Behandlungsmöglichkeiten chronischer Viruserkrankungen und ihre Auswirkungen auf das öffentliche Gesundheitssystem

Inauguraldissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

„Dr. Public Health“ (Dr. P.H.)

vorgelegt der

Universität Bremen

SOCIUM

Soziale Ungleichheit und Sozialpolitik

Abteilung Gesundheit, Pflege und Alter

von

André Stanislav Morawetz

Bremen, April 2019

Ein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Glaeske, meinem Doktorvater, für die Ermöglichung der Dissertation und die Aufnahme in den Arbeitskreis sowie die wertvollen Anmerkungen bei der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit.
Herrn Prof. Dr. Ukena danke ich für die kurzfristige Zusage zur Erstellung des Zweitgutachtens.
Sven Seefeld, Saskia Ritter, Maik Sakrauski, Verena Viehmeier und Ingrid Röben danke ich für die wertvolle Unterstützung während der letzten Jahre.
どうもありがとうございます.

1. **Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Gerd Glaeske**
2. **Gutachter: Prof. Dr. med. Dieter Ukena**

Datum der Disputation: 06.08.2019

Abstract

Chronic diseases caused by various types of viruses are becoming an ever greater challenge for health care systems because of the associated costs they induce. In the context of this dissertation, the effects of new and innovative drugs on the German health care system are analyzed.

The focus is on infections with HIV and the hepatitis c - virus. Medication is relatively new and extraordinary expensive for these diseases. A large number of pharmaceuticals have been approved in recent years.

After a brief introduction to the *status quo* of the pharmaceutical market, chapter 2 descibes the infection with HIV, followed by the infection with HCV in chapter 3. Both chapters also deal with pharmaceutical methods, information about new drugs and their importance of treating the infection.

The results of a data analysis based on the *Arzneiverordnungs-Report* show the influence of pharmaceutical companies on the choice of antiretroviral drugs by the treatment providers.

Finally the thesis critically scrutinises methods providing a better health care situation for both the patients‘ health and economically for the social insurance system.

Inhaltsverzeichnis

Abstract **3**

Inhaltsverzeichnis **4**

Abbildungsverzeichnis **6**

Tabellenverzeichnis **7**

Einführung und Stand der Forschung **8**

1 Chronische Viruserkrankungen in Deutschland **11**

2 HIV und AIDS **17**

2.1 Systematik, Historie und Entdeckung von HIV *18*

2.2 Übertragungswege und -wahrscheinlichkeiten *21*

2.3 Zielstrukturen und Wirkmechanismen moderner Pharmakotherapie *24*

2.3.1 *Entry*-Inhibitoren 24
2.3.2 Nucleosidische/Nucleotidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren 26
2.3.3 Nicht-nucleosidische / nucleotidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren 32
2.3.4 Integrasehemmstoffe 35
2.3.5 HIV-Proteasehemmstoffe 37
2.3.6 Pharmakokinetische Verstärker (Pharmakoenhancer) 43

2.4 Die HAART als modernes Therapiekonzept zur Behandlung von HIV-Erkrankungen *45*

2.4.1 Auswirkungen der HAART auf mit HIV-assoziierte Begleiterkrankungen am Beispiel der PCP 52

2.5 Leitlinien *54*

2.6 Präventivmaßnahmen zur Senkung der HIV-Inzidenz *70*

2.6.1 Postexpositionsprophylaxe 72
2.6.2 Präexpositionsprophylaxe 78

2.7 Auswirkungen der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V auf zugelassene Arzneimittel mit antiretroviraler Wirkung *84*

2.7.1 Edurant® 86
2.7.2 Eviplera® 89
2.7.3 Stribild® 91
2.7.4 Tybost® 95
2.7.5 Vitekta® 98
2.7.6 Tivicay® 98
2.7.7 Triumeq® 103
2.7.8 Genvoya® 105
2.7.9 Descovy® 108

2.7.10 Odefsey® 110
2.7.11 Rezolsta® 111
2.7.12 Evotaz® 112

3 Chronische Hepatitis C - Erkrankung 115

3.1 Systematik, Historie und Entdeckung des Hepatitis C - Virus..... 118

3.2 Replikationszyklus..... 119

3.3 Medikamentöse Therapie der Hepatitis C - Erkrankung und Zielstrukturen..... 120

3.3.1 Proteaseinhibitoren 122
3.3.2 NS5A-Inhibitoren 125
3.3.3 NS5B-Inhibitoren 128

3.4 Leitlinien und Therapiekonzepte 129

3.5 Auswirkungen der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V auf zugelassene Arzneimittel mit Wirkung gegen HCV 134

3.5.1 Victrelis® 135
3.5.2 Incivo® 136
3.5.3 Sovaldi® 138
3.5.4 Olysio® 141
3.5.5 Harvoni® 144
3.5.6 Daklinza® 148
3.5.7 Exviera® 151
3.5.8 Viekirax® 155
3.5.9 Epclusa® 156
3.5.10 Zepatier® 159

4 Analyse der Verordnungszahlen 163

5 Aktuelle Entwicklungen und Fazit 185

6 Literaturverzeichnis 191

7 Abkürzungen 219

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verordnungsdaten (DDD und Verordnungen) von Atripla® 165
Abbildung 2: Nettokosten in der GKV für antiretrovirale Arzneimittel 166
Abbildung 3: Anzahl von Verordnungen antiretroviral wirksamer Arzneimittel mit drei oder mehr enthaltenen Wirkstoffen 167
Abbildung 4: Anzahl verordneter Arzneimittel, die zusammen mit einem *backbone* aus NRTI kombiniert werden 167
Abbildung 5: Anzahl von Verordnungen, die ausschließlich NRTI enthalten 168
Abbildung 6: Anzahl an Verordnungen von Combivir® 168
Abbildung 7: Anzahl an Verordnungen von Epivir® 169
Abbildung 8: Anzahl an Verordnungen von Kivexa® 170
Abbildung 9: Anzahl an Verordnungen von Truvada® 171
Abbildung 10: Anzahl an Verordnungen von Viread® 171
Abbildung 11: Anzahl verordneter Arzneimitteln, die einen HIV-Integrase-Inhibitor enthalten. 172
Abbildung 12: Anzahl an Verordnungen von Isentress® 173
Abbildung 13: Anzahl an Verordnungen von Stribild® 173
Abbildung 14: Anzahl an Verordnungen von Genvoya® 174
Abbildung 15: Anzahl an Verordnungen von Tivicay® 175
Abbildung 16: Anzahl an Verordnungen von Triumeq® 175
Abbildung 17: Anzahl an Verordnungen, die einen HIV-Proteaseinhibitor enthalten 176
Abbildung 18: Anzahl an Verordnungen von Kaletra® 177
Abbildung 19: Anzahl an Verordnungen von Reyataz® 177
Abbildung 20: Anzahl an Verordnungen von Prezista® 178
Abbildung 21: Anzahl an Verordnungen von Norvir® 179
Abbildung 22: Anzahl an Verordnungen, die einen NNRTI enthalten 179
Abbildung 23: Anzahl an Verordnungen von Sustiva® 180
Abbildung 24: Anzahl an Verordnungen von Viramune® 181
Abbildung 25: Anzahl an Verordnungen von Atripla® 182
Abbildung 26: Anzahl an Verordnungen von Eviplera® 183

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mögliche Therapieregime zur Behandlung von Erkrankungen mit HIV-1 gemäß Leitlinie der DAIG 61

Tabelle 2: Mögliche Therapieregime zur Behandlung von Erkrankungen mit HIV-1 gemäß amerikanischer Leitlinie 64

Tabelle 3: Mögliche Therapieregime zur Behandlung von Erkrankungen mit HIV-1 gemäß südafrikanischer Leitlinie 65

Tabelle 4: Mögliche Therapieregime zur Behandlung von Erkrankungen mit HIV-1 gemäß nigerianischer Leitlinie 66

Tabelle 5: Mögliche Therapieregime zur Behandlung von Erkrankungen mit HIV-1 gemäß Leitlinie der Republik Botswana 67

Tabelle 6: Mögliche Therapieregime zur Behandlung von Erkrankungen mit HIV-1 gemäß WHO-Leitlinie 69

Tabelle 7: Mögliche Therapieregime zur HIV-Postexpositionsprophylaxe gemäß Leitlinie der DAIG 77

Tabelle 8: Mögliche Therapieregime zur Behandlung von Erkrankungen mit HCV gemäß Leitlinie deutscher Fachgesellschaften 132

Einführung und Stand der Forschung

Seit einigen Jahren befindet sich der deutsche Arzneimittelmarkt im Umbruch. Anstelle der üblichen chemisch-synthetischen Wirkstoffe werden immer mehr gentechnologisch bzw. biologisch hergestellte Arzneimittel angeboten, die insbesondere bei Autoimmunerkrankungen, onkologischen Erkrankungen oder auch bei durch Viren ausgelösten Infektionen eingesetzt werden. Unzweifelhaft können in vielen therapeutischen Bereichen durch diese Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten große Fortschritte erzielt werden, doch der Einsatz neuer, innovativer Substanzen ist mit zum Teil erheblichen Kostensteigerungen aus Sicht des Versorgungssystems verbunden. Diese Spezialpräparate stehen zwar nur für einen sehr geringen Anteil an Verordnungen, jedoch für einen beträchtlichen Teil der Arzneimittelausgaben und belasten somit das öffentliche Gesundheitssystem in Form der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) (Glaeske, 2017).

Obwohl durch den Erlass neuer Gesetze von staatlicher Seite her bereits versucht wird, die Kosten für neue Arzneimittel zu begrenzen und den gesamten Arzneimittelmarkt zu regulieren, fordern unabhängige Gesundheitsexperten weitere Maßnahmen zur Absenkung der aus ihrer Sicht zum Teil überhöhten Arzneimittelpreise. Insbesondere im Bereich der Onkologika würden durch beschleunigte Zulassungsverfahren, ungeeignete Studiendesigns sowie verzerrte Ergebnisanalysen therapeutische Alternativen zugelassen, die zwar neu und teuer, jedoch nicht unbedingt vorteilhaft, sondern gegebenenfalls sogar in ihrer Wirkung nachteilig für die jeweiligen Patienten[1] wären. Insbesondere Kosten-Nutzen-Bewertungen, die international bereits zum Standard gehörten, in Deutschland hingegen bislang nicht Bestandteil der Arzneimittelpreisbildung sind, werden gefordert. Dieses Bewertungsverfahren sei in hohem Maße dazu geeignet, den Stellenwert eines neuen Arzneimittels abzuschätzen. Die Angst, durch möglicherweise schlechte Ergebnisse eines solchen Verfahrens den Patienten Leistungen vorenthalten zu müssen, ist nach Meinung der Experten unbegründet und gerade der Solidaritätsgedanke eines Versorgungssystems würde dadurch gestärkt, dass nur solche Leistungen vom Sozialsystem getragen würden, die auch wirklich einen Nutzen erwarten ließen (Gerber-Grote/Windeler, 2014; Glaeske et al., 2017).

Zwar ist die Schaffung eines geeigneten Rahmens für eine kosteneffektive Versorgung der Bevölkerung mit Arzneimitteln unstrittig die Aufgabe der Gesundheitspolitik, doch letztlich entscheidet immer der einzelne Arzt im Rahmen seiner therapeutischen Hoheit, welches Präparat verordnet werden soll. Die Sinnhaftigkeit ärztlich verordneter Therapieregime ist, wie in unterschiedlichen Arbeiten gezeigt werden konnte, nicht immer gegeben. Auch wirtschaftliche Aspekte spielen oft-

[1] In dieser Arbeit wird der Einfachheit halber nur die männliche Form verwendet. Die weibliche und diverse Form ist selbstverständlich immer mit eingeschlossen.

mals bei der Verordnung von Arzneimitteln nur eine untergeordnete Rolle. Bereits Dicheva konnte im Rahmen einer Analyse von Verordnungsdaten zeigen, dass unkomplizierte Harnwegsinfektionen von den behandelnden Ärzten häufig nicht leitliniengereicht oder medizinisch sinnvoll therapiert würden und eine Fehlversorgung vorliege. Bei dieser Art der Erkrankung handelt es sich jedoch nicht um schwerwiegende, chronische Infekte, sondern meist um akute Bagatellerkrankungen. Verordnungsfehler resultieren in diesem Falle selten direkt in höheren Kosten für das Gesundheitssystem, da nahezu alle Antibiotika in Deutschland generisch vorhanden und vergleichsweise günstig sind (Dicheva, 2016).

Im Fokus dieser Arbeit stehen die beiden Indikationen HIV- und chronische Hepatitis C - Erkrankung. Beide Infektionskrankheiten werden durch Viren ausgelöst und nehmen unbehandelt in der Regel einen chronischen Verlauf. Die beiden Indikationsgebiete eignen sich exemplarisch für eine Analyse des Arzneimittelmarktes, da die Therapiekosten im jeweiligen Einzelfall im hohen Bereich liegen und die Gesundheitssysteme stark belasten. Zudem ist die Behandlung oft kompliziert, da Resistenzen der Erreger gegen Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen etablierte Therapieregime unwirksam machen können und die Behandlung auf die Betroffenen individuell abgestimmt werden müssen. Auch geschlechterspezifische Aspekte können die Behandlung erschweren: Durch eine neue Broschüre, die sich an Gynäkologen richtet, ist Anfang 2019 eine Kampagne gestartet, die die HIV-Früherkennung bei Frauen fördern soll. Insbesondere bei Personen weiblichen Geschlechts erfolgt eine Diagnose besonders häufig erst spät, wenn bereits entsprechende Symptome vorliegen. Zwischen Männern und Frauen existieren außerdem Unterschiede bei krankheitsspezifischen Laborparametern, deren Bedeutung hinsichtlich der Therapie jedoch aktuell noch unklar ist (DAH, 2019; Scully et al., 2018). Für die Therapie der beiden betrachteten Indikationsgebiete haben zudem in den letzten Jahren etliche neue Arzneimittel eine Zulassung erhalten und sind in Europa aktuell nicht generisch erhältlich. Die zum Teil sehr hohen Preise für die entsprechenden Arzneimittel werden im Rahmen der Arbeit anhand vorliegender klinischer Studien ebenso kritisch hinterfragt wie das Verordnungsverhalten der Ärzte in Deutschland.

