

Neue Realität in der HIV-Therapie: Langwirksame, injizierbare Medikamente

Injektion nur alle 8 Wochen erforderlich -- Autorinnen: C. Jonsson-Oldenbuettel, E. Wolf

Mit der Zulassung der ersten langwirksamen Medikamente in Deutschland gelang im Mai 2021 eine kleine Revolution: Erstmals wurde eine HIV-Therapie verfügbar, die nur noch alle 2 Monate angewendet werden muss, die aber genauso wirksam wie die bisherige Standardbehandlung ist.



Dr. med. Dr. phil. Celia Jonsson-Oldenbuettel
MVZ München
am Goetheplatz

Vor 36 Jahren, im Juli 1986, wurde die HIV-Infektion zum ersten Mal antiretroviral, damals mit einer Monotherapie (Zidovudin, AZT), behandelt. Seitdem haben Ärzte und Pharmafirmen mit zahlreichen Kombinationstherapien versucht, die Behandlung und Lebensqualität der Betroffenen stetig zu verbessern. Mussten HIV-Infizierte damals noch dreimal täglich zahlreiche Tabletten mit zum Teil gravierenden Nebenwirkungen einnehmen, ist es seit einigen Jahren möglich, die Infektion mit der Einnahme von täglich einer einzigen Tablette mit zwei oder drei Inhaltsstoffen und nahezu ohne Nebenwirkungen zuverlässig zu therapieren. Bei frühem Therapiebeginn ist damit eine normale Lebenserwartung mit hoher Lebensqualität zu erreichen.

Im Mai 2021 gelang mit der Zulassung der ersten langwirksamen HIV-Therapie in Deutschland ein weiterer Durchbruch. Die zweimonatlichen intramuskulären Injektionen von Cabotegravir (CAB) aus der Klasse der Integrase-Strang-Transfer-Inhibitoren (INSTI) und Rilpivirin (RPV) aus der Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), die die tägliche Einnahme von Tabletten ersetzen können, sind der Beginn einer völlig neuartigen, vielversprechenden Entwicklung in der Therapie der HIV-Infektion. Mit den Injektionen wird ein Depot in der Muskulatur angelegt, das

in den darauffolgenden 8 Wochen langsam abgegeben wird (**Abb. 1**).

Virologische Effektivität

Die beiden großen Zulassungsstudien ATLAS (mit 616 vorbehandelten Menschen mit HIV-Infektion) und FLAIR (mit 566 therapienaiven HIV-Infizierten) haben gezeigt, dass die monatliche intramuskuläre Gabe von CAB und RPV die HI-Viren im Blut genauso gut supprimieren kann wie eine orale Standardtherapie. Therapienaive HIV-Infizierte wurden wie Vorbehandelte bis zur Virussuppression zunächst mit einer oralen Standardtherapie behandelt. Nach der Randomisierung erfolgte die Fortsetzung der Standardtherapie oder die Umstellung auf die Injektionstherapie. Der primäre Endpunkt, die Nichtunterlegenheit der Injektionstherapie über 48 Wochen, konnte in beiden Studien erreicht werden. Nur 1,6% (ATLAS) bzw. 2,1% (FLAIR) der Patienten unter CAB + RPV sowie 1,0% bzw. 2,5% unter der Standardtherapie erreichten keine virale Suppression (HIV-RNA < 50 Kopien/ml) [1, 2].

In einer großen Folgestudie (ATLAS-2M, n = 1.045) wurde die Nichtunterlegenheit der zweimonatlichen Injektion im Vergleich zur monatlichen Injektion nachgewiesen. Nach 96 Wochen hatten nur 2,1% bzw. 1,1% eine Viruslast ≥ 50 HIV-RNA-Kopien/ml. Ein



Dr. phil. (HTA) Eva Wolf, MPH
MUC Research
München

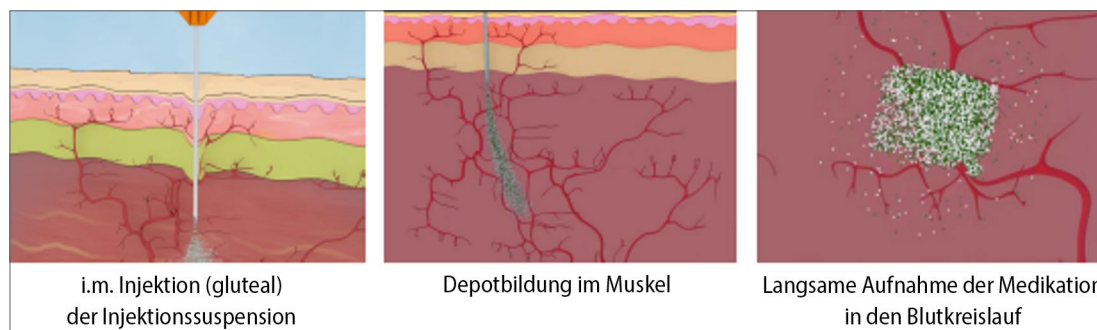


Abb. 1 Intramuskuläre Injektion und Depotbildung von Cabotegravir und Rilpivirin.

