

CHRISTOPH STEPHAN, FRANKFURT

# Antiretrovirale Therapie Welchen Stellenwert haben Protease- Inhibitoren heute?

*Proteasehemmer waren jahrzehntelang der Standard in der Firstline-Therapie bei fortgeschrittenem Immundefekt. In der Studie LAPTOP schnitt nun kürzlich ein INSTI-basiertes Regime in einigen Punkten besser ab. Doch ein genauer Blick auf die Daten lohnt sich. Manchmal erscheinen Unterschiede größer als sie tatsächlich sind.*

Viele Menschen, die mit HIV leben, sowie deren Behandler\*innen, die die Anfänge der antiretroviralen Therapie (ART) in den 80er-Jahre miterlebt haben, verknüpfen mit dem Auftauchen der Protease-Inhibitoren (PI) in den Jahren 1995/96 einen Durchbruch in der Therapie der HIV-Infektion. Erstmals konnte eine antiretrovirale Kombinationstherapie das Überleben von Menschen mit HIV verlängern.

## PROBLEME

Hauptprobleme der ersten PIs waren gastrointestinale Nebenwirkungen und Lipodystrophie. Der heute einzig relevante PI auf dem Markt Darunavir ist gut verträglich und Lipodystrophie

ist kein Thema mehr. Allerdings müssen PIs aus pharmakokinetischen Gründen mit Ritonavir oder Cobicistat geboostert werden. Angesichts einer immer älter werdenden HIV-Community sind heute Interaktionen das Hauptproblem (Abb. 1).

## INTERAKTIONEN

Verbunden mit der Alterung der HIV-Community ist die zunehmende Zahl von Komedikationen, die potenzielle Wechselwirkungen mit PIs und dessen Booster aufweisen.

Häufig eingesetzte Medikamentengruppen mit Interaktionen (ohne Anspruch auf Vollständigkeit):

- Cholesterin-Senker (Statine) der

älteren Generation, die immer noch häufig generisch als Erstlinientherapie eingesetzt werden, z.B. Simvastatin, Pravastatin, in geringerem Ausmaß auch Atorvastatin, und viele andere

- Direkte Orale Antikoagulanzen (DOAKs, früher NOAKs genannt „neue...“), aber auch „alte“: Vitamin K-Antagonisten, die routinemäßig eingesetzt werden bei Arteriosklerose/kardiovaskulären Ereignissen, z.B. Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban sowie Phenprocoumon und Warfarin
- Antiarrhythmika bei Herzrhythmusstörungen, z.B. Amiodaron, Disopyramid, Chinidin
- Antikonvulsiva, z.B. Cenobamat, Phenobarbital, Phenytoin
- Antihistaminika, z.B. Astemizol
- Anti-Migräne-Medikamente, z.B. Dihydroergotamin, Eletriptan
- Diverse Krebsmedikamente, viele „-tinibe“, z.B. Bosutinib
- Psychopharmaka und Hypnotika, z.B. Quetiapin, Lurasidon, Pimozid sowie Daridorexant und orales Midazolam
- Synthetische Steroide, z.T. auch, wenn nur inhalativ eingesetzt, z.B. Budenosid, Fluticason, Mometason, Triamcinolon
- Diverse Anti-Infektiva, z.B. in der Therapie von Koinfektionen mit Parasiten, Pilzen (Azole) sowie Tuberkulostatika (Rifampicin) und Virostatika