1 Chronische Viruserkrankungen in Deutschland

Als Virus bzw. Viren werden infektiöse Partikel bezeichnet, die sich parasitär ausschließlich innerhalb einer Wirtszelle vermehren können und außerhalb dieser Zellen als Virionen verbreitet werden. Viren verfügen über keinen eigenen Stoffwechsel und enthalten entweder DNA oder RNA, nur in Ausnahmefällen beide Arten von Nucleinsäuren (Braun/Bartenschlager, 2010).

Da Viren sich nicht selbständig bewegen und vermehren können, werden diese vielfach als nicht lebendig bezeichnet. Auf Grund vieler verschiedener Definitionen der Bedeutung von „lebendig“ und „Leben“ innerhalb der Biologie, die immer wieder erneuert und erweitert werden, werden Viren jedoch nicht einheitlich als nicht lebendige Partikel angesehen (Hazen, 2007).

Analog zu lebendigen Organismen können auch die Viren taxonomisch eingeteilt werden. Als Grundlage dafür gelten die Art und die Genomstruktur, die Art und Weise der viralen Replikation, die Beschaffenheit des Virions, die Charakteristik der enthaltenen Proteine sowie physikalische und biologische Eigenschaften der Art. Morphologisch unterscheiden sich Viren voneinander in Bezug auf Form und Größe zwar stark, doch alle Viren sind nach dem gleichen Schema aufgebaut: Das Virion besteht aus einem Nukleinsäurestrang (DNA oder RNA), der von einer Schutzschicht aus Proteinen, dem so genannten Kapsid, umgeben ist. Sofern das Kapsid von weiteren Proteinschichten umgeben ist, werden diese zusätzlichen Schichten als Hüllen (*envelope*) bezeichnet und der innere Komplex aus Proteinen und Nucleinsäure als Nucleokapsid (Braun/Bartenschlager, 2010).

Dieser Proteinkomplex setzt sich stets aus verschiedenen Untereinheiten zusammen, die erst in ihrer Gesamtheit ein Kapsid ergeben. Es ist möglich, dass nur eine einzige Untereinheit existiert, die mit gleichen Untereinheiten das Kapsid formt. Diese kleinsten Untereinheiten werden als Kapsomere bezeichnet. Das Zusammenlagern identischer Untereinheiten hat häufig das Entstehen von Symmetrieachsen zur Folge. Besonders häufig kommen ikosaedrische Körper vor, da ein Ikosaeder bei gegebener Kantenlänge ein besonders großes Volumen aufweist und entsprechend viel Virusmaterial in diesem Körper Platz findet. Es existieren jedoch auch helikale, komplexe oder komplett asymmetrische Kapside (Heaphy, 2005).

Einige Viren besitzen als Abschlussschicht eine Lipiddoppelmembran. Diese Viren werden allgemein als „behüllt“ bezeichnet – bei Abwesenheit dieser Struktur spricht man hingegen von unbehüllten Viren. Diese zusätzliche Schicht ist durchsetzt von Matrix- und Glycoproteinen aus der Wirtszelle und erzeugt eine hohe Variabilität innerhalb der Spezies und somit letztlich eine gewisse Anpassungsfähigkeit des Virus an seinen Wirt. Darüber hinaus wird das Virion schlechter vom Immunsystem des Wirts erkannt, da die exprimierten Proteine und Glycoproteine weniger stark

immunogen sind als ein Kapsid aus rein viralem Material. Das Vorhandensein der Hülle geht jedoch mit einer leichteren Inaktivierung durch Lösemittel und Austrocknung einher (Braun/Bartenschlager, 2010). Im Vergleich zu anderen Mikroorganismen sind Viren äußerst klein: Circoviren gelten mit Durchmessern von etwa 17-19 nm als die kleinsten bekannten Viren, und das *Megavirus chilensis*, das einen Durchmesser von rund 700 nm aufweist, zu den größten (Ellis, 2014; Racaniello, 2011).

Bis heute ist der genaue Ursprung der Viren unbekannt. Es existieren mehrere Modelle, die die Entstehung von Viren zu erklären versuchen: Die regressive Hypothese besagt, Viren seien aus höheren Organismen entstanden wie beispielsweise Bakterien, und hätten im Laufe der Zeit Teile ihres Genoms verloren, sodass sie nur noch als Parasit weiterexistieren können. Dem steht das progressive Modell entgegen, das propagiert, einzelne Teile eines Genoms seien aus seiner Gesamtheit quasi herausgebrochen und hätten die Fähigkeit erlangt, die ursprüngliche Zelle zu verlassen und in eine neue Zelle einzudringen und sich dort zu replizieren. Sowohl innerhalb der regressiven als auch in der progressiven Entstehungstheorie gilt die Prämisse, dass die Zelle als funktionelle Einheit vor der Entstehung des Virus bereits existiert hat. Gemäß einer anderen Hypothese existierte das Virus bereits vor der Zelleinheit und wäre somit älter als alle anderen bekannten Organismen. Diese ersten Viren dürften somit nicht viel mehr als einen kurzen Strang aus Nucleinsäure dargestellt haben (Nasir et al., 2012).

Möglicherweise besitzen die heutigen Viren auch keine gemeinsamen Vorfahren, sondern haben sich gleichzeitig auf verschiedene Art und Weise entwickelt. In diesem Fall wäre eine Kombination der verschiedenen Modelle miteinander möglich.

Der Befall von Wirtszellen durch Viren ist jedoch weder ein neues Phänomen noch eines, das lediglich auf den Menschen beschränkt wäre. Bereits die Dinosaurier litten vor rund 150 Millionen Jahren unter durch Viren ausgelösten Krankheiten, die beispielsweise der menschlichen Paget-Krankheit ähneln. Das Vorhandensein viralen Materials lässt sich eindeutig durch die Untersuchung entsprechender Proben molekularbiologisch nachweisen (Witzmann, et al., 2011).

Virusinfektionen beim Menschen können in Abhängigkeit des Erregertyps einen unterschiedlichen Verlauf nehmen. Besonders häufig sind akute, zeitlich jedoch limitierte Infektionen. Definitionsgemäß besitzt eine akute (lat. *acutus*: scharf, spitz, heftig) Erkrankung einen klar bestimmbaren Ausgangspunkt, entwickelt sich meist schlagartig und ist auf einen eher kurzen Zeitraum begrenzt, der zwei Wochen in der Regel nicht überschreitet (Doerr, 2010). Der Wirt wird in diesem Fall zunächst heftig vom Virus attackiert, doch dem Immunsystem gelingt es nach einer bestimmten Zeit das Virus vollständig zu eliminieren oder aber es unterliegt dem Parasiten. Diese Art des Verlaufs

ist typisch für eine Durchfallerkrankung mit dem Noro-Virus, für den grippalen Infekt oder auch Ebola. Die Strategie dieser Viren wird als *hit-and-run* bezeichnet.
Im Gegensatz zur akuten Erkrankung wird eine virale Erkrankung als chronisch (gr. *chrónos*: Zeit) bezeichnet, wenn sie nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft noch nicht als heilbar gilt und durch therapeutische Interventionen kurativ nur bedingt beeinflusst werden kann. Letztlich bedeutet dies, dass nach der akuten Infektion einige Viren im Organismus verbleiben, die sich nicht eradizieren lassen. Der Wirt bleibt in diesem Szenario dauerhaft vom Parasiten befallen, wie beispielsweise bei einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV).
Sofern zwar einige Viren im Organismus verblieben, dieser jedoch überhaupt keine Merkmale einer Infektion mehr zeigt und das Virus nur auf einen bestimmten Reiz hin reaktiviert wird, spricht man von einer latenten Infektion. Die Reaktivierung, die quasi jederzeit möglich ist, kann je nach Erreger durchaus massiv ausfallen. Beispiele für Erkrankungen mit diesem Krankheitsverlauf sind Infektionen mit Herpesviren, beispielsweise der Lippenherpes. In diesem Fall spricht man auch von der *attack-and-persist*-Strategie eines Virus: Der Wirt wird nicht lebensbedrohlich angegriffen, sondern mit dem Ziel einer möglichst langen Verweildauer nur vergleichsweise wenig geschädigt. Bei einigen Erkrankungen werden die akute oder die latente Phase vom Wirt überhaupt nicht bemerkt und erst nach vielen Jahren zeigen sich die durch den Erreger ausgelösten Schäden, z.B. in Form eines Carcinoms. Als Beispiel können die nachweislich Krebs auslösenden Papillomaviren angeführt werden (Modrow et al., 2010; Nevels et al., 2001; zur Hausen, 1976).

Für die Gesellschaft und im Bereich von Public Health sind chronische Erkrankungen besonders relevant, da betroffene Patienten dauerhaft auf ein funktionierendes Gesundheits- und Sozialsystem angewiesen sind. Dementsprechend existiert ein öffentliches Interesse daran, die Anzahl an Betroffenen sowohl aus ethischen als auch aus monetären Gründen möglichst gering zu halten. Durch gezielte Gesundheitsförderung, Präventionsmaßnahmen sowie die Weiter- oder Neuentwicklung von Therapiemethoden lassen sich Neuinfektionen oft vermeiden (Hurrelmann et al., 2014).

Für den deutschen Staat ist die Behandlung und Prävention chronischer Erkrankungen von besonderer Wichtigkeit, da rund drei Viertel der Todesfälle in der Bundesrepublik darauf zurückzuführen sind. Jeder Dritte in Deutschland ist von einer chronischen Krankheit betroffen, und da die Prävalenz mit steigendem Alter zunimmt, ergeben sich insbesondere in Gesellschaften mit immer höherer Lebenserwartung Probleme hinsichtlich der Versorgung der Patienten. Bei Erwachsenen vor Erreichen des Renteneintrittsalters konnte darüber hinaus eine Korrelation zwischen niedrigem Bildungsstand und dem Auftreten chronischer Erkrankungen in Studien ermittelt werden. Durch geeignete Präventionsmaßnahmen lassen sich Risikofaktoren für das Entstehen chronischer Erkrankungen wie das Rauchen von Tabak oder Tabakwaren, übermäßiger Alkoholkonsum, Fehlernährung oder eine mangelnde körperliche Aktivität in der Bevölkerung reduzieren. Durch gezielte Nichtraucherkampagnen ist es zum Beispiel gelungen, den Anteil der Raucher innerhalb der jünge-

ren Bevölkerung stark abzusenken. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI) fiel in der Gruppe der 18- bis 29-Jährigen der Anteil der Raucher um 16 Prozentpunkte über einen Beobachtungszeitraum von neun Jahren (2003-2012) ab (RKI, 2012).

Nach anfänglichen Erfolgen ab Mitte der 1980er Jahre, auch bedingt durch groß angelegte Präventions- und Informationskampagnen der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), gestaltet sich die Prävention von Erkrankungen mit HIV-1 bzw. HIV-2 zunehmend weniger erfolgreich (Geene, 2000). Die Anzahl gemeldeter Neuinfektionen stieg nach Angaben des RKI von rund 1.500 Fällen im Jahre 2003 auf mehr als 3.500 Fälle im Jahre 2015 an. Der größte Anteil der Betroffenen ist männlich; das Alter der Erstdiagnose liegt gehäuft zwischen dem dreißigsten und dem vierzigsten Lebensjahr. Besonders stark ist die Bevölkerung in größeren Städten betroffen. In den einzelnen Bundesländern verzeichnen die Stadtstaaten Hamburg, Berlin und Bremen die höchsten Inzidenzraten, während Thüringen und Schleswig-Holstein als eher ländlich geprägte Regionen deutlich weniger betroffen sind. Einzelne, größere Städte wie München, Mannheim oder Köln haben sich zu einer Art *hot spot* in ansonsten weniger stark betroffenen Regionen entwickelt. Häufigster Übertragungsweg für die Infektion ist seit vielen Jahren ungeschützter Sexualverkehr von Männern, die Sex mit Männern haben (MSM). Mehr als die Hälfte der Neuinfektionen betrifft Personen aus diesem Kreis, allen Aufklärungskampagnen der letzten Jahre zum Trotz. Auffällig ist, dass nur etwa zwei Drittel aller Fälle deutsche Staatsbürger betraf, während bei Migranten aus Subsahara-Afrika und Osteuropa, also Regionen, in denen die Prävalenz für HIV-Erkrankungen generell höher ist als in Deutschland, verhältnismäßig überproportional eine HIV-Diagnose gestellt wird. Mit 4,2 Neuinfektionen pro 100.000 Einwohner ist die HIV-Erkrankung in Deutschland jedoch noch immer eine tendenziell eher selten vorkommende Krankheit. Die Prävalenz liegt mit rund 0,1 Prozent in einem niedrigen Bereich (RKI, 2017b).

Auch die chronische Hepatitis C - Erkrankung wird durch Viren ausgelöst und ist ebenso wie eine Infektion mit dem HI-Virus meldepflichtig. Männer sind von dieser Infektion in etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Der genaue Übertragungsweg ist bislang ungeklärt und lässt sich in den meisten Fällen nicht genau nachvollziehen. Sexuelle Kontakte spielen eine eher untergeordnete Rolle. Gesichert ist, dass das Virus durch direkten Blutkontakt übertragen werden kann. Folglich sind insbesondere intravenöse Drogeninjektionen eine Quelle der Übertragung, insbesondere, wenn dieselben Spritzen von mehreren Personen genutzt werden. Personen in Haftanstalten sind überdurchschnittlich häufig betroffen. Mit mehr als 16 Neuerkrankungen pro Jahr und 100.000 Einwohner ist die Inzidenz deutschlandweit in Berlin besonders hoch. Die Stadtstaaten sind in Deutschland jedoch nicht alle in gleicher Weise betroffen. Die Erstdiagnose wird, wie auch im Falle einer HIV-Infektion, besonders häufig zwischen dem dreißigsten und dem vierzigsten Lebensjahr gestellt. Für einen erheblichen Anteil der Fallzahlen sind Migranten aus Regionen mit hoher Prävalenz verantwortlich, die nach Deutschland migriert sind. Die Prävalenz für das Vorlie-

gen einer Hepatitis C - Erkrankung liegt beispielsweise in Pakistan und in Georgien bei 6,7 Prozent im Vergleich zu 0,3 Prozent in Deutschland oder 1,0 Prozent weltweit (RKI, 2017a).

