserer Kohorte zum Therapieabbruch führten, waren sehr heterogen. Am häufigsten waren Schlaflosigkeit und Schlafstörungen, sowie Schwindel und anderweitig nicht erklärbare, schmerzhaftes Parästhesien. Es sei erwähnt, dass die Symptome, die bei fast allen Patienten innerhalb der ersten Wochen der DTG- Einnahme auftraten, nicht lebensbedrohlich waren, nicht zu Krankenhausaufenthalten führten und nach dem Absetzen von DTG- was meist die einzig erforderliche Maßnahme war- schnell wieder verschwanden.

Die Tatsache, dass die Abbruchrate aufgrund von UE bei Frauen und bei Patienten über 60 Jahren fast um das Dreifache erhöht war, ist beunruhigend und zeigt einen Bedarf an weiteren Studien auf, die sich mit den Einflüssen von Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI) und Ethnizität auf die Pharmakokinetik (PK) von DTG beschäftigen.

In RCTs wurden bisher hauptsächlich weiße, normalgewichtige Männer zwischen 19 und 54 eingeschlossen, wodurch wichtige Anteile der HIV-infizierten Bevölkerung unterrepräsentiert

wurden. So zeichnete sich bereits in einer Studie aus dem Jahr 2012 ab, dass bald über die Hälfte aller HIV-infizierten US-Amerikaner über 50 Jahre alt sein werden ⁶⁹. In den bereits beschriebenen Studien SPRING-1 ⁴⁹, SPRING-2 ⁶⁰, SINGLE ⁵⁹ und FLAMINGO ⁵⁸, die DTG als Ersttherapie untersuchten, lag das Durchschnittsalter bei 34-37 Jahren und nur 13-16% der Patienten waren weiblich.

Ältere Menschen mit HIV-Infektion haben statistisch häufiger Depressionen oder Angststörungen als gleichaltrige Menschen ohne HIV ⁷⁰, was sich negativ auf die Adhärenz bezüglich der Therapie auswirkt. Zudem wird die Adhärenz im zunehmenden Alter durch häufigere Komorbiditäten mit oftmals resultierender Polypharmazie beeinträchtigt.

Gerade im Hinblick auf die älter werdende Population von Menschen mit HIV- Infektion ist es demnach notwendig, dieser mehr Beachtung in klinischen Studien zu schenken.

Es ist möglich, dass interindividuelle Unterschiede in der PK das häufigere Auftreten von DTG- assoziierten UE begünstigt haben.

Dies gilt auch für Patienten mit hepatischen Begleiterkrankungen, deren ungebundene DTG-Plasmaspiegel höher sind als die der hepatisch gesunden Patienten.

Letztlich gilt es herauszufinden, ob neuropsychiatrische UE ursächlich von einem direkten neurotoxischen Effekt der Substanz ausgehen. DTG erreicht hohe therapeutische Konzentrationen im ZNS, hauptsächlich bedingt durch passive Diffusion, mit geringer Wahrscheinlichkeit einer Beteiligung aktiver Transporter ⁷¹. Wir konnten keinen Einfluss von CD4-Zellzahl oder Ethnizität auf die Häufigkeit von UE feststellen. Korrelationen zwischen Verträglichkeit oder PK und Ethnizität, Geschlecht oder Immunstatus sind für NNRTI wie Nevirapin und Efavirenz ausführlich beschrieben ⁷². Es ergab sich außerdem kein Anhalt für Interaktionen mit anderen Substanzen.

86% der Patienten, die eine INSTI-Therapie aufgrund von UE abbrachen, hatten mit dem darauffolgenden ART-Regime, welches andere INSTI, PI oder NNRTI enthielt, keine Probleme.

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie hat mehrere wichtige Beschränkungen. Durch das

retrospektive Design können wir nicht ausschließen, dass durch die Patientenauswahl eine Verzerrung oder eine Beeinflussung der Daten entstanden ist.