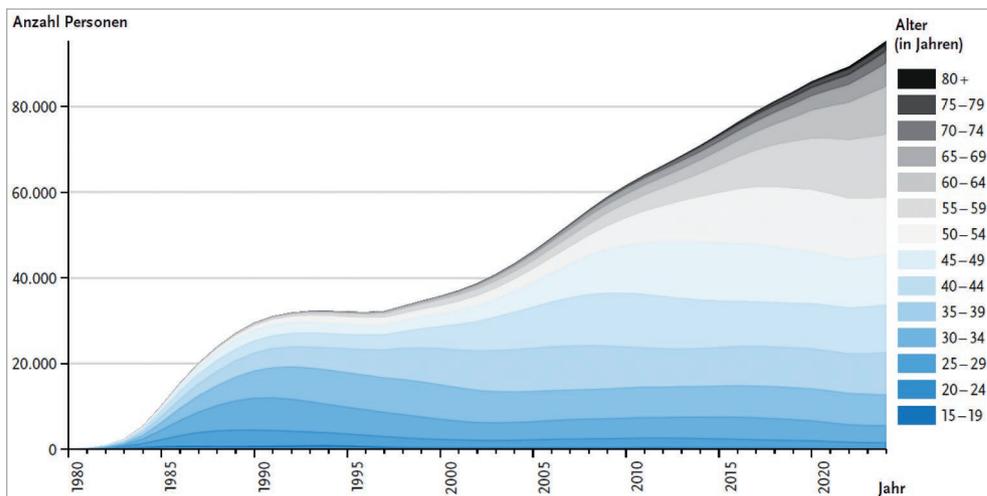


Abb. 1 **Geschätzte Anzahl der in Deutschland lebenden Menschen mit HIV nach 5-Jahres-Altersgruppen (ohne transfusionsassoziierte und Mutter-Kind Infektionen), 1980-2023 (Quelle: 1)**  
Die Abbildung verdeutlicht die fortschreitende Alterung der Community der Menschen, die mit HIV in Deutschland leben seit Verfügbarkeit einer virussuppressiven antiretroviralen Therapie ab ca. 1996

Bei laufender ART sollte vor dem Einsatz einer Komedikation die Möglichkeit von Interaktionen routinemäßig geprüft werden.<sup>2</sup> Im klinischen Alltag ist dies bei fachfremden Verordnungen allerdings nicht immer der Fall, weil Interaktionen möglicherweise gar nicht in Betracht gezogen werden oder weil die PatientInnen möglicherweise ihre HIV-Diagnose nicht offen legen.

### NEUE THIRD AGENTS

Etwa zur Jahrtausendwende wurde als Alternative zu PIs als Third Agent die Klasse der nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und ab 2008 die erste Generation der Integraseinhibitoren (INSTIs) eingeführt.<sup>3,4</sup> Beide Medikamentenklassen unterscheiden sich von den PIs nur durch den Wirkmechanismus sowie ein optimiertes Nebenwirkungsprofil. Relevante Nebenwirkungen moderner INSTIs können sein: Neuropsychiatrische Beschwerden und – gerade in Kombination mit Tenofovir Alafenamid (TAF) – Gewichtszunahme. Dies führte zu einem breiten Einsatz der INSTIs. In den aktuellen deutsch-österreichischen ART-Leitlinien, die im März diesen Jahres verabschiedet wurden, werden PIs erstmals nicht mehr als erste Wahl empfohlen. Als Firstline werden nur INSTI-haltige bzw. ein NNRTI-haltiges Regime empfohlen. Dass diese Empfehlung innerhalb der Leitliniengruppe umstritten war, lässt sich an der Konsensstärke ablesen. In dieser Frage wurde nicht wie sonst in den Leitlinien üblich ein „starker Konsens“ erreicht, sondern nur ein einfacher „Konsens“.<sup>5</sup>