Obwohl nur vergleichsweise wenige Personen in Deutschland von HIV oder Hepatitis C - Erkrankungen betroffen sind, lösen diese beiden Patientengruppen hohe Kosten aus, die das öffentliche Gesundheitssystem tragen muss. Wie bereits erwähnt, müssen chronisch Erkrankte lebenslang therapiert werden. Im Falle von Infektionen mit dem Hepatitis C - Virus (HCV) ist die Eradikation von Virusmaterial zwar inzwischen möglich und die Krankheit somit heilbar. Die modernen, dazu benötigten Arzneimittel sind jedoch ausgesprochen teuer. Um die gesetzlichen Krankenversicherungen generell von den teilweise sehr hohen Kosten, die durch die Behandlung chronischer Erkrankungen entstehen, zu entlasten, definiert das Bundesversicherungsamt bestimmte Diagnosen, die im Rahmen eines morbiditätsorientierten Strukturausgleichs (Morbi-RSA) zur Zuweisung von Beitragsgeldern aus dem Gesundheitsfonds führen, wenn Patienten einer Krankenkasse diese aufweisen. Sowohl HIV- als auch HCV-Infektionen sind in diesen Morbi-RSA aufgenommen worden, um die Kosten für eine adäquate Versorgung auszugleichen (BVA, 2016).

Zu den in Deutschland zahlenmäßig häufiger vorkommenden Viren gehören zum Beispiel Herpesviren. Diese lösen Erkrankungen wie den Lippenherpes, Genitalherpes, Windpocken oder Cytomegalie aus und werden via Tröpfchen- oder Schmierinfektion übertragen. Die exakten Durchseuchungsraten der Bevölkerung mit den einzelnen Viren sind nicht bekannt. Da die meisten Viruserkrankungen nicht meldepflichtig sind oder die Erkrankung mitunter nicht bemerkt oder nicht korrekt diagnostiziert wird, werden die Daten von den zuständigen Behörden nicht erhoben. Mit dem Herpes simplex-Virus 1 (HSV-1) scheinen allerdings mehr als 85 Prozent und mit dem Herpes simplex-Virus 2 (HSV-2) zwischen zwölf und 16 Prozent der Bevölkerung latent infiziert zu sein, wobei die Inzidenz bei Frauen höher ist. Von einer hohen Dunkelziffer ist auszugehen. HSV-1 löst hauptsächlich den so genannten Herpes labialis, Lippenherpes, aus; HSV-2 Herpes genitalis, den Genitalherpes. Es gilt als belegt, dass die Übertragung von HSV-1 meist im Kindesalter durch eine Schmierinfektion erfolgt. Die Durchseuchungsrate in der Bevölkerung steigt in Bezug auf HSV-1, anders als im Falle von HSV-2, nach dem vollendeten 20. Lebensjahr nicht weiter an (Hellenbrand et al., 2005).

HSV-2 erhöht zudem die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit HIV bei entsprechender Exposition. Die latente Infektion führt dazu, dass sich bestimmte Immunzellen im betroffenen Gewebe anreichern und dieses nicht mehr verlassen, auch wenn die akute Phase der Infektion bereits ausgestanden ist. Da diese Immunzellen bestimmte Oberflächenproteine aufweisen, über die HIV in die Zelle gelangen kann, steht dem Virus zahlenmäßig ein höheres Angebot an passenden Eintrittspforten zur Verfügung und die Infektion wird somit begünstigt. Eine Eradikation dieser Erreger ist bisher nicht möglich (Zhu et al., 2009).

2 HIV und AIDS

Das Humane Immundefizienz-Virus ist der Erreger der HIV-Erkrankung, die in ihrem Endstadium in AIDS (acquired immune deficiency syndrome), ein erworbenes Immundefektsyndrom, übergeht. Der klinische Verlauf dieser Erkrankung beginnt mit einer akuten Phase, die in vielen Fällen vom Patienten unbemerkt bleibt. Die Frühphase ist geprägt durch grippeähnliche Symptome wie Fieber, Abgeschlagenheit, geschwollene Lymphknoten, Diarrhoe und nächtliches Schwitzen. Diese Beschwerden treten jedoch nicht bei allen Infizierten bzw. nicht zwingend kumulativ auf und erschweren eine korrekte Diagnose. Die Infektion im Akutstadium wird daher häufig nicht bemerkt oder fälschlich als grippaler Infekt eingestuft. Die Beschwerden werden durch eine sehr hohe Anzahl an HI-Viren im Körper verursacht; der Infizierte ist in diesem Stadium dementsprechend auch äußerst kontagiös. Durch die darauf folgende Bildung von Antikörpern gegen virale Strukturen und einer Immunantwort des Wirts bilden sich diese Symptome jedoch nach wenigen Wochen auch ohne medikamentöse Behandlung zurück und die Erkrankung geht in eine bis zu mehreren Jahren nahezu symptomfreie Latenzphase über. Die Viruslast sinkt in dieser Zeit wieder ab und die Anzahl von spezifischen Immunzellen kann sich zunächst erholen, wird jedoch über die Jahre kontinuierlich wieder absinken. Die Latenzphase erstreckt sich üblicherweise auf einen Zeitraum von fünf bis zehn Jahren, kann im Einzelfall jedoch auch deutlich länger andauern. Der Gesundheitsstatus eines Infizierten lässt sich anhand der beiden Parameter Viruslast (gemessen in der Anzahl von Kopien pro mL Blut) und an der Anzahl von Immunzellen, die bestimmte Oberflächenstrukturen aufweisen (einem *cluster of differentiation* (CD) entsprechend) interpretieren. Diese Zellen werden als CD4-Zellen bezeichnet. Beide Werte dienen als Surrogatparameter für die Progression der Erkrankung. In der finalen Phase der Erkrankung zeigen sich schließlich die Symptome aus der Akutphase erneut, doch es kommen in Folge der geringen Anzahl von Immunzellen und der schlechten Immunabwehr häufig opportunistische Erkrankungen hinzu, die kaum noch ohne Xenobiotika zurückgedrängt werden können. Charakteristisch sind bestimmte Formen von Pneumonien, Toxoplasmose, verschiedene durch Pilze hervorgerufene Erkrankungen oder auch Krebserkrankungen wie das Kaposi-Sarkom. Zeigt sich das Vollbild der Erkrankung, wird diese Stufe der Erkrankung AIDS genannt. Bei der HIV-Erkrankung handelt es sich somit um eine potentiell tödliche, chronische Erkrankung (Kirchhoff, 2002).

Die Betrachtung dieses Erregers bzw. dieser Krankheit ist insofern interessant, da nach Angaben des RKI mehr als 85.000 Personen in Deutschland leben, die sich mit diesem Virus infiziert haben und es bisher keine Möglichkeit zur Eradikation gibt. Fast 30.000 Personen sind allein in Deutschland seit Beginn der Epidemie an dieser Erkrankung gestorben (RKI, 2017c). Beschränkt sich die Infektion mit diesem Erreger innerhalb der Bundesrepublik Deutschland nur auf einen eher gerin-

gen Anteil der Bevölkerung, von der insbesondere bestimmte Subgruppen wie Männer, die Sex mit Männern haben sowie Menschen, die sich intravenös Substanzen verabreichen, so ergibt sich bei globaler Betrachtung ein anderes Bild der Situation. Einer aktuellen Schätzung zu Folge lebten im Jahr 2016 mehr als 35 Millionen Menschen, die das Virus in sich trugen, und von denen nur rund jede zweite Person eine antiretrovirale Therapie erhielt, um die Progredienz der Erkrankung zu verlangsamen. Circa 35 Millionen Menschen sind seit Beginn der Epidemie an den Folgen ihrer HIV-Infektion gestorben, allein eine Million im Jahre 2016. Die Infizierten versterben nicht an ihrer HIV-Erkrankung selbst, sondern durch die von ihr ausgelösten Sekundärinfektionen, die in Folge der schwachen Immunabwehr nicht mehr in Schach gehalten werden können. Im globalen Kontext ist die Tuberkulose als häufigste, letale Sekundärinfektion in diesem Zusammenhang zu nennen. HIV und AIDS betreffen schwerpunktmäßig Staaten in Ost- und Südafrika, kommen jedoch in nahezu allen Staaten weltweit vor. Dort sind mehrheitlich heterosexuelle Frauen von der Infektion betroffen, während in Nordamerika und Europa vorwiegend Männer, die Sex mit Männern haben, vom Virus befallen sind. Seit der Jahrtausendwende hat sich die Anzahl der Menschen, die mit einer HIV-Diagnose leben, um mehr als dreißig Prozent erhöht, während die Zahl der Neuinfektionen von drei Millionen auf heute nur noch rund 1,8 Millionen fast halbiert werden konnte. Die Todesfälle konnten insbesondere durch den verbesserten Zugang zu antiretroviral wirksamen Medikamenten in Schwellen- und Entwicklungsländern (im Jahr 2000 erhielten weniger als 700.000 Menschen in wirtschaftlich schwächeren Nationen eine Therapiemöglichkeit gegenüber rund 20 Millionen Menschen im Jahre 2017) reduziert werden. Die Kosten allein in diesen Ländern liegen bei mehr als 19 Milliarden US-Dollar pro Jahr und belasten die Gesundheitssysteme schwer (UNAIDS, 2017).

2.1 Systematik, Historie und Entdeckung von HIV

Das Krankheitsbild AIDS, das eine spezifische Kombination mehrerer Symptome beschreibt, kann nicht nur durch ein einzelnes Virus, sondern durch unterschiedliche Viren ausgelöst werden, die zwar alle als HIV bezeichnet werden, sich jedoch strukturell mitunter erheblich voneinander unterscheiden und vermutlich keinen gemeinsamen Vorfahren aufweisen. Systematisch gehört HIV der Gattung Lentivirus innerhalb der Familie der Retroviren an und bildet dort die eigene Art HIV. Lentiviren lösen im Allgemeinen chronisch degenerative Erkrankungen aus, die einen langsamen Krankheitsverlauf vorweisen (Sharp/Hahn, 2011).

Zur Art HIV gehören die beiden Typen HIV-1 und HIV-2, die in der Lage sind, AIDS beim Menschen hervorzurufen. Beide Viren können jedoch noch weiter in bestimmte Gruppen und schließlich in Subtypen unterteilt werden, die sich strukturell voneinander unterscheiden und die unter-

schiedlich stark verbreitet sind: HIV-1 wird in die vier Gruppen M (*major*), N (*non*-M; *non*-O), O (*outlier*) und P (*pending the identification of further human cases*) unterteilt. Die Gruppe M enthält aktuell die Subtypen A-K. Außerdem existiert eine Vielzahl zirkulierender, rekombinanter Virusformen (CRF), die beständig weiter wächst. Die Grenze, nach der ein rekombinantes Virus noch als CRF gilt oder aber bereit einen neuen Subtyp bildet, ist fließend. Die Anzahl der Subtypen kann sich jedoch durch Rekombination der Viren durchaus erhöhen. Die anderen Gruppen von HIV-1 werden nicht in Subtypen unterteilt (RKI, 2016a). HIV-2 wird in insgesamt acht verschiedene Gruppen untergliedert, die mit den Buchstaben A-H bezeichnet werden und die nicht weiter in Subtypen aufgeteilt werden (HIV Arbeitskreis Südwest, 2012). Es existieren nicht nur große Unterschiede zwischen den Genomen unterschiedlicher HIV-Typen und Gruppen, sondern sogar innerhalb derselben Subgruppe. Diese hohe genetische Vielfalt führt dazu, dass das Immunsystem des Wirts normalerweise keine körpereigenen Breitbandantikörper gegen das Virus bilden kann, da die Zielstrukturen nie auf allen, sondern immer nur auf einigen Erregern zu finden sind. Weiterhin wird durch diesen Umstand die Entwicklung eines geeigneten Impfstoffes erschwert, da ein geeigneter Antikörper eine große Zahl von Viren nicht erkennen könnte und das entsprechende Hüllprotein gar nicht korrekt erkannt würde. Außerdem muss auf Grund der Vielfältigkeit der Erreger die Pharmakotherapie immer individuell an das vorhandene Virus angepasst werden (Smyth/Negroni, 2016).

Die ersten HIV-Infektionen sowohl mit dem Typ HIV-1 als auch mit HIV-2 traten in Afrika auf. Bei diesen Erkrankungen handelte es sich um Zoonosen, da das Simiane Immundefizienz-Virus (SIV), ein dem heutigen HI-Virus ähnliches Virus, das in bestimmten Affenarten in Afrika verbreitet ist, in der Lage war, auch menschliche Organismen zu infizieren und somit die Artengrenze zu überspringen. SIV konnte in mehr als zwanzig verschiedenen Affenarten nachgewiesen werden. Die Prävalenz für das Vorliegen einer Infektion mit SIV in verschiedenen Primatenarten liegt laut einer in Kamerun durchgeführten Studie bei über 16 Prozent (Peeters et al., 2002).

In mehreren voneinander unabhängigen Fällen konnte die Ansteckung durch tierisches Ausgangsmaterial beim Menschen nachgewiesen werden. Es gilt somit als gesichert, dass SIV in der Lage ist, auch menschliche Zellen zu infizieren (Hahn et al., 2000).

Da Affen wie beispielsweise Schimpansen in Afrika einerseits als Haustiere gehalten werden, andererseits der Verzehr von so genanntem „Buschfleisch“ in West- und Zentralafrika weit verbreitet ist, gibt es zahlreiche Kontaktmöglichkeiten zwischen den Primaten und den Menschen. Da SIV genau wie HIV über Körperflüssigkeiten verbreitet wird, stellen insbesondere der Verzehr verseuchten Fleisches, besonders in roher Form, das Zerlegen des Fleisches durch Jäger oder Schlachter sowie versehentliche Blutkontakte mit im Haus gehaltenen Affen durch Bisse Infektionsquellen mit hohem Risiko dar (Peeters et al., 2002).

Die älteste mit HIV infizierte, menschliche Blutprobe wurde 1959 einem Mann aus dem damaligen Kongo entnommen. Bei der infizierten Person handelte es sich um einen Jäger, der vermutlich mit SIV infiziertem Fleisch oder Blut in Kontakt gekommen war (Zhu et al, 1998).