Jedoch sind einige potentielle Ursachen für Verzerrungen und Beeinflussungen wie zum Beispiel limitierter Zugang zu HIV-Therapien in Deutschland weniger wahrscheinlich als in vielen anderen Ländern, da es kaum finanzielle Restriktionen beim Verschreiben von ART (vor allem INSTI) gibt.

Es war nicht möglich herauszufinden, ob die beobachteten UE nur auf DTG zurückzuführen waren. Abbruchraten waren trotz vorheriger HLA-Testung bedeutend höher bei Patienten, die gleichzeitig eine ABC-Therapie. Dies wurde sowohl bei therapienaiven als auch bei vorthapierten Patienten beobachtet und es bleibt unklar, ob manche dieser zum Abbruch führenden Ereignisse direkt auf ABC zurückzuführen sind.

Es konnte kein Unterschied festgestellt werden bezüglich neuropsychiatrischen UE unter DTG zwischen Patienten, die ABC im STR einnahmen und Patienten, die ein aus zwei oder drei Tabletten bestehendes Regime einnahmen. Für die Kombination aus DTG und ABC gibt es relativ wenige Daten, da außer in der SINGLE-Studie ein Großteil der Patienten kein ABC in den RCT bekam ⁵⁹.

Da nur Daten zu UE erfasst wurden, welche zum Therapieabbruch führten, könnte die tatsächliche Häufigkeit DTG- assoziierter UE noch höher liegen, obwohl mittlerweile aus vielen Therapieoptionen gewählt werden und ein Regime schneller angepasst werden kann. Tatsächlich haben einige Patienten berichtet, innerhalb der ersten Wochen der DTG-Einnahme neuropsychiatrische UE erlebt zu haben, die dann trotz Fortführung der DTG-Therapie von alleine verschwanden.

Es war ebenfalls aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht möglich, die neuropsychiatrischen UE im Detail zu charakterisieren und wir hatten keine Informationen über die genauen Einnahmezeitpunkte von DTG.

Da diese UE, wenn auch in geringerem Maße, auch bei anderen INSTI auftraten, bleibt es unklar, ob sie eventuell einen Substanzklasseneffekt mit variabler Inzidenz bei den einzelnen Substanzen darstellen.

In dieser retrospektiven Auswertung von über 1700 mit INSTI therapierten Patienten wurden über 6% der DTG- haltigen Therapien innerhalb eines Jahres nach Therapiebeginn aufgrund von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen abgebrochen. Die Abbruchrate für DTG aufgrund solcher UE war höher als in klinischen Studien beschrieben und höher als die für Raltegravir und Elvitegravir. Neuropsychiatrische UE wurden besonders bei Frauen, älteren Patienten und bei Patienten, die gleichzeitig eine ABC- Therapie begannen, beobachtet. Da DTG sehr wahrscheinlich weiterhin zu den bevorzugten Therapieoptionen für HIV-infizierte Patienten gehören wird, ist es äußerst wichtig, die Sicherheit von DTG außerhalb von RCT und die zu Neurotoxizität führenden Mechanismen- vor allem bei in den RCT unterrepräsentierten Patientenpopulationen- in weiteren Anwendungsbeobachtungen und klinischen Studien zu erforschen.

In neueren Studien zu INSTI wurde der langwirksame INSTI Cabotegravir, chemisch DTG eng verwandt, untersucht. In den LATTE-Studien wurde Cabotegravir zusammen mit dem NNRTI Rilpivirin eingesetzt^{73 74}. Unter den neuropsychiatrischen UE zeigte sich lediglich die Insomnie bei 7% der Patienten im oralen Studienarm, sowie bei 11% bzw. 10% der Patienten, die alle vier bzw. acht Wochen die Injektionen erhielten. Insgesamt zeigten sich 97% der Patienten in der Studie zufrieden mit dem ihnen zugewiesenen Therapieregime, trotz der fast bei allen Patienten aufgetretenen Schmerzen durch die Injektion. Jedoch liegt auch hier eine stark selektierte Patientenpopulation vor, da alle teilnehmenden Patienten prinzipiell mit intramuskulösen Injektionen einverstanden waren. Diese Ergebnisse erscheinen vielversprechend und es werden sicherlich weitere Studien zu langwirksamen antiretroviralen Substanzen folgen, in denen eine breitere Patientenpopulation untersucht werden sollte.⁶⁷