### LAPTOP-STUDIE

Aufgrund der Jahrzehnte langen guten Erfahrung mit PIs bei spät dia-

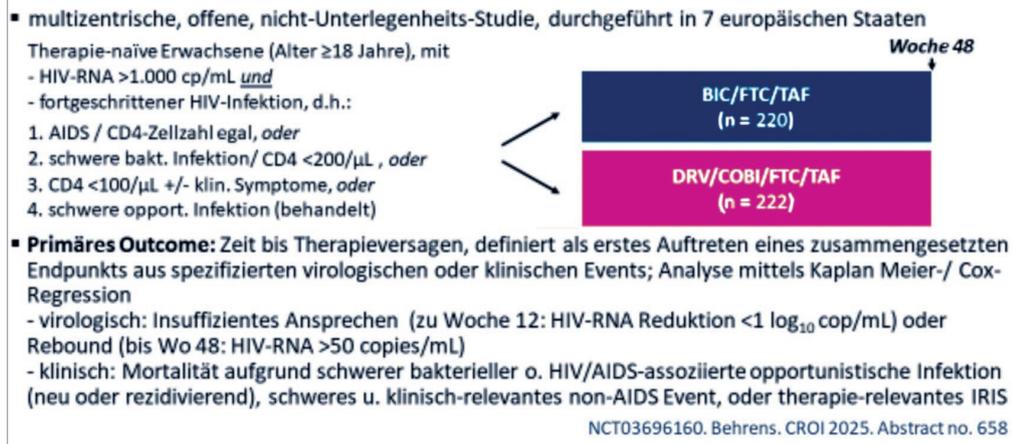


Abb. 2 Studiendesign der LAPTOP-Studie

gnostizierten HIV-Infektionen mit ausgeprägtem Immundefekt/opportunistischen Infektionen, galten PIs bzw. die STR-Kombination Darunavir + Booster als „sichere“ Therapieoption. Diese Kombination wurde bevorzugt in dieser Situation eingesetzt, allerdings „eminenzbasiert“, da kaum klinische Studien in diesem Setting existierten. Nun liegt die LAPTOP-Studie vor, die auf der amerikanischen Retroviruskonferenz (CROI) in San Franzisko im Frühjahr 2025 vorgestellt wurde.<sup>6</sup> Bisherige Zulassungsstudien zur antiretroviralen Therapie fokussierten überwiegend auf Personen mit hoher CD4-Zellzahl und eher niedriger HIV-Viruslast. Die LAPTOP-Studie adressiert genau diese Population und vergleicht direkt zwei etablierte STR bei therapienaiven Personen mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung.

### STUDIEN-DESIGN

LAPTOP ist eine europäische, multizentrische, offene, auf nicht-Unterlegenheit angelegte, 1:1 randomisiert-kontrollierte klinische Studie, die an therapienaiven erwachsenen Personen mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung zwei STR vergleicht: Bictegravir (B) versus Darunavir/Cobicistat (D) jeweils in Kombination mit Emtricitabin/

Tenofoviralafenamid (F/TAF). Der primäre Endpunkt war „die Zeit bis zum Auftreten eines Therapieversagens“, definiert virologisch (HIV-RNA >50 Kopien/ml), oder Auftreten eines klinischen Ereignisses (zusammengesetzt aus klinischen und virologischen Ereignissen bis zu Woche 48) (Abb. 2).

### ERGEBNISSE

#### Die wichtigsten Ergebnisse:

- signifikant niedrigere Inzidenzrate für virologisches Therapieversagen (vF) in der B/F/TAF-Gruppe im Vergleich zur D/c/F/TAF-Gruppe (13,4% vs. 23,9%, p=0,013); dabei war „vF“ definiert als Viruslast-Wiederanstieg auf >50 K/ml,
- schnelleres virologisches Ansprechen auf B/F/TAF im Vergleich zu D/c/F/TAF,
- Gesamtinzidenzrate für unerwünschte Ereignisse (Grad ≥2) in der B/F/TAF-Gruppe niedriger (220,5 vs. 264,7 pro 100 Personenjahre, p=0,0024),
- weniger therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (Grad ≥2) in der B/F/TAF-Gruppe (13,7 vs. 21,7 pro 100 Personenjahre, p=0,0431),
- Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Grad 3-4) und Inzidenz der Immun-Rekonstitutions-

Inflammations-Syndrome (IRIS) war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich.

Die Autorengruppe schlussfolgert daraufhin, dass BIC/FTC/TAF für Menschen mit fortgeschrittenem HIV in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten eines Behandlungsversagens besser war und mit verbesserter Therapie-Sicherheit assoziiert war.