Die erste HIV-Infektion datiert jedoch weiter zurück. Da kein epidemiologischer Beweis vorliegt, ist lediglich eine Annäherung an den Zeitraum der Erstinfektion möglich. Über molekulargenetische Untersuchungen wurde ermittelt, dass der Artensprung vermutlich in den 1930er Jahren stattgefunden hat. Durch die Ermittlung des Infektionszeitraumes und durch die Entdeckung der Vielfältigkeit des retroviralen Erbgutes konnte die Hypothese, HIV sei durch ein Impfprogramm der Vereinigten Staaten in den späten 1950er Jahren in Afrika verbreitet worden, widerlegt werden (Korber et al, 2000).

Das HI-Virus, zu diesem Zeitpunkt quasi noch SIV in humanisierter Form, gelangte schließlich in die afrikanischen Städte hinein, bildete eine eigene Virusart und setzte sich in der dortigen Bevölkerung fest. Außerdem war dadurch eine Art lokaler „Infektionsherd“ entstanden und eine Endemie ausgebrochen. Besonders betroffen waren die benachbarten Städte Kinshasa und Brazzaville. Zur Verbreitung des Virus trugen einerseits Fährverbindungen, jedoch insbesondere die Nutzung einer Eisenbahnstrecke bei. Die Region war beispielsweise wegen ihrer Bedeutung in der Gewinnung von Industriediamanten sehr gut erschlossen (Faria et al, 2014). Die Ausbreitung von HIV scheint zusätzlich durch den unsachgemäßen Gebrauch medizinischer Injektionsnadeln durch ärztliches Personal gefördert worden zu sein. Ein iatrogener, parenteraler Übertragungsweg scheint die Hauptübertragungsquelle von Sex-Arbeitern gewesen zu sein, die den wachsenden Zugang zu medizinischen Dienstleistungen nutzen wollten, sich während der Behandlung jedoch mit HIV infizierten. Anschließend konnte dieser Personenkreis auf sexuellem Wege viele weitere Menschen infizieren (Pepin, 2012).

Mitte der 1960er Jahre gelangte der Subtyp HIV-1B von Westafrika aus nach Haiti, vermutlich durch Fachkräfte, die im Zuge der Unabhängigkeitserklärung des Kongo von den Vereinten Nationen in die Region geschickt worden waren und die sich während ihres Aufenthaltes mit dem Virus infiziert hatten. Im Gegensatz dazu breitete sich auf dem gesamten afrikanischen Kontinent zur selben Zeit der Subtyp C aus – ebenfalls über „Wanderarbeiter“, die das Virus in ihre Heimatregionen verschleppten (Faria et al, 2014).

Von Haiti aus gelangte HIV-1, genauer der Subtyp B der M-Gruppe, Ende der 1960er Jahre weiter in die USA und verbreitete sich schließlich weltweit. Auf welchem Wege sich das Virus von Haiti aus hauptsächlich verbreitet hat, ist jedoch unklar. Einerseits werden Migrationsbewegungen bereits infizierter Personen als Ursache für die Epidemie in den USA genannt, andererseits könnten

jedoch auch mit HIV kontaminierte Blutprodukte mit haitianischem Ursprung eine Rolle gespielt haben (Robbins et al, 2003; Pepin, 2011).

Die ersten AIDS-Diagnosen erfolgen allerdings erst weitaus später, 1981, in den USA. Auffällig häufig konnten bei jungen, homosexuellen Männern für diese Altersklasse atypische Erkrankungen wie das Kaposi-Sarkom, durch *Pneumocystis jirovecii* verursachte Atemwegserkrankungen oder eine Candidose diagnostiziert werden, die mit einer erhöhten Letalität einhergingen. Wegen der starken Häufung bei homosexuellen Männern wurde das damals noch unbekannte AIDS zunächst als *gay plague* oder *gay-related immune deficiency* (GRID) bezeichnet. Der offizielle Begriff „AIDS“ wurde vom amerikanischen *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) erst ein Jahr später, 1982, eingeführt. Der Erreger war bis dahin noch unbekannt und zunächst wurde eine ungesunde Lebensweise, die das Inhalieren von Nitroverbindungen oder Allergien gegen Sperma einschloss, als Ursache für das Syndrom vermutet (Greene, 2007).

Die Erstbeschreibung des tatsächlich für AIDS verantwortlichen Agens, HIV-1, erfolgte kurze Zeit später (Barré-Sinoussi et al, 1983). Mittlerweile hatte sich aus einzelnen Zoonosen in Afrika bereits eine HIV-Pandemie entwickelt.

Im Zusammenhang mit HIV-1 wurde außerdem noch ein weiteres Virus entdeckt, das kurzzeitig als Erreger von AIDS diskutiert wurde. Es handelte sich hierbei um das Humane T-lymphotrope Virus 1 (HTLV-1), das jedoch nur indirekt mit der neu beschriebenen Immunschwäche korrelierte. Die Entdeckung von HTLV-1 und HIV-1 sind in derselben Zeitschriftenausgabe zu finden (Gallo et al, 1983).

Einige Jahre später erfolgte die Entdeckung eines weiteren Virus in Westafrika, das dieselben Symptome wie HIV-1 auslösen konnte, sich jedoch auf molekularer Ebene klar von diesem unterschied. Es handelte sich um HIV-2, das gemeinsam mit HIV-1 die heutige Gruppe „HIV“ bildet (Clavel et al., 1986).

2.2 Übertragungswege und -wahrscheinlichkeiten

Die Verbreitung des HI-Virus erfolgt durch direkten Kontakt zwischen einer Schleimhaut oder einer Wunde mit einer virushaltigen Flüssigkeit wie Blut, Sperma, Muttermilch sowie Rektal- oder Vaginalflüssigkeit. Speichel hingegen scheint als Trägermedium ungeeignet, da dieser stark hypoton und somit in der Lage ist, infizierte Lymphocyten zu zerstören und außerdem HI-Virionen zu inaktivieren (Baron et al., 2000).

Aus der Art und Weise der Verbreitung leiten sich verschiedene konkrete Infektionsmöglichkeiten für ein Individuum ab. Eine Infektion ist daher durch sexuelle Aktivitäten, Transfusion von Blut oder Blutprodukten, Stich- und Schnittverletzungen wie beispielsweise dem gemeinsamen Gebrauch von Injektionsnadeln beim Drogenkonsum oder bei Schutzimpfungen sowie durch Unfälle in medizinischen Einrichtungen, bei der eigenen Geburt oder über das Trinken von Muttermilch möglich (RKI, 2016b).

Die Kontagiosität hängt dabei maßgeblich davon ab, auf welchem Wege das Virus von einem Körper in den nächsten Wirt gelangt und wie viel infektiöses Material die Flüssigkeit in Form freier Virionen und infizierter Zellen enthält. Die Körperflüssigkeiten von Menschen, die sich einer antiretroviralen Therapie unterziehen, sind weitaus weniger kontagiös als die unbehandelter Personen, da die Anzahl an Virusmaterial durch die Pharmaka stark erniedrigt wird. Durch den flächendeckenden Einsatz antiretroviraler Substanzen lässt sich die Übertragungswahrscheinlichkeit pro Kontakt deutlich senken (Donnell et al., 2010).

In verschiedenen Studien weichen die ermittelten Wahrscheinlichkeiten stark voneinander ab, sodass kein Wert die exakte Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Infektion mit dem HI-Virus verlässlich beschreiben kann. Außerdem beziehen sich fast alle durchgeführten Studien lediglich auf HIV-1 und berücksichtigen nicht HIV-2. Es können jedoch Risikofaktoren und Schutzfaktoren ermittelt werden, die eine Infektion begünstigen oder erschweren. Eine akut bestehende Geschlechtskrankheit, eine hohe Viruslast des Sexualpartners und ein unbeschnittener Penis stellen beispielsweise Risikofaktoren dar, da diese eine HIV-Infektion durch sexuellen Kontakt begünstigen. Auch die Art und Weise des sexuellen Verkehrs muss berücksichtigt werden, da Analverkehr für beide Partner ein höheres Infektionsrisiko darstellt als Vaginalverkehr und sich eine Infektion durch Oralverkehr sogar nur auf wenige Einzelfälle beschränkt (Powers et al., 2008).

Weiterhin scheint das Alter eine Rolle zu spielen. Als Risikofaktor konnte ein Alter unter 25 Jahren nachgewiesen werden, da Personen dieser Altersgruppe möglicherweise generell weniger risikoscheu sind, HIV-positive Sexualpartner nicht korrekt erkennen können und eventuell häufiger Anwendungsfehler beim Kondomgebrauch machen, der vor einer Infektion schützt (Vittinghoff et al., 1999).

Im Falle einer wirksamen antiretroviralen Therapie fällt das Virusmaterial in den Blutproben, die zur Bewertung des Testergebnisses herangezogen werden, mitunter bis unter die Nachweisgrenzen gängiger Analyseverfahren ab. Hieraus wird allgemein geschlossen, dass nahezu keine Ansteckungsgefahr durch diese Person bestehe. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Viruslast des Blutes nicht zwingend mit der Viruslast in den Genitalsekreten korrelieren muss. In einigen Fällen konnte eine deutlich erhöhte Viruslast im Sperma Vergleich zum Blut nachgewiesen werden, die

möglicherweise auf einer aktiven Virusreplikation im Genitaltrakt beruht. Diese Körperflüssigkeiten wären vermutlich zu einer HIV-Übertragung möglich, obwohl der im Blut gemessene Wert dies zunächst nicht vermuten lässt (Tachet et al., 1999).

Problematisch ist an dieser Stelle, dass zur Bestimmung des Therapieerfolges einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) ausschließlich Blutproben auf Virusmaterial getestet werden und keine weiteren Körperflüssigkeiten. Eine Ansteckung durch eine mit antiretroviralen Substanzen behandelte Person scheint daher zwar sehr schwierig, jedoch nicht unmöglich zu sein.

Die von einer infizierten Person ausgehende Ansteckungsgefahr für den Sexualpartner zeigt sich insgesamt als sehr heterogen. Nicht selten wird von einem einzelnen, möglichen Ansteckungsereignis berichtet, das anschließend zu einer Infektion geführt habe. Interessant ist an dieser Stelle, dass, obwohl vielfach auf diese Heterogenität hingewiesen wird, dennoch in Studien berechnete Ansteckungswahrscheinlichkeiten pro Risikokontakt angegeben werden, die deutlich unter einem Prozent liegen, sogar in den offiziellen Leitlinien (DAIG, 2013; Vittinghoff et al., 1999).

Allgemein scheint die Gefahr einer Infektion für den rezeptiven Partner beim Analverkehr deutlich höher zu sein als für den insertiven. Diese wird durch Aufnahme von Samenflüssigkeit in den Körper noch einmal deutlich erhöht, möglicherweise durch eine längere Einwirkungszeit der infizierten Flüssigkeit auf die Schleimhaut. Obwohl die Dauer des sexuellen Ereignisses vermutlich eine nicht unbedeutende Rolle für die Infektionswahrscheinlichkeit spielt, wird diese bei den Studienteilnehmern meist nicht erfragt. Es wird lediglich qualitativ nach der Art des Kontaktes (insertiv/rezeptiv) gefragt (Vittinghoff et al., 1999; Jin et al., 2010). Insbesondere länger andauernde, sexuelle Ereignisse könnten durch überdurchschnittlich langes Einwirken infizierter Körperflüssigkeiten auf den Gesunden einen Teil der Erklärung für die „Ausreißer“ liefern, die sich häufig in den entsprechenden Studien zur Ermittlung der Infektionswahrscheinlichkeit finden.

Eine Infektion mit HIV durch infizierte Milch, infiziertes Ejakulat bzw. Präejakulat auf dem oralen Weg ist möglich, da die jeweilige Trägersubstanz die Hypotonizität des Speichels, die eine Schutzbarriere gegen HIV darstellt, neutralisieren kann und dieser Schutzmechanismus somit ausgeschaltet wird. Insbesondere befallene Lymphocyten können dadurch überleben und den neuen Wirt effektiv infizieren. Im hypotonen Speichel käme es normalerweise zu einer Zelllyse. Auch Verletzungen im Mundraum der aufnehmenden Person begünstigen eine Infektion, da Blutbeimischungen des Speichels dessen Hypotonizität ebenfalls beeinträchtigen (Baron et al., 2000).

HI-Viren scheinen in der Lage zu sein, beim ersten Kontakt mit einer noch nicht infizierten Schleimhaut eine lokale Entzündung, die als eine Art Reservoir dient, hervorzurufen. Da Epithelzellen die für HI-Viren üblichen als Eintrittspforten genutzten Rezeptoren CD4, den C-C-Motiv-

Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5) und den CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4 (CXCR4) jedoch nicht exprimieren, bedient sich das Virus anderer oberflächlicher Rezeptoren, die auch in Schleimhäuten lokalisiert sind. Insbesondere die Mundschleimhaut scheint sich im Laufe des Lebens hinsichtlich dieser Rezeptoren zu verändern, da die Infektionswahrscheinlichkeit beim Stillen mit infizierter Muttermilch im zweistelligen Bereich liegt, Oralsex mit Aufnahme von Samenflüssigkeit jedoch nur im Einzelfall nachgewiesen werden konnten. Die Infektiosität des Virus scheint bei Befall einer neonatalen Schleimhaut deutlich höher zu sein als bei einer adulten Schleimhaut, da diese lokale Entzündung nicht in jedem Fall zu einer chronischen Infektion mit dem Erreger führt (Moyes et al., 2016).

2.3 Zielstrukturen und Wirkmechanismen moderner Pharmakotherapie

Janssen et al. definierten den optimalen, antiretroviral wirksamen Arzneistoff als stark wirksam gegen den Wildtyp sowie Mutanten mit möglichst hoher Resistenzbarriere, der zudem gut peroral bioverfügbar ist und eine lange Eliminationshalbwertzeit besitzt, sodass ein Arzneimittel, das diesen Wirkstoff enthält, nur einmal täglich peroral appliziert werden kann. Darüber hinaus müsse der Arzneistoff gut verträglich sein und soll möglichst wenige Nebenwirkungen auslösen. Aus technischer Sicht müsse der optimale Wirkstoff kostengünstig zu produzieren sein, sich unkompliziert synthetisieren und weiterverarbeiten lassen (Janssen et al., 2005).