6. Literaturverzeichnis

- 1 HIV.html. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (accessed Feb 13, 2023).
- 2 Vidal N, Peeters M, Mulanga-Kabeya C, *et al.* Unprecedented degree of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M genetic diversity in the Democratic Republic of Congo suggests that the HIV-1 pandemic originated in Central Africa. *J Virol* 2000; **74**: 10498–507.
- 3 Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, *et al.* Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature* 2008; **455**: 661–4.
- 4 Sauter D, Kirchhoff F. Key Viral Adaptations Preceding the AIDS Pandemic. *Cell Host Microbe* 2019; **25**: 27–38.
- 5 Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011; **1**. DOI:10.1101/cshperspect.a006841.
- 6 Nahmias AJ, Weiss J, Yao X, *et al.* EVIDENCE FOR HUMAN INFECTION WITH AN HTLV III/LAV-LIKE VIRUS IN CENTRAL AFRICA, 1959. *The Lancet* 1986; **327**: 1279–80.
- 7 Epidemiologic Notes and Reports Update on Kaposi's Sarcoma and Opportunistic Infections in Previously Healthy Persons -- United States. 1982. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001111.htm> (accessed March 20, 2018).
- 8 Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; **220**: 868–71.
- 9 EckdatenDeutschland.pdf. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Eckdaten/EckdatenDeutschland.pdf?__blob=publicationFile (accessed Feb 13, 2023).
- 10 HIV. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids> (accessed Feb 13, 2023).
- 11 WHO | HIV/AIDS. WHO. 2016. <http://www.who.int/gho/hiv/en/> (accessed March 20, 2018).
- 12 Clavel F. HIV-2, the West African AIDS virus. *AIDS Lond Engl* 1987; **1**: 135–40.

- 13 Gelderblom HR. Assembly and morphology of HIV: potential effect of structure on viral function. *AIDS Lond Engl* 1991; **5**: 617–37.
- 14 Engelman A, Cherepanov P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. *Nat Rev Microbiol* 2012; **10**: 279–90.
- 15 Lataillade M, Kozal MJ. The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. *AIDS Patient Care STDs* 2006; **20**: 489–501.
- 16 Cooper DA, Gold J, Maclean P, *et al.* Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet Lond Engl* 1985; **1**: 537– 40.
- 17 Hoffmann C, Rockstroh J. HIV 2016/2017. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2016.
- 18 CDC. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. 1993. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm> (accessed March 22, 2018).
- 19 Pace M, Frater J. A cure for HIV: is it in sight? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014; **12**: 783–91.
- 20 Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, *et al.* HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature* 2019; **568**: 244–8.
- 21 Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, *et al.* Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *N Engl J Med* 1990; **322**: 941–9.
- 22 Dziuban EJ, Raizes E, Koumans EH. A farewell to didanosine: harm reduction and cost savings by eliminating use of didanosine. *Int J STD AIDS* 2015; **26**: 903– 6.
- 23 Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, *et al.* A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1081–90.
- 24 Kuritzkes DR, Marschner I, Johnson VA, *et al.* Lamivudine in combination with zidovudine, stavudine, or didanosine in patients with HIV-1 infection. A