**KRITISCHE BEURTEILUNG**

Die spannende Frage ist nun, ob auch im klinischen Alltag BIC/FTC/TAF bei spät diagnostizierter HIV-Infektion bzw. fortgeschrittener HIV-Erkrankung so wie in der LAPTOP-Studie die bevorzugte Therapie-Option darstellt. Diesbezüglich sollten die im Poster vorgestellten Haupt-Ergebnisse wie folgt analysiert werden:

1. Die signifikant niedrigere Inzidenzrate für virologisches Therapieversagen in der B/F/TAF-Gruppe, ist kein neuer Befund. Gerade für die PIs ist eine mit den hochsensitiven Messverfahren darstellbare HI-Viruslast im Bereich zwischen 50 und 200 K/ml kein ungewöhnlicher Befund<sup>7</sup> und verknüpft mit ähnlichem An-

stieg der CD4-Zellzahl ohne klinische Nachteile. Erklärt wird dieses Phänomen über den Wirkmechanismus der PIs im späten Replikationszyklus, der auch nicht-vermehrungsfähiges HIV im Blut mittels PCR nachweisbar werden lässt. Als Konsequenz aus diesem Wissen wurde z.B.

für PIs die Grenze der Virussuppression in Studien der „American Clinical Trials Group“ mit 200 K/ml definiert.

2. Der raschere Abfall der Viruslast unter der INSTI-haltigen im Vergleich zur PI-basierten Regimen ist ebenso keine Neuigkeit, sondern ein beschriebenes Charakteristikum INSTI-haltiger Kombinationen in der initialen ART.<sup>8</sup> Die verzögerte Viruslastantwort unter PIs wird im späteren Therapieverlauf auch in der LAPTOP-Studie aufgeholt (Abb. 3).
3. Unerwünschte Ereignisse (therapie-

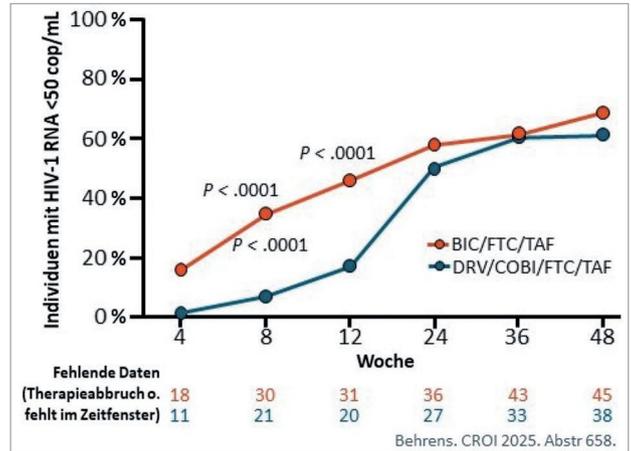


Abb. 3 Anteil der Patient:innen in der LAPTOP-Studie, die zu den definierten Studienzeitpunkten komplette Virussuppression aufwiesen

bedingt und nicht-therapiebedingt) waren in der B/F/TAF-Gruppe seltener im niedrigeren Beschwerdegrad (2-4), nicht aber seltener für die höhergradigen unerwünschten Ereignisse (Grad 3-4). Daraus ist lediglich eine bessere Verträglichkeit der INSTI-haltigen Kombination im niedrigeren Schweregradbereich abzuleiten. Zudem ist dieser Befund im Rahmen einer offenen Studie, in der Patient:innen und Studienmitarbeiter:innen wussten, welche Kombination eingenommen wird, in der Bedeutung als begrenzt einzuschätzen.

**Was ist ein IRIS (Immun-Rekonstitutions-Inflammations-Syndrom)?**

Zugrunde liegt die Null Hypothese:

Der Beginn einer ART führt zu einer klinischen Verbesserung des/der Patient/in.

→ In der Folge verschwinden die Symptome der HIV-Infektion.

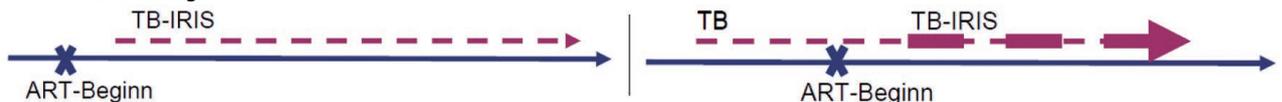
Die Hypothese wird bestätigt: im Fall von HIV und direkt assoziierten Symptomen.

Die Hypothese wird widerlegt: im Fall von IRIS. Dies stellt eine gewisse Regelverletzung dar.