Bei Betrachtung der einzelnen, zugelassenen Wirkstoffe zeigt sich, dass im Verlauf diese genannten Ziele immer besser erfüllt werden können. Innerhalb einzelner Substanzklassen lösen häufig Arzneistoffe ihre „Vorgänger“ als Therapiestandard ab, wenn diese seltener einzunehmen sind (z.B. Viread® vs. Retrovir®), eine höhere Resistenzbarriere besitzen (Tivicay® vs. Isentress®) oder der Wirkstoff eine größere Potenz besitzt (Edurant® vs. Sustiva®). Auch technologische Entwicklungen sind zu beobachten (Tybost® vs. Norvir®) (Lauer-Taxe, Stand: Dezember 2017). Die aktuell verfügbaren Wirkstoffe lassen sich in fünf größere Gruppen einteilen.

2.3.1 *Entry*-Inhibitoren

Ein infektiöses Virion ist bei direktem Kontakt mit ihrer Zielzelle in der Lage, diese zu infizieren. Es muss jedoch dazu zunächst aus dem extrazellulären Raum in die Zelle eindringen. Dies geschieht im Falle von HI-Viren durch Fusion mit der Zelle. HI-Viren besitzen auf ihrer Oberfläche spezielle Proteine, die sich zu trimeren *spikes* arrangieren und die fest in der Virusmembran verankert sind. Eine besondere Rolle spielen die beiden Glycoproteine (gp) gp120 und gp41, aus denen die *spikes* bestehen. Das gp120 befindet sich als externes Protein ganz außen, verdeckt das

transmembranäre gp41 und ist mit diesem nichtkovalent verknüpft. Besitzt eine Zielzelle einen CD4-Rezeptor, so vermag dieser gp120 zu binden und eine Konformationsänderung des Glycoproteins tritt ein. Besitzt die Zelle außerdem einen Co-Rezeptor wie CCR5 oder CXCR4, die in der zellulären Membran von beispielsweise Immunzellen vorkommen, interagiert auch dieser Co-Rezeptor nach der Adsorption mit gp120 und führt zu einer weiteren Konformationsänderung. Dadurch wird schließlich das weiter innen gelegene gp41 freigelegt. Die Interaktion mit dem CD4-Rezeptor führt auch hier zu einer Änderung der Konformation (Gallo et al., 2003). Es erfolgt eine Umlagerung hydrophober Sequenzen von gp41, die schließlich in die Zellmembran eindringen können. Durch die drei umgelagerten gp41-Einheiten, die fortan Integralproteine beider Membranen sind und die praktisch in sich selbst zusammenfallen, wird nun das Virus an die Zelle herangezogen und eine Fusion der beiden Biomembranen ermöglicht. Für eine erfolgreiche Fusion scheint mehr als nur ein einzelnes *spike* gebunden werden zu müssen. Das Virus scheint sich auf der Zelloberfläche bewegen zu können, um an eine besonders (co-)rezeptorreiche Region zu gelangen. Als externes Protein besitzt gp120 Bereiche, die einen besonders hohen Konservierungsgrad aufweisen sowie solche, die sich nicht nur zwischen unterschiedlichen Virusstämmen, sondern im Verlaufe der Erkrankung auch zwischen Viren innerhalb eines einzelnen Patienten stark unterscheiden. Diese variablen Regionen stellen für die körpereigenen Immunabwehr sowie für die Entwicklung eines Impfstoffes eine große Hürde dar, weil ein Antikörper nicht derartig viele verschiedene Ziele binden kann (Gomez/Hope, 2005; Modrow et al., 2010; Wilen et al., 2012).

Nachdem das HI-Virus mit seiner Zielzelle fusioniert ist, liegt das konisch geformte Viruskapsid intrazellulär frei vor. Dieses Kapsid besteht aus einem Netz von sechseckigen Maschen, in das sich auch einige fünfeckige Maschen einfügen. Diese Fünfeckstrukturen scheinen zu gewissen Instabilitäten innerhalb des Proteins zu führen und dadurch erst dessen Zerfall zu ermöglichen. Durch diesen Schritt werden das Erbgut des Virus, vorliegend als RNA-Doppelstrang, sowie weitere Proteine ins Zellinnere abgegeben (Ganser et al., 1999).

Zur Familie der Retroviren gehörend, erfolgt im Zyklus der Virusreplikation bei HIV-1 und HIV-2 als nächster Schritt nicht direkt die Bildung neuer Viren. Stattdessen erfolgt die permanente Einnistung in die Zielzelle. Um dies zu ermöglichen, integriert das Virus sein Erbgut in die im Zellkern befindliche DNA des Wirts (Modrow et al., 2010).

Zwei Wirkstoffe sind aktuell verfügbar, die verhindern können, dass HI-Viren menschliche Zellen befallen können (Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017):

Der Wirkstoff Enfuvirtid (Fuzeon®) wird von Roche seit dem Jahre 2003 vertrieben. Das Arzneimittel besitzt eine Zulassung bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, bei denen unter Anwendung eines Protease-Inhibitors (PI), eines Nicht-nucleosidischen/nucleotidischen Reverse Tran-

skriptase-Inhibitors (NNRTI) und eines nucleosidischen/nucleotidischen Reverse Transkriptase-Inhibitors (NRTI) ein Therapieversagen aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegenüber des vorangegangenen Regimes aufwiesen. Enfuvirtid ist nur bei HIV-1 in Kombination mit anderen Arzneimitteln indiziert. Als einziges antiretroviral wirksames Arzneimittel muss Fuzeon® subcutan injiziert werden. Es kann bei Erwachsenen, Jugendlichen sowie Kindern ab einem Alter von sechs Jahren angewandt werden. Die zu applizierende Menge richtet sich insbesondere bei Kindern nach dem Körpergewicht. Die Injektion muss zweimal täglich erfolgen. Das Polypeptid Enfuvirtid besteht aus 36 Aminosäuren und inhibiert die Konformationsänderung von gp41, sein Wirkort ist demnach die äußere Hülle von HIV-1. Durch die Wirkung von Enfuvirtid kann keine Fusion zwischen Virus und Zielzelle mehr erfolgen (Roche, 2015; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

Celsentri® enthält den Wirkstoff Maraviroc und wird seit 2007 von ViiV Healthcare vertrieben. Das Arzneimittel ist zugelassen in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1, sofern ein vorausgegangener Tropismustest ergeben hat, dass ausschließlich CCR5-trope Viren vorhanden sind. Bei CXCR4-tropen Viren ist der Arzneistoff unwirksam. Das Arzneimittel ist nur zur Behandlung bei Erwachsenen zugelassen und muss in Form einer Filmtablette zweimal täglich eingenommen werden. Die zu applizierende Dosis hängt von den anderen Bestandteilen der Therapie ab (ViiV Healthcare, 2017a; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

Nicht alle Menschen verfügen über den CCR5-Rezeptor auf ihren Immunzellen. Eine Minderheit besitzt diesen nicht und zeigt dennoch immunologisch keine Auffälligkeiten. Dieser Umstand führte zur Entwicklung von Maraviroc, dessen Zielstruktur nicht ein viraler Bestandteil ist, sondern der humane CCR5-Rezeptor. Es besitzt insgesamt vier Pharmakophore, bestehend aus einem tertiären Amin, zwei hydrophoben Gruppen sowie einem Heterozyklus, der drei Stickstoffkomponenten enthält. Essentiell ist das Tropangerüst, welches dem gesamten Molekül eine gewisse Flexibilität verleiht und auf Grund seiner Größe ein Andocken des Virus sterisch verhindern kann (Xu et al., 2014). Da Maraviroc sich gegen einen Bestandteil des menschlichen Immunsystems richtet, ist auch eine Anwendung bei anderen Erkrankungen grundsätzlich möglich. Aktuell wird die Wirkung dieses Arzneistoffs in der Tumortherapie erprobt (Halama et al., 2016).

2.3.2 Nucleosidische/Nucleotidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren

Die nach der Fusion mit der Zielzelle vorliegende Erbinformation des Virus ist als RNA nicht dazu geeignet, in die DNA des Zellkerns eingebaut zu werden. Sie muss zunächst in einen DNA-Doppelstrang umgeschrieben werden. Physiologisch kommt in humanen Zellen nur die umgekehrte Variante zum Tragen, die Transkription von DNA zu RNA, die ihrerseits im Anschluss zur Synthese von Proteinen führen kann. (Modrow et al., 2010)

Angelehnt an den Namen dieser Enzyme, der Transkriptase, wird das Enzym, das den für die Virusreplikation erforderlichen Schritt katalysiert und das zusammen mit der RNA aus dem Kapsid des HI-Virus freigesetzt wird, als Reverse Transkriptase bezeichnet. Diese Nucleotidyltransferase benutzt Magnesiumionen als Co-Faktor und besitzt gleichzeitig Aktivitäten als Polymerase sowie als Ribonuclease. Es wirkt einerseits als RNA-abhängige DNA-Polymerase und kann die Bildung eines DNA-RNA-Hybridstranges katalysieren. Andererseits kann das Enzym auch als DNA-abhängige DNA-Polymerase die Bildung eines DNA-Doppelstranges ermöglichen. Darüber hinaus ist ein anderer Abschnitt des viralen Enzyms für den Abbau des RNA-Anteils an Hybridsträngen zuständig. Das gesamte Enzym wirkt so auch als RNAse. Das Enzym besitzt keine *proof reading*-Funktion, sodass es häufig zum Einbau falscher Nucleobasen in die DNA kommt (Modrow et al., 2010).

Diese Mutationen resultieren in einer großen genetischen Vielfalt. Diese entsteht zwar einerseits durch die viruseigene Reverse Transkriptase, die die Virus-RNA in DNA umschreibt, jedoch keine *proof reading*-Faktoren besitzt. Die Fehlerrate dieses Enzyms kann *in vitro* nach entsprechender Aufreinigung auch quantifiziert werden. Im Vergleich zu den Ergebnissen, die sich *in vivo* zeigen, fällt jedoch auf, dass die Mutationsraten deutlich höher liegen und die Reverse Transkriptase somit nur für rund zwei Prozent aller Mutationen im Virusgenom verantwortlich sein kann. Für den weitaus höheren Teil sind hingegen Wirtsproteine verantwortlich, die eigentlich der Bekämpfung von Viruserkrankungen dienen sollen, so genannte *apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide-like* (APOBEC). Diese Proteine aus der APOBEC3-Familie bewirken Hypermutationen im retroviralen Erbgut, das dann nicht mehr in der Lage sein sollte, eine Virusinfektion aufrecht zu erhalten. Weiterhin besteht eine Korrelation zwischen der Aktivität von APOBEC-Proteinen und der Krankheitsprogredienz: Ist diese Enzymfamilie sehr aktiv und werden entsprechend viele Hypermutationen ausgelöst, wird der eigentliche Zweck des Enzyms erfüllt, da viele defekte Viren entstehen, die keine Infektion erhalten können. Bei mäßiger Aktivität hingegen wird ein Fortschreiten der Erkrankung tendenziell gefördert, da das Virus von einer nur leicht erhöhten Mutationsrate und eintretender Immunevasion profitieren kann. Das Virus wirkt durch Expression eines Proteins, *vif*, der Wirkung der APOBEC-Proteinfamilie entgegen und fördert den Abbau dieser Proteine in Lysosomen. *Vif* ist somit Teil der viralen Strategie gegen das Immunsystem des Wirtes (Cuevas et al., 2015; Russell et al., 2009).

Strukturell besteht die Reverse Transkriptase aus zwei unterschiedlich großen Untereinheiten und stellt somit ein Heterodimer dar. Die kleinere der beiden Untereinheiten entsteht durch Proteolyse der größeren Einheit. Das gesamte Enzym ähnelt vom Aufbau her einer rechten Hand. Bestimmte Abschnitte werden daher auch als Finger, Daumen, Handfläche sowie Verbindungsregion bezeichnet (Kohlstaedt et al., 1992; Steinhilber et al., 2010).

Die Reverse Transkriptase benötigt für die von ihr katalysierten Vorgänge biochemisch aktivierte Substrate. Die Nucleotide, die zu einem Strang verbaut werden sollen, müssen zunächst durch zelluläre Enzyme phosphoryliert werden. Das Virus codiert kein eigenes Enzym, das diesen Vorgang übernehmen könnte. Anstelle der primären Substrate können jedoch auch NRTI, die als Antimetabolite fungieren, aktiviert und danach in den Doppelstrang eingebaut werden. Alle NRTI ähneln chemisch gesehen einem Substrat einer der physiologisch vorkommenden Nucleobasen, liegen jedoch modifiziert vor. An einer bestimmten Stelle in der Zuckerkomponente fehlt eine Hydroxylgruppe, die zur Elongation des Stranges essentiell ist. Durch weitere Veränderungen der verschiedenen Arzneistoffe soll darüber hinaus die Affinität zur Reversen Transkriptase gesteigert und zu zellulären Enzymen möglichst vermindert werden, um Schadeffekte zu minimieren. Da zelluläre Kinasen die NRTI aktivieren müssen, ist die Selektivität der gesamten Substanzklasse als eher gering einzustufen und der Einsatz dieser Pharmaka entsprechend stark mit dem Auftreten unerwünschter Arzneimittelereignisse verbunden. Grundsätzlich ist auch ein Einbau eines NRTI in die humane DNA möglich. Nach Einbau eines NRTI kommt es unweigerlich zum Kettenabbruch, sowohl im viralen als auch im menschlichen DNA-Strang (Steinhilber, 2010).