- randomized, double-blind, placebo-controlled trial. National Institute of Allergy and Infectious Disease AIDS Clinical Trials Group Protocol 306 Investigators. *AIDS Lond Engl* 1999; **13**: 685–94.
- 25 Mallal S, Phillips E, Carosi G, *et al.* HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; **358**: 568–79.
- 26 Fung HB, Stone EA, Piacenti FJ. Tenofovir disoproxil fumarate: a nucleotide reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infection. *Clin Ther* 2002; **24**: 1515–48.
- 27 Di Biagio A, Riccardi N, Rusconi S, *et al.* A Comprehensive Development Agenda on Tenofovir Alafenamide in Clinical Practice. *AIDS Rev* 2018; **20**: 75–82.
- 28 Montaner JS, Reiss P, Cooper D, *et al.* A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA* 1998; **279**: 930–7.
- 29 Apostolova N, Funes HA, Blas-Garcia A, Galindo MJ, Alvarez A, Esplugues JV. Efavirenz and the CNS: what we already know and questions that need to be answered. *J Antimicrob Chemother* 2015; **70**: 2693–708.
- 30 Molina J-M, Squires K, Sax PE, *et al.* Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet HIV* 2020; **7**: e16–26.
- 31 Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, *et al.* 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2000; **133**: 35–9.
- 32 Vella S, Schwartländer B, Sow SP, Eholie SP, Murphy RL. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS Lond Engl* 2012; **26**: 1231–41.
- 33 De Clercq E. The nucleoside reverse transcriptase inhibitors, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors in the treatment of HIV infections (AIDS). *Adv Pharmacol San Diego Calif* 2013; **67**: 317–58.

- 34 Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; **338**: 853–60.
- 35 Broder S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV- 1/AIDS pandemic. *Antiviral Res* 2010; **85**: 1–18.
- 36 Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, *et al.* The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41- mediated virus fusion, in HIV-infected adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; **18**: 685–93.
- 37 Stocker H, Kloft C, Plock N, *et al.* Pharmacokinetics of enfuvirtide in patients treated in typical routine clinical settings. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; **50**: 667–73.
- 38 Saag M, Goodrich J, Fätkenheuer G, *et al.* A double-blind, placebo-controlled trial of maraviroc in treatment-experienced patients infected with non-R5 HIV-1. *J Infect Dis* 2009; **199**: 1638–47.
- 39 Blair HA. Ibalizumab: A Review in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *Drugs* 2020; **80**: 189–96.
- 40 Ibalizumab (Trogarzo®). <https://www.hivandmore.de/aktuell/2022-04/ibalizumab-trogarzo.shtml> (accessed Feb 4, 2023).
- 41 Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by human immunodeficiency virus- infected patients. *J Infect Dis* 2002; **185 Suppl 2**: S143-151.
- 42 Leitlinien-zur-antiretroviralen-Therapie-der-HIV-1-Infektion_Stand-2020.pdf. https://www.aidsgesellschaft.at/wp-content/uploads/2021/09/Leitlinien-zur-antiretroviralen-Therapie-der-HIV-1-Infektion_Stand-2020.pdf (accessed Feb 13, 2023).
- 43 Lesbats P, Engelman AN, Cherepanov P. Retroviral DNA Integration. *Chem Rev* 2016; **116**: 12730–57.
- 44 Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, *et al.* Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2013; **13**: 587–96.
- 45 Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen B-Y, *et al.* Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naïve HIV-1-

- infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2006; **43**: 509–15.
- 46 Ramanathan S, Shen G, Hinkle J, Enejosa J, Kearney BP. Pharmacokinetics of coadministered ritonavir-boosted elvitegravir and zidovudine, didanosine, stavudine, or abacavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2007; **46**: 160–6.
- 47 Molina J-M, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, *et al*. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double- blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2012; **12**: 27–35.
- 48 van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, *et al*. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2020; **71**: 1920–9.
- 49 Stellbrink H-J, Reynes J, Lazzarin A, *et al*. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS Lond Engl* 2013; **27**: 1771–8.
- 50 Castellino S, Moss L, Wagner D, *et al*. Metabolism, excretion, and mass balance of the HIV-1 integrase inhibitor dolutegravir in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; **57**: 3536–46.
- 51 Kandel CE, Walmsley SL. Dolutegravir - a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. *Drug Des Devel Ther* 2015; **9**: 3547–55.
- 52 Curtis L, Nichols G, Stainsby C, *et al*. Dolutegravir: clinical and laboratory safety in integrase inhibitor-naïve patients. *HIV Clin Trials* 2014; **15**: 199–208.
- 53 Markham A. Bictegravir: First Global Approval. *Drugs* 2018; **78**: 601–6.
- 54 Spagnuolo V, Castagna A, Lazzarin A. Bictegravir. *Curr Opin HIV AIDS* 2018; **13**: 326–33.
- 55 de Boer MGJ, van den Berk GEL, van Holten N, *et al*. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. *AIDS Lond Engl* 2016; **30**: 2831–4.
- 56 Elzi L, Erb S, Furrer H, *et al*. Adverse events of raltegravir and dolutegravir.