Zwei Arten von IRIS sind beschrieben:

Demaskierendes IRIS	Paradoxes IRIS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pathogen ist im Körper aktiv, aber noch nicht diagnostiziert</li> <li>• ART-Beginn → neue Symptome → Erkrankung wird erstmals diagnostizierbar („demaskiert“)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pathogen ist bereits diagnostiziert und adäquat behandelt</li> <li>• ART-Beginn → transient neue Symptome, AZ-Verschlechterung, trotz adäquater Therapie („paradox“)</li> </ul>

Schematische Darstellung:



ART, antiretroviral therapy; IRIS, immune reconstitution inflammation syndrome; TB, tuberculosis

Argumente für eher B/F/TAF	Argumente für eher D/c/F/TAF
<ul style="list-style-type: none"> <li>• hohes Risiko für Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse (z.B. ältere, multimorbide Patienten), deren Therapie einen Booster (c) ausschließen</li> <li>• bekanntes kardiovaskuläres Risiko-profil (Limitationen in der Verträglichkeit)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bestehende oder mögliche Resistenz gegenüber Integraseinhibitoren* (selten in therapienaiven Fällen)</li> <li>• bestehende Arzneimittelinteraktionen mit BIC bestehen oder wenn die Gabe eines Boosters klinisch gewünscht ist</li> </ul>

\*In den USA wird heutzutage nicht selten prä-Expositionstherapie (PrEP) mit 4-wöchentlich intra-muskulär appliziertem Cabotegravir als Prophylaxe durchgeführt. Im Risiko-Zusammenhang mit (sub-optimal durchgeführter) PrEP mit CAB oder TAF/FTC kann es zu Infektionen kommen. Im Fall eines solchen Szenarios sollte vor ART-Beginn eine Genotypisierung veranlasst werden, als Rapid-Start-Therapiekonzept würde aber D/c/F/TAF zur Verfügung stehen.

Tab. 1 Argumente für spezifische, initiale Eintabletten-ART-Kombinationsregime, Schlussfolgerungen aus der LAPTOP-Studie

4. Der letzte Befund – die vergleichbare Inzidenz von IRIS in beiden Gruppen – ist interessant, da ein IRIS im ART-Verlauf insbesondere als Komplikation später HIV-Diagnosen zu beobachten ist (siehe Kasten). Immer noch werden in Deutschland etwa 33% der Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem Immundefekt gestellt, davon über die Hälfte (18%) im Stadium „Vollbild AIDS“.<sup>1</sup> Typische IRIS-Manifestationen unter ART sind z.B. die symptomatische Tuberkulose oder nicht-tuberkulöse Mykobakteriose. Diese wären mit der fix-dosierten Kombination B/F/TAF nicht behandelbar, aber sehr wohl mit der Kombination D/c/F/TAF, wenn als Rifamycin-

Derivat nicht Rifampicin, sondern alternativ Rifabutin verwendet würde.

### FAZIT: INDIVIDUELLE ART

Die LAPTOP-Studie ist als „nicht-Untergelegenheits-Studie“ durchgeführt worden, mit dem Ansatz, äquivalente Therapien zu demonstrieren, dies gelang mit dieser Studie. Eine Überlegenheit der einen Antiretroviralen Therapie ist aufgrund der Ergebnisse mit dem LAPTOP-Studiendesign nicht ableitbar. Daher gilt für die individuelle Therapieentscheidung auch hier das alte Paul-Ehrlich-Prinzip: „Look at the Patient!“

*Prof. Christoph Stephan  
Medizinische Klinik II, Infektiologie  
Universitätsmedizin Frankfurt*

**E-Mail: c.stephan@em.uni-frankfurt.de**

### Literatur

<sup>1</sup> an der Heiden M, Marcus U, Kollan C, Schmidt D, Koppe U, Günsenheimer-Bartmeyer B, Bremer V: Schätzung der Anzahl der HIV-Neuinfektionen in den Jahren 2022 und 2023 sowie der Gesamtzahl der Menschen, die Ende 2023 mit HIV in Deutschland leben. *Epid Bull* 2024;28:3-20

<sup>2</sup> www.hiv-druginteractions.org/prescribing\_resources/hiv-summaries-pi