Eine Resistenzbildung gegen die Klasse der NRTI erscheint auf den ersten Blick hin schwierig, da diese den eigentlichen Substraten stark ähneln und zelluläre, nicht virale Enzyme das primäre *target* dieser Arzneimittelgruppe darstellen. Dennoch existieren multiple Mutationen, die zum Wirksamkeitsverlust einer einzelnen Substanz oder der gesamten Gruppe führen können. Alle diese Mutationen beziehen sich auf den Austausch von Aminosäuren in der Finger- oder der Handflächenregion des Enzyms und auf solche, die an der Bindung von Nucleotiden beteiligt sind. Die Reverse Transkriptase kann durch Mutationen so verändert werden, dass die vergleichsweise großen Antimetabolite wie Emtricitabin und Lamivudin sterisch am Einbau in den Strang gehindert werden. Insbesondere für den ersten Vertreter dieser Arzneimittelgruppe, Azidothymidin, sind die Mechanismen zur Resistenzbildung vergleichsweise gut untersucht. Generell nimmt dieser Wirkstoff eine Sonderrolle ein, da Mutationen existieren, die zum Wirksamkeitsverlust gegenüber dieser einzelnen Substanz führen, die Wirksamkeit anderer Vertreter von NRTI gleichzeitig jedoch erhöhen. Das Enzym kann in Folge bestimmter Mutationen biochemisch erkennen, ob ein Substrat über die physiologisch vorhandene Hydroxylgruppe verfügt oder ob diese fehlt. Wird ein fehlerhaftes Substrat erkannt, erfolgt kein Einbau in den DNA-Strang. Durch andere Mutationen wird es der Reversen Transkriptase hingegen ermöglicht, bereits eingebaute Antimetabolite nachträglich wieder aus dem Strang zu entfernen. Azidothymidin ist von diesem Mechanismus stärker betroffen als andere Vertreter seiner Substanzklasse. Der dazugehörige biochemische Vorgang ist hochkomplex und das Entfernen des NRTI erfolgt vermutlich, weil der gebildete Komplex weniger stabil ist als im Regelfall und die Azido-Teilstruktur mit dem nächsten Nucleotid Wechselwirkungen eingehen kann. Die unterschiedlichen Mutationen können sich in jede Richtung richten. Einerseits kann eine Resistenz gegen NRTI herbeigeführt werden, die die Affinität zu Azidothymidin im Speziellen

jedoch steigert. Jedoch ist auch der umgekehrte Weg möglich. Auch sind Mutationen möglich, die eine Resistenz gegen NNRTI vermitteln, Azidothymidin in Folge aber besser wirksam ist (Sarafianos et al., 2009).

Eine systematische Einteilung der NRTI erfolgt anhand der Basen, denen sie im Wesentlichen entsprechen. Therapeutisch bedeutend sind beispielsweise die Purin-Analoge Didanosin, Abacavir und Tenofovir sowie Pyrimidin-Analoga, die noch weiter untergliedert werden in die Thymidin-Analoga Azidothymidin und Stavudin sowie die Cytosin-Analoga Lamivudin und Emtricitabin. Neben diesen als Arzneistoffen genutzten Substanzen existieren weitere Wirkstoffe, die jedoch in der Therapie eine eher untergeordnete Rolle spielen (Steinhilber et al., 2010). Insgesamt sieben verschiedene NRTI sind aktuell auf dem deutschen Arzneimittelmarkt erhältlich (Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017). Grundsätzlich sind NRTI nicht nur gegen HIV-1, sondern auch gegen HIV-2 wirksam. Mutationen, die zur Resistenzbildung führen, sind jedoch auch bei HIV-2 möglich (Peterson et al., 2011).

Der älteste Vertreter der NRTI, Azidothymidin, welches auch unter dem Namen Zidovudin bekannt ist, ist seit 1987 als Retrovir® im Handel erhältlich und wird von ViiV Healthcare vertrieben. Es existieren Hartkapseln, ein Saft sowie ein Infusionslösungskonzentrat für eine parenterale Applikation. Retrovir® ist zugelassen zur Behandlung zur Behandlung von HIV-1 und HIV-2 bei Erwachsenen und Kindern in Kombination mit weiteren Arzneimitteln. Eine zweimal tägliche Gabe ist sowohl beim Saft als auch bei den Kapseln erforderlich. Die Infusionslösung ist zudem nur dann indiziert, wenn Azidothymidin nicht peroral eingenommen werden kann. Azidothymidin ist außerdem indiziert zur Chemoprophylaxe bei HIV-positiven Schwangeren als Präventionsmaßnahme gegen eine Übertragung auf das Kind sowie zur Primärprophylaxe bei Neugeborenen. Kombinationen mit anderen NRTI sind ebenfalls erhältlich (z.B. mit Lamivudin in Combivir®). Die Bioverfügbarkeit von Azidothymidin liegt bei rund 60 bis 70 Prozent und die intrazelluläre Halbwertszeit der aktiven Wirkform, Azidothymidintriphosphat, das durch Phosphorylierung des Prodrugs entsteht, bei rund drei Stunden. (Steinhilber et al., 2010; ViiV Healthcare, 2012; ViiV Healthcare, 2016b; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

Als zweiter Wirkstoff aus der Gruppe erlangte Didanosin (Videx®) 1991 eine Zulassung in Deutschland. Es wird von Bristol-Myers Squibb zur Behandlung von HIV-1 bei Kindern und Erwachsenen in Kombination eingesetzt, sofern andere Arzneimittel nicht geeignet sind. Videx® kann als Kapsel oder in flüssiger Form einmal oder zweimal täglich eingenommen werden. Das Prodrug wird durch zelluläre Kinasen zur eigentlich Wirkform, Didesoxyadenosintriphosphat metabolisiert. Die Halbwertszeit ist mit rund 25 bis 40 Stunden ausgesprochen lang. Die perorale Bioverfügbarkeit liegt bei nur etwa 25 bis 40 Prozent und ein saures Milieu zersetzt den Wirkstoff rasch. Es wird daher eine Einnahme auf nüchternen Magen empfohlen. Eine Kombination mit Stavudin ist kontra-

indiziert, da es zu schweren Nebenwirkungen kommen kann. Die Substanz besitzt ein eher ungünstiges Risikoprofil, da beispielsweise bei Einnahme von Didanosin Polyneuropathien auslösen können (Bristol-Myers Squibb, 2016d; Moore et al., 2000; Steinhilber et al., 2010; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

Das Fertigarzneimittel Zerit® wird von Bristol-Myers Squibb vertrieben, enthält den NRTI Stavudin und ist seit 1994 erhältlich. Stavudin ist für Erwachsene und Kinder ab einem Alter von drei Monaten in Kombination zugelassen, wenn diese mit HIV-1 oder HIV-2 infiziert sind und andere Arzneimittel nicht eingesetzt werden können, da der Wirkstoff generell ein eher ungünstiges Nutzen-Risiko-Profil besitzt. Die Anwendung muss auf die kürzest mögliche Dauer begrenzt werden. Insbesondere Lactatacidosen, Lipoatrophien und periphere Neuropathien können vermehrt bei Einnahme von Zerit® auftreten. Das Arzneimittel ist in flüssiger Form oder als Kapsel zweimal täglich einzunehmen. Die Halbwertszeit des aktiven Metaboliten liegt zwischen drei und vier Stunden und die perorale Bioverfügbarkeit bei 86 Prozent. Stavudin ist das Prodrug der Substanz Stavudintriphosphat (Bristol-Myers Squibb, 2016e; van Oosterhout et al., 2012; Steinhilber et al., 2010; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

Lamivudin (Epivir®) ist seit 1996 in der Europäischen Union zugelassen. Kombinationspräparate zusammen mit anderen NRTI (z.B. mit Abacavir in Kivexa®) sind ebenso erhältlich wie Mehrfachkombinationen (z.B. mit Abacavir und Dolutegravir in Triumeq®). Eine einmal tägliche Gabe der Filmtabletten oder der flüssigen Zubereitung ist möglich. Lamivudin wird intrazellulär in die aktive Wirkform Lamivudintriphosphat überführt, dessen Halbwertszeit mit rund zwölf Stunden angegeben wird. Die Bioverfügbarkeit des Prodrugs liegt bei rund 86 Prozent. In Lamivudin ist, genau wie in Emtricitabin, ein anderer Zucker als in den natürlich vorkommenden Substraten verbaut worden. Dieser weist auch eine andere Konfiguration auf als das physiologische Substrat der Reversen Transkriptase. Durch diesen Umstand sind sowohl Lamivudin als auch Emtricitabin deutlich schlechtere Substrate für die mitochondrialen DNA-Polymerasen, während für die Reverse Transkriptase eine vergleichbare Affinität besteht. Die Verträglichkeit soll durch diese Modifikation verbessert werden. Epivir® ist zugelassen in Kombination mit weiteren Virustatika zur Behandlung von HIV-1 und HIV-2 bei Erwachsenen und Kindern ohne Altersbeschränkung. Mit Zeffix® steht zudem ein niedriger dosiertes Präparat zur Verfügung, das zur Behandlung einer chronischen Hepatitis B - Erkrankung zugelassen ist. Epivir® wird von ViiV Healthcare vertrieben (Steinhilber et al., 2010; ViiV Healthcare, 2016a; ViiV Healthcare, 2017c; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

Abacavir (Ziagen®) ist 1999 in Deutschland als Fertigarzneimittel eingeführt worden. Es existieren zudem Kombinationen mit anderen NRTI (z.B. mit Lamivudin in Kivexa®) sowie Dreifachkombinationen (z.B. mit Lamivudin und Dolutegravir in Triumeq®). Ziagen® ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern bei Infektionen mit HIV-1 und HIV-2 in Kombination mit

weiteren Arzneimitteln ohne Altersbeschränkung. Eine einmal tägliche Gabe des Wirkstoffs ist möglich. Abacavir ist das Prodrug der Substanz Carbovirtriphosphat, das durch Phosphorylierung und Desaminierung durch zelluläre Enzyme entsteht. Die Bioverfügbarkeit des Prodrugs liegt bei über 80 Prozent und die Halbwertszeit der Wirkform schwankt *in vivo* zwischen acht und 24 Stunden. Es stehen sowohl Filmtabletten als auch eine flüssige Arzneiform zur Verfügung. Vor Therapiebeginn mit einem Arzneimittel, das Abacavir enthält, muss aus Sicherheitsgründen ein Gentest auf das Vorhandensein eines bestimmten Merkmals auf den Leukocyten durchgeführt werden. Bei positivem Befund darf Abacavir nicht gegeben werden, da es ansonsten zu Überempfindlichkeitsreaktionen auf diesen Wirkstoff kommen kann. Der Vertrieb des Arzneimittels erfolgt durch den pharmazeutischen Unternehmer ViiV Healthcare (Mallal et al., 2008; ViiV Healthcare, 2016e; Steinhilber et al., 2010; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

Gilead Sciences vertreibt seit 2002 den NRTI Tenofovirdisoproxil in Form von Filmtabletten und einer flüssigen Zubereitung unter dem Handelsnamen Viread®. Kombinationspräparate sind sowohl mit anderen NRTI (z.B. in Truvada® mit Emtricitabin) als auch in Dreifachkombinationen (z.B. in Atripla® mit Emtricitabin und Efavirenz) erhältlich. Viread® ist zugelassen in Kombination zur Behandlung von HIV-1 bei Erwachsenen. Bei Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren wird das Arzneimittel nur eingesetzt, wenn andere Therapieoptionen nicht möglich sind. Zudem ist die Gabe von Tenofovirdisoproxil bei einer chronischen Hepatitis B - Erkrankung zugelassen. Eine einmal tägliche Applikation ist möglich. Durch Hydrolyse entsteht aus dem Prodrug zunächst Tenofovir, das in Tenofovirdiphosphat überführt wird. Dessen intrazelluläre Halbwertszeit beträgt 10 bis 30 Stunden. Die Bioverfügbarkeit des Prodrugs liegt bei circa 25 Prozent in nüchternem Zustand und kann durch gleichzeitige Aufnahme von Nahrung auf rund 40 Prozent gesteigert werden. Der pharmazeutische Unternehmer hat darüber hinaus sein eigenes Produkt vom Tenofovirdisoproxil zum Tenofoviralafenamid weiterentwickelt. Das neue Arzneimittel soll eine bessere Verträglichkeit aufweisen als sein Vorgänger, insbesondere im Bereich der Nephrotoxizität. Tenofovir ist in Kombination mit weiteren Arzneimitteln erhältlich (z.B. in Descovy® mit Emtricitabin oder in Genvoya® mit Emtricitabin, Elvitegravir und Cobicistat) oder als Monopräparat (Vemlidy®) Das Monopräparat ist allerdings nur zur Behandlung einer chronischen Hepatitis B - Erkrankung zugelassen und nicht bei einer Infektion mit HIV. Das Tenofoviralafenamid wird anders als Tenofovirdisoproxil vor allem durch die Substanz Cathepsin A aktiviert, das nur in bestimmten Zellarten vorkommt, und ist deutlich stabiler im Plasma als seine Vorläufersubstanz. Deshalb kann die neu entwickelte Verbindung in niedrigerer Dosis gegeben werden; notwendige Plasmaspiegelkonzentrationen werden trotzdem erreicht. Insbesondere in den Immunzellen reichert sich Tenofoviralafenamid besonders stark an. Die Bioverfügbarkeit ist auch bei der neuen Variante von Tenofovir stark abhängig von einer gleichzeitigen Aufnahme von Nahrung. Die niedrige Bioverfügbarkeit kann durch sehr fettreiches Essen um rund 65 Prozent gesteigert werden. Das Kombinationspräparat Truvada® erhielt außerdem eine Zulassungserweiterung

zur Präexhibitionsprophylaxe bei nicht-infizierten Personen zur Risikoreduktion (Birkus et al., 2007; Gilead Sciences, 2016c; Gilead Sciences, 2017h; Gilead Sciences, 2017i; Steinhilber et al., 2010; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

Der neueste Vertreter der NRTI ist der Wirkstoff Emtricitabin (Emtriva®) von Gilead Sciences. Dieser ist seit 2003 zur Behandlung von HIV-1 in Kombination mit weiteren Arzneimitteln zugelassen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von vier Monaten. Es stehen sowohl eine flüssige als auch eine feste Arzneiform (Kapsel) zur Verfügung. Das Arzneimittel kann einmal täglich eingenommen werden. Emtricitabin ist ein Prodrug der aktiven Substanz Emtricitabintriphosphat. Die Halbwertszeit der Substanz liegt bei rund 39 Stunden und die Bioverfügbarkeit des Prodrugs bei 93 Prozent. Emtricitabin unterscheidet sich von Lamivudin nur durch einen Fluorsubstituenten am Pyrimidinring. Eine Zulassung bei einer Infektion mit HIV-2 besitzt Emtriva® nicht. Es existieren Kombinationspräparate mit weiteren NRTI (z.B. mit Tenofovirdisoproxil in Truvada® oder als Dreifachkombination mit Tenofovirdisoproxil und Efavirenz in Atripla®) (Gilead Sciences, 2016a; Steinhilber et al., 2010; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

