

Dolutegravir plus Abacavir-Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection

NEJM 369:19, 7. Nov 2013, Sharon Walmsley et al

Hintergrund

- Aktuelle Guidelines zur initialen Behandlung der HIV-Infektion beinhalten 2 NRTI's und ein drittes antiretrovirales Medikament: NNRTI's, Ritonavir-geboostete Proteaseinhibitoren, oder Integraseinhibitoren
- Alle bisher mit Efavirenz-Tenofovir-Emtricitabin (Atripla®, EFV-TDF-FTC) verglichenen Regimen wurden als nicht inferior beurteilt
Dolutegravir (DTG) ist ein ungeboosteter Integraseinhibitor mit einer langen t- $\frac{1}{2}$ (14h) und wurde zusammen mit Abacavir-Lamivudin (ABC-3TC) als single-tablet-Dosierung produziert. Man erhofft sich folgende Vorteile i.V. zu EFV-TDF-FTC:
 - Weniger Interaktionen (DTG wird nicht über CYP3A4-System abgebaut)
 - Weniger renale und ossäre Nebenwirkungen
 - Aktivität gegen Viren mit NNRTI-Resistenz
- Die aktuelle Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von DTG (50mg) in der Kombination mit ABC-3TC im Vergleich zu EFV-TDF-FTC

Methoden

- Laufende Phase 3, randomisierte, doppel-verblindete, internationale Multizenterstudie im Zeitraum 06/11-05/12.
- Einschlusskriterien: >18 Jahre, HIV-1, therapienaiv, HIV-1 RNA > 1`000 Kopien/ml, keine Hinweise auf relevante Resistenzen in der geno- oder phenotypischen Resistenztestung, HLA B5701 negativ
- Ausschlusskriterien: Schwangere/Stillende, mittel- bis schwere Leberfunktionsstörung, eGFR < 50 ml/min
- Randomisierung wurde bzgl. HIV-VL (<100`000 vs. > 100`000 Kopien/ml) und der CD4-Zahl stratifiziert (< 200 vs. > 200 Zellen/ul) und erfolgte im 1:1-Ratio in die DTG-ABC-3TC- und die EFV-TDF-FTC-Gruppe.
- Primärer Endpunkt: Anteil der Teilnehmer mit supprimierter HIV-VL (\rightarrow < 50 Kopien/ml) zum Zeitpunkt Woche 48
- Sekundäre Endpunkte: Zeit bis zur Suppression (< 50 Kopien/ml), CD4-Anstieg, Sicherheitsprofil, Inzidenz der Resistenzentwicklung auf DTG, EFV oder den NRTI-backbone.
- Studienbesuche erfolgten zu klar definierten Zeitpunkten bis zur Woche 96 (hier werden die Daten bis Woche 48 präsentiert).

Resultate

- Die Aufteilung der demographischen Merkmale ist gemäss den Autoren in beiden Gruppen ausgeglichen (wird nicht tabellarisch gezeigt). Medianes Alter 35 Jahre, 16% Frauen, 24% Schwarze, 4% CDC C, mediane HIV-VL 4.68 log₁₀, medianer CD4-Wert 338 Zellen/ul, 84 Teilnehmer der EFV-TDF-FTC und 51 in der DTG-ABC-3TC haben die Studie frühzeitig abgebrochen ([Figure 1](#))
- Der primärer Endpunkt (< 50 Kopien/ml zum Zeitpunkt Woche 48, [Figure 2A](#)) wurde von 88% in der DTG-ABC-3TC- und von 81% in der EFV-TDF-FTC-Gruppe erreicht. DTG-ABC-3TC war gegenüber EFV-TDF-FTC superior (p=0.003). Der Unterschied des virologischen Ansprechens wurde hauptsächlich durch den Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen hervorgerufen (2% der DTG, 10% der EFV-Gruppe, [Table 1](#))

- Figure 3 zeigt verschiedene demographische Subgruppen und deren Erreichen des primären Endpunktes.
- Sekundäre Endpunkte: Die mediane Zeit bis < 50 Kopien/ml betrug im DTG-ABC-3TC-Arm 28 Tage, im EFV-TDF-FTC-Arm 84 Tage ($p < 0.001$), der CD4 Anstieg war im DTG-ABC-3TC-Arm besser als bei EFV-TDF-FTC.
- Figure 4A zeigt die häufigsten Nebenwirkungen. EFV-TDF-FTC zeigt mehr zentralnervöse Nebenwirkungen und Hautausschläge, wohingegen DTG-ABC-3TC mehr Insomnie auftrat. Medikamenten-assoziierte Nebenwirkungen traten bei EFV-TDF-FTC in 66% (davon schwere in 2%) und bei DTG-ABC-3TC in 43% (davon schwere <1%) auf.
- Niere: unter DTG-ABC-3TC stellte sich nach der 2. Therapiewoche ein ein Anstieg des Kreatinins von 1.2-13.4 $\mu\text{mol/l}$ ein (danach stabiler Verlauf)
- Resistenzen: Zum Zeitpunkt von Woche 48 traten im DTG-ABC-3TC- und im EFV-TDF-FTC-Arm je in 4% ein virologisches Versagen auf (definiert als 2-mal HIV-VL > 50 Kopien/ul). In den Resistenztestungen konnte bei EFV-TDF-FTC bei 4 Patienten eine relevante NNRTI und bei einem eine NRTI-Mutation detektiert werden. Bei DTG-ABC-3TC traten keine therapiegefährdenden Mutationen auf.

Diskussion

- Die Effizienz (supprimierte HIV-VL zum Zeitpunkt Woche 48) von DTG-ABC-3TC ist gegenüber EFV-TDF-FTC superior.
 - Hauptgrund hierfür ist die deutlich geringere Therapieabbruchrate aufgrund eines günstigeren Nebenwirkungsprofils
 - Die Resultate gelten unabhängig der VL-Höhe, Rasse, Alter und Geschlecht
- Es zeigt sich ebenfalls eine signifikant bessere Erholung der CD4-Werte bei Woche 48
- Das Nebenwirkungsprofil von DTG ist im Allgemeinen günstiger im Vergleich zu EFV. (Weniger zentralnervöse NW und Ausschlag). Die hohe Insomnierate ist in der aktuellen Studie höher als in früher durchgeführten Studien.
- Die leicht erhöhten Kreatinwerte ab Therapiewoche 2 entsprechen nicht einer eingeschränkten Nierenfunktion (tubuläre Hemmung der Kreatininsekretion)
- Fehlende Resistenzenwicklung in dieser Studie sprechen für eine höhere Resistenzbarriere von Dolutegravir im Vergleich zu anderen Integraseinhibitoren

Limitationen

- Sponsor ViiV (Hersteller)
- Niedriger Frauenanteil in der Studie, niedriger Anteil von late-presenters und späten CDC-Stadien
- Ausschluss von Patienten mit $e\text{GFR} < 50 \text{ ml/min}$ (eine der Haupt-Zielgruppe des Medikamentes)
- Strenge Definitionen für virologisches Versagen