<sup>3</sup> Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, Stryker R, Johnson P, Labriola DF, Farina D, Manion DJ, Ruiz NM. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med*. 1999 Dec 16;341(25):1865-73

<sup>4</sup> Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, Loutfy MR, Lennox JL, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A, Clotet B, Zhao J, Chen J, Ryan DM, Rhodes

RR, Killar JA, Gilde LR, Strohmaier KM, Meibohm AR, Miller MD, Hazuda DJ, Nessly ML, DiNubile MJ, Isaacs RD, Nguyen BY, Teppler H; BENCHMRK Study Teams. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):339-54

<sup>5</sup> Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, AWMF 055-001 von 2025, in Druck. Wird nach Veröffentlichung abrufbar sein unter <https://daignet.de/leitlinien-und-empfehlungen/hiv-leitlinien>

<sup>6</sup> Behrens GMN, et al. CROI 2025, Poster 0658

<sup>7</sup> Weld ED. Limits of Detection and Limits of Infection: Quantitative HIV Measurement in the Era of U = U. *J Appl Lab Med*. 2021 Jan 12;6(1):324-326

<sup>8</sup> Stephan C, Baldauf HM, Barry J, Giordano FA, Bartholomae CC, Haberl A, Bickel M, Schmidt M, Laufs S, Kaderali L, Keppler OT. Impact of raltegravir on HIV-1 RNA and DNA forms following initiation of antiretroviral therapy in treatment-naive patients. *J Antimicrob Chemother* 2014 Oct;69(10):2809-18

### Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Marylyn Addo, Hamburg  
Prof. Johannes Bogner, München  
Prof. Rika Draenert, München  
Prof. Stefan Esser, Essen  
Prof. Thomas Glück, Trostberg  
Prof. Thomas Harrer, Erlangen  
Prof. Christian Hoffmann, Hamburg  
Prof. Christoph Lübbert, Leipzig  
Dr. Camilla Rothe, München  
Prof. Leif Sander, Berlin  
Prof. Christoph Spinner, München  
Prof. Bernd Salzberger, Regensburg  
Dr. Hartmut Stocker, Berlin  
Prof. Maria Vehreschild, Frankfurt  
Prof. Stefan Zeuzem, Frankfurt

### Chefredaktion

Dr. Ramona Pauli  
Am Sportplatz 1 · 82041 Oberhaching  
[redaktion@hivandmore.de](mailto:redaktion@hivandmore.de)

### Redaktion

Andrea Warpakowski, Itzstedt  
Daniel Pauli, Frankfurt am Main

### Redaktionelle Mitarbeit

PD Ulrich Seybold, München  
Prof. Christoph Stephan, Frankfurt

### Grafische Gestaltung

Renate Ziegler, Lauterbach

### Internet

[www.infectionandmore.de](http://www.infectionandmore.de)

### Druck

awi-printmedien, München

### Erscheinungsweise

viermal jährlich

### Bezugsbedingungen

Einzelpreis: 20,- € zzgl. Versandkosten  
Jahresabonnement: 70,- €  
inkl. MwSt. und Versandkosten  
Abonnements müssen drei Monate vor Jahresende gekündigt werden.

### Bankverbindung

andmore-Media GmbH  
Apotheker- und Ärztebank  
IBAN DE44 3006 0601 0005 4897 60  
BIC DAAEEDDD

### Copyright

ISSN: 2942-8041

Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikationsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Wiedergabe, auch auszugsweise, nur nach Genehmigung durch den Verlag und mit Angabe der Quelle.

### Herausgeber

Dr. med. Ramona Pauli, München  
[info@hivandmore.de](mailto:info@hivandmore.de)

### Hinweis

Die Textinhalte geben die Autorenmeinung wieder und stimmen nicht zwangsläufig mit der Meinung des Herausgebers bzw. des wissenschaftlichen Beirates überein. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren. Für die Richtigkeit der wissenschaftlichen Beiträge sind die Autoren verantwortlich. Der Leser wird darauf hingewiesen, Handlungsweisungen und Dosisrichtlinien kritisch zu überprüfen, der Herausgeber übernimmt keine Verantwortung.