- AIDS Lond Engl* 2017; **31**: 1853–8.
- 57 Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, *et al.* Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *The Lancet* 2013; **382**: 700–8.
- 58 Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, *et al.* Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet Lond Engl* 2014; **383**: 2222–31.
- 59 Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, *et al.* Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1807–18.
- 60 Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, *et al.* Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013; **13**: 927–35.
- 61 Patel DA, Snedecor SJ, Tang WY, *et al.* 48-week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naïve HIV-1-infected patients: a systematic review and network meta-analysis. *PloS One* 2014; **9**: e105653.
- 62 Trottier B, Lake JE, Logue K, *et al.* Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. *Antivir Ther* 2017; **22**: 295–305.
- 63 Osiyemi O, De Wit S, Ajana F, *et al.* Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Results Through Week 144 From the Phase 3, Noninferiority TANGO Randomized Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2022; **75**: 975–86.
- 64 Wijting I, Rokx C, Boucher C, *et al.* Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV (DOMONO): a phase 2, randomised non-inferiority trial. *Lancet HIV*

- 2017; **4**: e547–54.
- 65 Rojas J, Blanco JL, Marcos MA, *et al.* Dolutegravir monotherapy in HIV-infected patients with sustained viral suppression. *J Antimicrob Chemother* 2016; **71**: 1975–81.
- 66 Kheloufi F, Allemand J, Mokhtari S, Default A. Psychiatric disorders after starting dolutegravir: report of four cases. *AIDS Lond Engl* 2015; **29**: 1723–5.
- 67 Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, *et al.* Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48- week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet Lond Engl* 2021; **396**: 1994–2005.
- 68 Hoffmann C, Llibre JM. Neuropsychiatric Adverse Events with Dolutegravir and Other Integrase Strand Transfer Inhibitors. *AIDS Rev* 2019; **21**: 4–10.
- 69 Brooks JT, Buchacz K, Gebo KA, Mermin J. HIV Infection and Older Americans: The Public Health Perspective. *Am J Public Health* 2012; **102**: 1516–26.
- 70 Liu H, He X, Levy JA, Xu Y, Zang C, Lin X. Psychological Impacts among Older and Younger People Living with HIV/AIDS in Nanning, China. *J Aging Res* 2014; **2014**: 576592.
- 71 Letendre SL, Mills AM, Tashima KT, *et al.* ING116070: a study of the pharmacokinetics and antiviral activity of dolutegravir in cerebrospinal fluid in HIV- 1-infected, antiretroviral therapy-naïve subjects. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2014; **59**: 1032–7.
- 72 Usach I, Melis V, Peris J-E. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability. *J Int AIDS Soc* 2013; **16**: 1–14.
- 73 Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink H-J, *et al.* Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl* 2017; **390**: 1499–510.
- 74 Mills A, Richmond GJ, Newman C, *et al.* Long-acting cabotegravir and rilpivirine for HIV-1 suppression: switch to 2-monthly dosing after 5 years of daily oral therapy. *AIDS Lond Engl* 2022; **36**: 195–203.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Therapieabbrüche aller INSTI aufgrund neuropsychiatrischer UE innerhalb 24 Monate nach Therapiebeginn (alle anderen UE zensiert)	34
Abbildung 2 Zusammenhang zwischen neuropsychiatrischen UE (alle anderen UE zensiert) und Dauer der Dolutegravir-Therapie bei Männern (m) und Frauen (f).	34
Abbildung 3 Zusammenhang zwischen neuropsychiatrischen UE (alle anderen UE zensiert) und Dauer der Dolutegravir-Therapie bei Patienten < 60 Jahren vs. Patienten > 60 Jahren.	35
Abbildung 4 Zusammenhang zwischen neuropsychiatrischen UE (alle anderen UE zensiert) und Dauer der Dolutegravir-Therapie bei gleichzeitig begonnener ABC-Therapie gegenüber ABC-freiem Therapieregime.	36
Abbildung 5 Zusammenhang zwischen neuropsychiatrischen UE (alle anderen UE zensiert) und Dauer der Dolutegravir-Therapie bei therapienaiven (first line) Patienten vs. vortherapierten Patienten (TE= treatment experienced, ABC-haltiges Regime vs. ABC-freies Regime).	37