This article is part of a supplement not sponsored by the industry.

© VIV Healthcare Group of Companies or its licensor, n. Neuro. Gen.

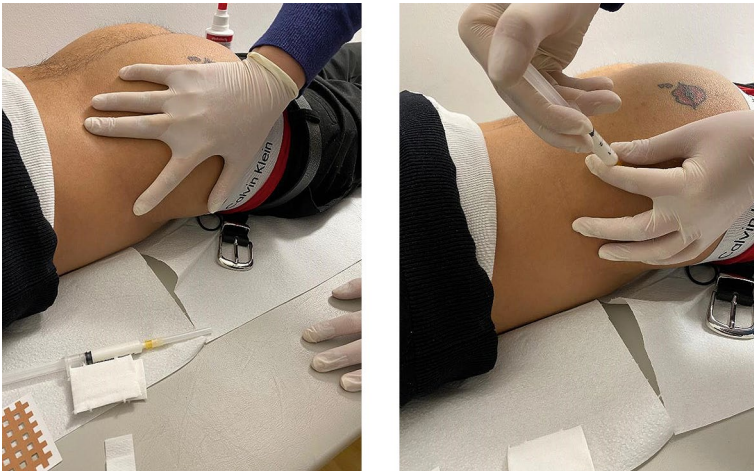


Abb. 2 Die i. m. Injektionen müssen in die ventrogluteale (empfohlen) oder dorso-gluteale Region verabreicht werden.

Durch den Ausschluss von 3 Faktoren zu Baseline kann das Risiko eines virologischen Versagens minimiert werden.

bestätigtes virologisches Versagen mit ≥ 200 HIV-RNA-Kopien/ml wurde bei 2% bzw. $< 1\%$ der Studienpopulation beobachtet, wobei zwischen Woche 48 und 96 nur ein Fall im 2-Monats-Arm hinzukam [3]. Reaktionen an der Einstichstelle traten häufig auf (in $> 80\%$), führten jedoch selten zum Abbruch der Injektionstherapie (0,5% der Studienteilnehmer).

Prädiktoren für virologisches Therapieversagen

In einer gepoolten Analyse der 48-Wochen-Daten von ATLAS, FLAIR und ATLAS-2M war die Rate des bestätigten virologischen Versagens niedrig (1,3%). Vier Faktoren waren signifikant mit einem erhöhten Risiko für ein virologisches Versagen unter CAB + RPV assoziiert [4]:

- RPV-assoziierte Resistenzmutationen im Provirus (Odds Ratio [OR] 40,4),
- HIV-1-Subtyp A6 oder A1 (OR 5,9),
- ein Body-Mass-Index (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$, der wiederum mit einem niedrigen CAB-Talspiegel in Woche 8 assoziiert war (OR pro zusätzliches kg: 1,13),

Tab. 1 Gründe für eine langwirksame Injektionstherapie

Medizinische Kriterien

- Prädisponierende Erkrankungen, z. B. Malabsorptionsprobleme, Bulimie, Schluckstörungen/PEG, Nierenfunktionsstörung (CrCl $< 30 \text{ ml/min}$)
- Psychiatrische Erkrankungen, z. B. Demenz
- Begleittherapien mit hohem Potenzial zur Interaktion mit der HIV-Therapie

Patientenorientierte Gründe

- Neue Therapiesicherheit (bei Angst, die Tabletteneinnahme zu vergessen)
- Adhärenzprobleme bei täglicher Einnahme
- Tägliche Erinnerung an die HIV-Infektion durch die orale Therapie
- Integration der Tabletteneinnahme in den Tagesablauf (Schichtarbeiter, Flugbegleiter)
- Stigmatisierung im sozialen/beruflichen Umfeld
- Tablettenmüdigkeit

- niedrigere RPV-Talspiegel in Woche 8 (OR pro Halbierung des Spiegels: 5,0).
Bei Vorliegen von nur einem dieser Faktoren war das virologische Versagen in den Studien nicht erhöht.

Indikation und Hinweise für den Einsatz

Die Kriterien für den Einsatz von CAB + RPV gemäß Fachinformationen sind [5, 6]:

- HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml unter stabiler anti-retroviraler Therapie (ART),
- kein virologisches Versagen unter NNRTI- bzw. INSTI-basierter ART in der Historie,
- keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virusresistenzen gegen NNRTI oder INSTI.

Im klinischen Alltag sollte die Therapiehistorie sorgfältig auf virologisches Versagen geprüft werden. Auch wenn ein Resistenztest in den Studien mit Vorbehandelten nicht zwingend vorliegen musste und die Fachinformationen einen Resistenztest nicht als Bedingung sehen, ist eine provirale Resistenztestung sinnvoll, sofern keine entsprechenden Informationen aus der Vergangenheit vorliegen. Auch Polymorphismen wie E138A im Reverse-Transkriptase-Gen können mit einer (partiellen) RPV-Resistenz assoziiert sein und kommen bei ca. 1-5% der HIV-Infizierten vor. Selbst wenn keine weiteren Risikofaktoren vorliegen, sollten die Vor- und Nachteile der Injektionstherapie in diesem Fall sorgfältig abgewogen werden. Der HIV-Subtyp kann jeweils zusammen mit der Resistenztestung angefordert werden.