2.3.3 Nicht-nucleosidische / nucleotidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren

Die Reverse Transkriptase kann auch auf anderem Wege als durch die Bereitstellung von Antimetaboliten in ihrer Funktion gehemmt werden. Substanzen, die eine inhibierende Funktion auf dieses Enzym besitzen und keine nucleosidische Struktur aufweisen, werden als NNRTI bezeichnet. Anders als durch die Antimetabolite, erfolgt die Hemmung nicht-kompetetiv und das aktive Zentrum ist auch nicht das *target* dieser Gruppe zugehörender Wirkstoffe. Die allosterische, hydrophobe Bindungsstelle liegt allerdings nah am aktiven Zentrum der Einheit, die als Polymerase agiert. Bindet ein NNRTI an dieser Stelle, wird unter anderem die Lage von drei Aspartatresten geändert, sodass sich das aktive Zentrum in einem inaktiven Zustand befindet. Solange der Ligand gebunden ist, verbleibt das gesamte Enzym funktionslos. Auffällig ist, dass die Bindetasche erst durch direkte Interaktion mit dem Liganden entsteht und in einer Reversen Transkriptase, die von keinem NNRTI konfrontiert wird, nicht vorkommt. Die Tasche entsteht durch Interaktion von Ligand und zwei aromatischen Tyrosinresten. Kommt es in Folge von Mutationen zum Austausch der aromatischen zu aliphatischen Aminosäuren, bedingt dies eine Resistenz gegen einzelne oder häufig auch gegen die gesamte Arzneimittelklasse der NNRTI (Ren/Stammers, 2008; Rodgers et al., 1995). Wirkstoffe können trotz dieser Veränderungen noch wirksam sein, wenn sie innerhalb des Moleküls über eine gewisse Flexibilität durch zum Beispiel freie Drehbarkeit aufweisen. Die ersten NNRTI sind jedoch von ihrer Struktur her eher starr. Eine Resistenz gegenüber einzelnen NNRTI oder der gesamten Wirkstoffgruppe kann weiterhin vermittelt werden durch eine Veränderung der Bindetasche, in die besonders große Moleküle nicht mehr hineinpassen und somit sterisch an ihrer Wirkung gehindert werden. Insbesondere die ersten beiden Vertreter dieser Gruppe verlieren je-

doch ihre Wirksamkeit, wenn sich der Eingang der Bindetasche biochemisch verändert. Die Wirkstoffe werden durch Aminosäurereste, die aus der Eingangsregion der Bindetasche nach außen ragen, davon abgehalten, ihre Zielstruktur zu erreichen. Die modernen Arzneistoffe sind von diesem Mechanismus deutlich weniger betroffen als ihre Vorgänger (Sarafianos et al., 2009). Obwohl die Aminosäuresequenzen der Reversen Transkriptase von HIV-1 zu großen Teilen mit denen von HIV-2 übereinstimmt, sind die meisten NNRTI wenig bis gar nicht wirksam bei Infektionen mit der weniger verbreiteten Virusvariante. Grund dafür sind Abweichungen an Schlüsselpositionen innerhalb der NNRTI-Bindetasche. An einer Stelle, an der sich normalerweise zwei Tyrosinreste befinden, liegen bei der Reversen Transkriptase von HIV-2 hydrophobe, aliphatische Reste zweier Leucin- und Isoleucineinheiten vor. Dies erschwert eine Bindung des Arzneistoffes erheblich. Eine Zulassung für Infektionen mit HIV-2 besitzt daher aktuell kein einziger NNRTI (Sluis-Cremer/Tachedijan, 2008).

Obwohl alle NNRTI denselben Wirkmechanismus besitzen, bilden sie keine chemisch homogene Gruppe. Nevirapin war der erste Vertreter dieser Gruppe, der eine Zulassung als Arzneimittel (Viramune®) in Deutschland erlangte. Chemisch gesehen, handelt es sich bei dem Arzneistoff um ein Dipyridodiazepinon, das der pharmazeutische Unternehmer Boehringer Ingelheim entwickelt hat (Hargrave et al., 1991). Die Substanz ist strukturell verwandt mit trizyklischen Antidepressiva und atypischen Neuroleptika wie Clozapin. Nevirapin ist seit 1997 in Deutschland erhältlich und ist ohne Altersbeschränkung zugelassen bei Infektionen mit HIV-1 in Kombination mit weiteren antiretroviral wirksamen Substanzen. Es stehen neben festen auch flüssige Arzneiformen für Kinder oder Personen, die keine Tabletten einnehmen können, zur Verfügung. Das Arzneimittel muss einmal täglich in Form einer Tablette bzw. Retardtablette oder zweimal täglich als Suspension eingenommen werden (Boehringer Ingelheim, 2016c; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

Auf Viramune® folgte 1998 das von Bristol-Myers Squibb vertriebene Sustiva®, das den NNRTI Efavirenz enantiomerenrein enthält, welches chemisch zur Substanzklasse der Benzoxazinone gehört. Die Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einmal täglich eingenommen und sind zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 zugelassen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von drei Monaten und mindestens 3,5kg Körpergewicht. Gemeinsam mit Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin ist Efavirenz auch in der fixen Kombination Atripla® seit Anfang 2008 in Deutschland erhältlich. Atripla® war die erste Therapievariante, die alle für eine Therapie der HIV-Erkrankung benötigten Wirkstoffe in einer einzelnen Tablette vereinte und nur einmal täglich eingenommen werden musste. Dies sollte die Therapietreue verbessern (Bristol-Myers Squibb, 2016c; Julg/Bogner, 2008; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017). Efavirenz geht weniger Wechselwirkungen mit den aromatischen Tyrosinresten nahe des aktiven Zentrums der Reversen Transkriptase ein als Nevirapin. Auf entsprechende Mutationen in der Peptidstruktur reagiert Efavirenz entsprechend weniger empfindlich als die erste Substanz seiner Wirkstoffklasse.

Das Molekül ist zudem insgesamt kleiner und kann daher leichter seine Zielstruktur erreichen und die Bindetasche formen (Ren/Stammers, 2008).

Der Arzneistoff Delavirdin besitzt in Deutschland, anders als in den USA, keine Zulassung als Arzneimittel. Als bislang einziger NNRTI gehört dieser Wirkstoff zur chemischen Klasse der Diheteroarylpiperazine. Das Molekül ist im Vergleich zu anderen eingesetzten Arzneistoffen seiner Klasse deutlich größer und geht zahlreiche Wechselwirkungen auf molekularer Ebene mit der Reversen Transkriptase ein. Delavirdin ist häufig noch wirksam, wenn Mutationen vorliegen, die zu einer Resistenz gegen NNRTI führen, weil dieses Molekül andere Zielstrukturen besitzt als beispielsweise Efavirenz oder Nevirapin. Durch seine Größe ragt Delavirdin in gebundener Form aus der NNRTI-Bindetasche heraus (Esnouf et al., 1997).

Neue Vertreter der NNRTI sind die beiden Arzneistoffe Etravirin und Rilpivirin, die chemisch zur Substanzklasse der Diarylpyrimidine gehören. Im Gegensatz zu älteren Substanzen sind die am Pyrimidin-Ring gebundenen Aromaten konformativ nicht starr, wodurch ein wenig Flexibilität bei der Bindung innerhalb der Bindetasche des Enzyms entsteht. Die Resistenzbarriere soll durch diese chemische Modifikation erhöht werden (Das et al., 2004). Beim direkten Vergleich der strukturell ähnlichen Substanzen Etravirin und Rilpivirin fällt auf, dass bei Etravirin insgesamt zwei Benzonitrile vorliegen, während Rilpivirin sowohl über ein einzelnes Benzonitril als auch über ein elongiertes Vinylnitril verfügt. Eine solche funktionelle Gruppe liegt aktuell in keinem anderen NNRTI vor. Diese bewirkt eine im Vergleich zu Etravirin bessere Wirksamkeit durch Wechselwirkungen mit einer tunnelartigen Struktur, die in der Seitentasche durch hydrophobe aromatische oder aliphatische Aminosäurereste gebildet wird (Das et al., 2008).

Etravirin (Intelence®) ist in Deutschland seit dem Jahr 2008 erhältlich, wird von der Firma Janssen Cilag vertrieben und ist für Infektionen mit HIV-1 bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren und Erwachsenen zugelassen, wenn es mit einem pharmakokinetisch verstärkten Protease–hemmstoff und weiteren Substanzen kombiniert wird. Das Arzneimittel besitzt seine Zulassung nur bei Anwendern, die antiretroviral vorbehandelt sind. Für die Anwendung bei therapienaiven Patienten hingegen liegt keine Zulassung vor. Das Arzneimittel muss zweimal täglich eingenommen werden (Janssen Cilag, 2016b; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

Rilpivirin (Edurant®) ist erst seit Anfang 2012 in Deutschland erhältlich und damit der jüngste Vertreter der NNRTI. Das Arzneimittel wird ebenfalls von Janssen-Cilag vertrieben. Außerdem stehen rilpivirinhaltige, fixe Kombinationen zur Verfügung, in denen der Wirkstoff zusammen mit zwei NRTI vorliegt, beispielsweise in Eviplera® (zusammen mit Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin) und Odefsey® (zusammen mit Tenofoviralafenamid und Emtricitabin). Rilpivirin ist zugelassen zur Anwendung bei therapienaiven oder auch vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab einem

Alter von zwölf Jahren in Kombination mit weiteren Arzneistoffen. Die Viruslast darf allerdings bei Therapiebeginn nicht oberhalb von 100.000 Kopien pro mL liegen, da Rilpivirin bei dieser Subgruppe nicht stark genug wirksam ist. Das Arzneimittel muss sowohl als Monosubstanz als auch in seiner fixen Kombination einmal täglich zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Bioverfügbarkeit wird durch gleichzeitige Gabe von Nahrung stark erhöht und durch gleichzeitigen Verzehr von Proteinen deutlich gemindert. Die Mahlzeit sollte deshalb arm an Proteinen sein. Da Rilpivirin vorrangig über Cytochrom P450 (CYP) 3A4 abgebaut wird, ergibt sich ein vergleichsweise hohes Risiko von Arzneimittelinteraktionen (Janssen-Cilag, 2016a; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

2.3.4 Integrasehemmstoffe

Ein durch die Reverse Transkriptase produzierter DNA-Doppelstrang, der die virale Erbinformation enthält, kann im nächsten Schritt der Virusreplikation in das Genmaterial der Wirtszelle eingefügt werden. DNA-Doppelstränge können die Hülle des Kernes jedoch nicht in freiem Zustand überwinden. Ein virales Enzym, die Integrase, prozessiert daher den durch die Reverse Transkriptase entstandenen Komplex und modifiziert das virale Erbgut biochemisch. Das Produkt dieses Prozesses ist ein Präintegrationskomplex, der in einem zweiten Schritt an die virale Integrase gebunden und anschließend aktiv ins Innere des Zellkerns transportiert wird. Da das Konstrukt aus Integrase und gebundenem Präintegrationskomplex zu groß für eine Aufnahme durch eine Kernpore ist, kann kein passiver Transport in den Zellkern erfolgen. Ein aktiver Transportmechanismus ist daher zwar notwendig, die genauen Prozesse sind jedoch noch nicht endgültig aufgeklärt. Innerhalb des Zellkernes vermittelt und katalysiert die virale Integrase den Einbau des viralen Erbguts in die menschliche DNA durch Spaltung der genomischen DNA und durch Transferieren des viralen DNA-Stranges. Die Position, an der dieser Strang eingefügt wird, ist dabei nicht vollkommen willkürlich. Bestimmte Abschnitte werden von der Integrase bevorzugt. Zelluläre Enzyme füllen in einem letzten Schritt einzelsträngige DNA-Bereiche wieder auf und beenden den gesamten Integrationsprozess (Koh et al., 2012; Craigie, 2012). Da die Integrase eines der Schlüsselenzyme für die Virusreplikation von HIV ist, reagiert dieses Protein auf Veränderungen durch Mutationen und daraus folgender Abweichung in der Aminosäuresequenz empfindlich. Für die Funktion des Enzymes sind zwei Aspartatreste am aktiven Zentrum sowie Glutamat an einer weiteren Stelle obligatorisch. Wird eine dieser drei Aminosäuren in Folge einer Mutation durch eine andere ersetzt, verliert das gesamte Enzym seine katalytische Funktion (Nair, 2002). Für seine enzymatische Funktion nutzt die virale Integrase Kationen als Co-Faktor. Ohne Magnesiumionen (sowie in geringerem Maße Manganionen) verbleibt das Enzym funktionslos. Die zweifach positiv geladenen Kationen haben einen stabilisierenden Effekt auf Wasserstoffbrücken innerhalb des Makromoleküls. Ohne den entsprechenden Co-Faktor ist keine Bindung des Präintegrationskomplexes möglich (Miri et al., 2013).

Da es kein funktionelles Äquivalent zur viralen Integrase innerhalb des menschlichen Körpers zu geben scheint, bietet dieses Schlüsselenzym ein optimales Ziel für eine Pharmakotherapie. Arzneistoffe, die die Funktion der Integrase hemmen, werden als Integrase-Inhibitoren bezeichnet (Nair, 2002).

Aktuell erhältliche Integrasehemmstoffe stellen eine vergleichsweise neue Art von Therapie zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 dar. Die Arzneistoffe hemmen einen der letzten katalytischen Schritte, den so genannten Strangtransfer. Gegen HIV-2 sind die Strangtransferinhibitoren unwirksam.

In Deutschland erlangte mit Raltegravir (Isentress®) der erste Integrasehemmstoff seine Zulassung Anfang 2008. Im Handel erhältlich sind neben Filmtabletten auch Kautabletten sowie ein Granulat zur Herstellung einer Suspension. In flüssiger Form darf Raltegravir bereits Säuglingen ab einem Alter von vier Wochen und einem Körpergewicht von mindestens drei Kilogramm verabreicht werden. Auf Grund seiner vergleichsweise kurzen Halbwertszeit ist das Arzneimittel unabhängig von seiner Darreichungsform zweimal täglich einzunehmen. Der Vertrieb erfolgt durch den pharmazeutischen Unternehmer MSD. Raltegravir ist nur als Monopräparat erhältlich. Aktuell existieren keine Kombinationspräparate, die diesen Wirkstoff enthalten (Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

Raltegravir besitzt eine koplanare Diketocarbonsäure-Partialstruktur. Insbesondere in deprotonierter Form vermag es koordinative Bindungen mit Metallkationen, unter anderem zweiwertigen Magnesiumionen, einzugehen. Werden die Kationen innerhalb des aktiven Zentrums der viralen Integrase durch Raltegravir chelatisiert, stehen diese nicht mehr zur intramolekularen Stabilisierung der Wasserstoffbrückenbindungen zur Verfügung und das Enzym verliert seine Funktion. Darüber hinaus enthält Raltegravir einen hydrophoben, monofluorierten Benzylrest, der mit einem hydrophoben Teil des Makromoleküls interagiert (Serrao et al., 2009).