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Epidemiologische Daten zu HIV in Deutschland (Robert-Koch-Institut, 2022).	12
Tabelle 2 HIV-Infektionen und AIDS-Tote im Jahr 2021, weltweit (WHO, 2022).	13
Tabelle 3 Klassifikation der HIV Infektion (CDC, 1993).	15
Tabelle 4 Übersicht über die in der Auswertung enthaltenen INSTI.	27
Tabelle 5 Übersicht über die aus den Datenbanken extrahierten INSTI-Therapien.	28
Tabelle 6 Demografische Daten der Patienten, die sich in der Dolutegravir-Kohorte befanden.	28
Tabelle 7 Todesfälle im Beobachtungszeitraum.	31
Tabelle 8 Gründe für den Abbruch einer INSTI-Therapie.	31
Tabelle 9 Übersicht über alle UE, die über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum zu einem Abbruch der INSTI-Therapie geführt haben.	32
Tabelle 10 Alle neuropsychiatrischen UE, die während des Beobachtungszeitraums aufgetreten sind.	32
Tabelle 11 Gründe für den Abbruch DTG-haltiger Therapien, nach demografischen Kriterien sortiert	35

Tabelle 12 Gründe für den Abbruch DTG-haltiger Therapien in Bezug auf das gewählte Therapieregime	37
Tabelle 13 Relatives Risiko für signifikant mit einem Dolutegravir-Abbruch assoziierte Variablen	38
Tabelle 14 Gründe für den Abbruch DTG-haltiger Therapien in Bezug auf den Zeitpunkt des DTG-Einnahmebeginns	39
Tabelle 15 Gründe für den Abbruch DTG-haltiger Therapien in Bezug auf die CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt des DTG-Einnahmebeginns	39

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med* 2017; **18**: 56–63.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Michael Knappstein
geb. Kolb
Thielenbrucher Allee
2b 51069 Köln

30. Juni 1986, Backnang
verheiratet
deutsch
0151 6440 49 69
michaelknappstein@gmx.de



Berufliche Bildung

02/2009 – 05/2010	Studium der Krankenpflege, University of Notre Dame, Sydney, Australien
10/2011 – 12/2017	Studium der Humanmedizin, Universität zu Köln
11/2020	Erlangung der Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
06/2023	Facharzt für Innere Medizin

Berufliche Praxis

09/2005 – 06/2006	Zivildienst, Psychiatrische Klinik der Ludwig-Maximilian-Universität, München
03/2007 – 06/2010	Operationstechnischer Assistent, St. Vincent's Private Hospital,

	Sydney, Australien
03/2015 – 12/2017	Mitarbeiter in der Praxis am Ebertplatz, Praxis für Infektiologie Bereich Praxismanagement und Studiendokumentation
04/2018 – 12/2020	Assistenzarzt Innere Medizin, St. Franziskus-Hospital Köln, hiervon 6 Monate Weiterbildung Internistische Intensivmedizin im St. Marien- Krankenhaus Köln
01/2021 – 06/2021	Notarzt-Rotation, Berufsfeuerwehr Köln
08/2021 – 06/2023	Assistenzarzt Innere Medizin, Klinikum Leverkusen (Medizinische Klinik 1, Kardiologie und internistische Intensivmedizin)
seit 06/2023	Facharzt für Innere Medizin, Klinikum Leverkusen (Medizinische Klinik 3, Hämatologie und Onkologie)

Schulische Bildung	
2005	Abitur, Max-Born-Gymnasium Backnang

Besondere Fähigkeiten/Interessen	
Sprachen Musik	Englisch, fließend in Wort und Schrift (auslandserfahren) Klassische Klavierausbildung, seit 1992