Vor der Umstellung auf die Injektionstherapie sollte auch das Vorliegen einer chronischen Hepatitis B geprüft werden. Anders als viele HIV-Standardtherapien supprimiert keine der langwirksamen Substanzen das Hepatitis-B-Virus.

Patientenprofil: One size fits all?

Unsere langjährigen Erfahrungen mit dieser Therapieform in Phase-II- und Phase-III-Studien wie auch die aktuellen Erfahrungen aus der Praxis zeigen, dass nicht jeder HIV-Infizierte für diese Therapieform infrage kommt. Wir haben gelernt, dass der behandelnde Arzt nicht vorhersagen kann, welcher Patient sich ernsthaft für diese Therapie interessiert. Die Gründe hierfür sind oft individuell und vielfältig. Wichtig ist es, die Betroffenen auf die neue Therapieform hinzuweisen. Grundsätzlich sollte eine Umstellung auf die Injektionstherapie nur dann erfolgen, wenn der konkrete Patientenwunsch vorliegt. Prinzipiell gibt es viele medizinische und persönliche Gründe für die Injektionstherapie (Tab. 1). Bemerkenswert ist, dass überproportional viele Frauen und Menschen anderer Ethnizitäten und mit anderen kulturellen Hintergründen großes Interesse für die Injektionstherapie zeigen.

Tab. 2 Was vor Beginn der Injektionstherapie zu berücksichtigen ist

- Abklärung von Therapiehistorie, Resistenzprofil, Hepatitis-B-Koinfektion
- Aufklärung über Reaktionen an der Einstichstelle
- Terminplanung für i. m. Injektionen (Abweichung $< \pm 7$ Tage)
- Anzahl der Arztbesuche
- Planung „orales Bridging“
- Höhere Zuzahlungen

Die Implementierung der Injektionstherapie in den klinischen Alltag ist mit diversen Herausforderungen verbunden.

Herausforderungen im klinischen Alltag

Die Implementierung der Injektionstherapie in den klinischen Alltag ist mit diversen Herausforderungen für den Patienten und das Ärzte- bzw. Pflegeteam verbunden (**Tab. 2**). Injektionstermine müssen geplant, die Medikamente müssen gekühlt gelagert und durch geschultes Personal i. m. gespritzt werden (**Abb. 2**). Bei Adipösen ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) müssen längere Injektionsnadeln verwendet werden.

Die ersten beiden Injektionen finden im Abstand von 1 Monat statt, danach alle 2 Monate. Die zweimonatlichen Injektionstermine dürfen ± 7 Tage von den geplanten Terminen abweichen. Falls der Termin um mehr als 7 Tage überschritten wird, sollte für ein „orales Bridging“ mit CAB- und RPV-Tabletten oder einer anderen Standardtherapie gesorgt sein.

Die Patienten müssen zudem über mögliche Reaktionen an der Einstichstelle (Schmerzen, Rötung, Schwellung, Knoten) aufgeklärt werden. Ferner sollte auf die Notwendigkeit häufigerer Arztbesuche (durchschnittlich 6 statt 4 im Jahr) und ggf. höhere Medikamentenzuzahlungen (im Vergleich zu dreimonatlichen Verordnungen von Single-Tablet-Regimes) hingewiesen werden. ■

Autorinnen:

Dr. med. Dr. phil. Celia Jonsson-Oldenbuettel

MVZ München am Goetheplatz,
Waltherstr. 32,
D-80337 München,
cjo@mvz-mag.de

Dr. phil. (HTA) Eva Wolf, MPH

MUC Research GmbH, München

Literatur

als Zusatzmaterial unter
springermedizin.de/mmw

Title:

New reality in HIV therapy:
Long-acting, injectable
drugs

Keywords:

HIV infection, antiretroviral
therapy, long-acting treat-
ment, injectables

INTERESSEN- KONFLIKT:

CJO: Honorare für Vorträge/Advisory Boards, Kongressunterstützung von AbbVie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag und ViiV Healthcare/GSK. EW: Honorare für Vorträge/Advisory Boards, Kongressunterstützung von AbbVie, Biogen, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, ViiV Healthcare/GSK und MSD Sharp&Dohme.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Die langwirksame HIV-Therapie gilt als sicher und ist der Standardtherapie nicht unterlegen.
2. Vor Therapiebeginn müssen bestimmte virologische Voraussetzungen erfüllt sein.
3. Ein medizinischer oder persönlicher Zusatznutzen für den Patienten muss zu erwarten sein.
4. Die langwirksame Therapie erzeugt eine hohe Akzeptanz und Zufriedenheit bei den Betroffenen.

Hier steht eine Anzeige.