Auch der Integrasehemmstoff Elvitegravir, der anstelle einer Diketocarbonsäure-Partialstruktur über eine koplanare Monoketosäurefunktion verfügt und ausgehend von einem Antibiotikum aus der Klasse der Chinolone entwickelt worden ist, vermag durch diese Teilstruktur zweiwertige Kationen zu chelatisieren. Als hydrophoben Bestandteil enthält Elvitegravir einen Benzylrest, der sowohl fluoriert als auch chloriert vorliegt. Das Einbringen der beiden Substituenten geht mit einer Erhöhung der antiviralen Aktivität einher (Sato et al., 2006). Im Gegensatz zu Raltegravir wird Elvitegravir zu einem großen Teil durch CYP3A4 metabolisiert. Um die Eliminationshalbwertszeit zu steigern und eine einmal tägliche Gabe des Arzneimittels zu ermöglichen, muss ein Hemmstoff dieses körpereigenen Enzyms gemeinsam mit dem Integrase-Inhibitor verabreicht werden. Ausgehend von der Leitstruktur Ritonavir, das die erforderlichen biochemischen Eigenschaften, jedoch nicht die pharmazeutisch-technologischen Erwartungen hinsichtlich der Verarbeitung des pharma-

zeutischen Unternehmers, Gilead Sciences, erfüllt, wurde die Substanz Cobicistat entwickelt, die beispielsweise eine Co-Formulierung mit Elvitegravir erlaubt und einen potenten CYP3A4-Hemmstoff darstellt (Xu et al., 2010).

Elvitegravir ist in Deutschland in fixer Kombination mit weiteren, antiviral wirksamen Arzneistoffen erhältlich (Stribild®, Mitte 2013 und Genvoya®, Ende 2015) und besitzt darüber hinaus auch als Monopräparat eine Zulassung (Vitekta®), wird jedoch in Deutschland nicht in dieser Form vertrieben. Bei beiden in Deutschland erhältlichen Arzneimitteln handelt es sich um Filmtabletten, die neben Elvitegravir außerdem Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovir (als Tenofovirdisoproxil oder Tenofoviralafenamid) enthalten und einmal täglich eingenommen werden müssen. Stribild® ist im Gegensatz zu Genvoya®, das bereits für Jugendliche ab einem Alter von zwölf Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35kg Körpergewicht zugelassen ist, nur für volljährige Personen zugelassen (Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

Anfang 2014 wurde schließlich mit Dolutegravir (Tivicay®, sowie in fixer Kombination mit Abacavir und Lamivudin als Triumeq®, Ende 2014) der dritte Integrase-Inhibitor in Deutschland eingeführt. Die Filmtabletten müssen in fixer Kombination einmal täglich, als Monosubstanz in Kombination mit weiteren Arzneimitteln einmal oder zweimal täglich eingenommen werden. Tivicay® ist ab einem Alter von sechs Jahren und mindestens 15kg Körpergewicht, Triumeq® ab einem Alter von zwölf Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40kg zugelassen (Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

Dolutegravir nutzt denselben Wirkmechanismus wie Raltegravir und Elvitegravir und chelatisiert die Kationen im aktiven Zentrum der Zielstruktur. Der in Dolutegravir enthaltene Aromat liegt zweifach fluoriert vor. Ziel des pharmazeutischen Unternehmers, ViiV Healthcare, war nicht nur, einen potenteren Arzneistoff als Raltegravir und Elvitegravir zu entwickeln. Im Fokus stand ebenfalls die Entwicklung eines Integrasehemmstoffes, der auch noch dann wirksam ist, wenn eine Resistenz gegen diese Wirkstoffe vorliegt (Bailly/Cotelle, 2015). Kreuzresistenzen zwischen Raltegravir und Elvitegravir sind auf Grund von Mutationen im viralen Erbgut häufig. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Dolutegravir häufig noch wirksam ist, wenn entsprechende Mutationen vorliegen und es zu einem Therapieversagen unter einem der anderen Integrasehemmstoffe gekommen war (Fourati et al., 2015; Garrido et al., 2012).

2.3.5 HIV-Proteasehemmstoffe

Sobald das Erbgut des HI-Virus erfolgreich in das Genmaterial der Wirtszelle integriert worden ist, kann diese Zelle Virusmaterial produzieren. Dies beinhaltet sowohl virale RNA als auch virale Proteinstrukturen. Die Proteine werden nicht einzeln, sondern als Polyprotein erzeugt, das auch die

Enzyme Reverse Transkriptase, Integrase und HIV-Protease beinhaltet. Die viralen Bestandteile wandern im Verlauf des Replikationszyklusses an spezielle Areale der Zellmembran. Dort finden die zur Bildung eines kompletten Virions notwendigen Bestandteile zusammen und verlassen die Wirtszelle durch Knospung. Durch diesen Vorgang erhält das Virion eine Hülle, die sowohl humane als auch virale Bestandteile enthält. Das Gag-Polyprotein ordnet sich dabei so an, dass die Gag-Moleküle radial ausgerichtet sind. Das charakteristische Viruskapsid ist in diesem Zustand noch nicht ausgebildet (Sundquist/Kräusslich, 2012).

Damit das Virus zwecks weiterer Vermehrung eine neue Zelle befallen kann, muss dieses im extrazellulären Raum reifen. Das Virion ist ohne den Reifeprozess, der unmittelbar nach der Freisetzung aus der Zelle erfolgt, zunächst nicht dazu in der Lage. Essentiell für diesen Prozess ist die HIV-Protease, ein zur limitierten Proteolyse fähiges Enzym, das sich aus zwei gleichen Teilen zu je 99 Aminosäuren zusammensetzt und ein Homodimer darstellt. Das gesamte Enzym besitzt dennoch nur ein einzelnes aktives Zentrum, an dem beide Untereinheiten durch Beisteuerung eines Aspartatrests beteiligt sind. Die Protease spaltet sich selbst autokatalytisch aus dem Pol-Polypeptid heraus und danach das im Virion vorliegende Gag-Pol-Polypeptid an bestimmten Stellen, wodurch reife, funktionsfähige Proteine entstehen (Frankel/Young, 1998; Lv et al., 2015). Gespalten werden peptidische Bindungen zwischen den Aminosäuren Phenylalanin und Prolin. In ihrem katalytischen Zentrum befinden sich zwei Aspartatreste, die die Auflösung der amidartigen Bindung ermöglichen. Das Enzym wird daher auch systematisch den Aspartat-Proteasen zugezählt (Steinhilber et al., 2010). Wie für Aspartatproteasen üblich, besitzt auch die HIV-Protease eine Aspartat-Threonin-Glycin-Struktur, die nicht nur proteolytisch aktiv ist, sondern auch zur Stabilisierung des gesamten Enzymes dient und für die Dimerisierung der Untereinheiten essentiell ist. Diese Tripeptidfunktion formt eine charakteristische Struktur, die auch als *fireman's grip* bezeichnet wird. Insbesondere die beiden Threoninreste interagieren miteinander, beispielsweise durch Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen. Findet in Folge von Mutation ein Austausch von Threonin gegen Serin statt, können diese Bindungen weiterhin ausgebildet und das aktive Zentrum stabilisiert werden. Die Stabilität des Komplexes ist in diesem Fall jedoch nicht ganz so stark ausgeprägt und diese Enzyme sind weniger stark aktiv. In vielen anderen Fällen, beispielsweise durch Ersatz gegen Alanin, kann kein Dimer mehr aufgebaut werden (Strisovsky et al., 2010). Darüber hinaus befinden sich oberhalb des aktiven Zentrums stark glycinhaltige Bereiche, die sich bei Bindung eines Substrates bewegen und die insbesondere hydrophobe Wechselwirkungen miteinander eingehen. Diese auch als *hairpin* bezeichnete Struktur besitzt in etwa die Funktion eines Tores für die Substrate. Bei gebundenem Liganden schließt sich das Tor und falls kein Substrat gebunden ist, wird das aktive Zentrum nicht verdeckt. Insbesondere für die Arzneistoffentwicklung ist diese Struktur von Bedeutung, da im optimalen Fall Wechselwirkungen zwischen *hairpin* und Pharmakon ausgebildet werden. Außerdem ist das *hairpin* Ziel bei der Suche nach neuen antiviral wirksamen Substanzen, da, sofern die Struktur fixiert wird, das Enzym in seiner Funktion stark behindert

wird. Als eines der Schlüsselenzyme zur Replikation des Virus stellt die HIV-Protease generell ein optimales Ziel für die Entwicklung antiretroviral wirksamer Arzneistoffe dar (Chauhan et al., 2015).

Mit Ausnahme der Substanz Tipranavir stellen sämtliche HIV-Proteasehemmstoffe Peptidomimetika dar. Sie ähneln chemisch dem Substrat des Enzymes und somit einem bestimmten Abschnitt aus dem Viruspolypeptid. Im Gegensatz zum natürlichen Substrat des Enzymes besitzen die Wirkstoffe jedoch keine hydrolysierbare Peptidbindung an der Stelle, an der normalerweise eine Spaltung katalysiert wird. Amidpartialstrukturen kommen hingegen in vielen Wirkstoffen vor, da diese in großer Zahl auch im viralen Polypeptid existieren. Als Ersatz für die natürliche Spaltstelle besitzen die Proteasehemmstoffe jedoch nur eine Hydroxylgruppe, die die HIV-Protease nicht enzymatisch verarbeiten kann. Die ersatzweise eingebaute Hydroxyethylenpartialstruktur vermag den Zwischenzustand, der bei der Spaltung des Substrates auftritt, zu imitieren. Sie bildet Wasserstoffbrückenbindungen mit den Aspartatresten des aktiven Zentrums aus und entzieht diesem die Fähigkeit zur Interaktion mit seinem natürlichen Substrat. Das Enzym wird somit in seiner Funktion eingeschränkt und das Virus kann nicht reifen und neue Zellen infizieren. In den einzelnen Wirkstoffen sind in der Nähe der peptidomimetischen Teilstruktur häufig Benzylreste sowie verschiedene stickstoffhaltige Strukturen, die zumeist in Heterozyklen eingebaut sind, anzutreffen. Diese Strukturen ähneln dem natürlichen Substrat des Enzymes und kommen auch in Form der beiden zuvor erwähnten Aminosäuren Prolin und Phenylalanin vor. Resistenzen gegenüber Proteasehemmstoffen werden durch Austausch einzelner Aminosäuren vermittelt. Diese betreffen häufig nur einzelne Wirkstoffe, in einigen Fällen aber auch die gesamte Substanzklasse. Sämtliche Proteasehemmstoffe werden vorrangig biliär und erst nachrangig renal ausgeschieden. Die peroralen Bioverfügbarkeiten sind im Allgemeinen hoch und liegen meist zwischen 60 und 80 Prozent, mit Ausnahme von Saquinavir. Außer den heute als Hemmstoff kaum noch genutzten Substanzen Ritonavir und Indinavir liegen die Eliminationshalbwertszeiten bei einigen Stunden, sodass die entsprechenden Arzneimittel zweimal täglich oder in einigen Fällen sogar nur einmal täglich eingenommen werden müssen (Steinhilber et al., 2010). Ohne Ausnahme werden alle Protease–hemmstoffe in hohem Maße von CYP3A4 metabolisiert und unterliegen unterschiedlich stark einem First-Pass-Effekt. Zur Steigerung der peroralen Bioverfügbarkeit ist daher die zusätzliche Gabe eines CYP3A4-Inhibitors wie Ritonavir oder auch des seit kurzer Zeit verfügbaren Cobicistats unerlässlich. Ritonavir stellt dabei selbst einen Proteasehemmstoff dar. Durch die Hemmung der CYP-Enzyme ergeben sich vielfältige Wechselwirkungen mit anderen Arznei- sowie auch einigen Lebensmitteln (Lv et al., 2015; Steinhilber et al., 2010).

Im Gegensatz zu den heute meist verwendeten Peptidomimetika wiesen die zuvor untersuchten peptidischen Wirkstoffe eine niedrige perorale Bioverfügbarkeit auf und wurden schnell biliär ausgeschieden. Als nichtpeptidische Leitsubstanz konnte in einem Screening-Programm schließlich

das Phenprocoumon bzw. das 4-Hydroxycumarin identifiziert werden, die beide eine gewisse Hemmwirkung auf die HIV-Protease zeigen (Thaisrivongs et al., 1996). In einigen Wirkstoffen wie zum Beispiel Tipranavir ist die Leitsubstanz noch klar erkennbar, auch wenn sie chemisch modifiziert worden ist. Von den vielen HIV-Proteaseinhibitoren, die grundsätzlich zur Therapie einer HIV-Infektion geeignet sind, stehen aktuell in Deutschland nicht mehr alle zur Verfügung. Aktuell sind acht verschiedene Substanzen erhältlich (Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017):

Indinavir ist die älteste Substanz der Proteasehemmstoffe, die heute noch in Form von Hartkapseln in Deutschland vertrieben wird. Der pharmazeutische Unternehmer MSD vertreibt den Wirkstoff unter dem Namen Crixivan®. In Kombination mit Arzneistoffen aus der Klasse der NRTI ist das Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei Erwachsenen indiziert. Das Arzneimittel muss möglichst exakt alle acht Stunden, entsprechend dreimal täglich, ohne Ritonavir eingenommen werden. In Kombination mit Ritonavir ist eine zweimal tägliche Gabe unter Anpassung der Dosis möglich. Der Wirkstoff unterliegt einem sehr stark ausgeprägtem First-Pass-Effekt und ist auch gegen HIV-2 gut wirksam (Lv et al., 2015; MSD, 2016; Steinhilber et al., 2010; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

Invirase® enthält als wirksamen Bestandteil Saquinavir. Das Präparat wird seit 2005 in seiner aktuellen Darreichungsform in Europa von Roche vertrieben. Zwei der Filmtabletten müssen zweimal täglich zusammen mit Ritonavir eingenommen werden. Invirase® ist nur zur Behandlung von Erwachsenen in Kombination mit Ritonavir plus weiteren Arzneimitteln zugelassen bei Infektionen mit HIV-1. Bedingt durch eine sehr schlechte Resorption des Wirkstoffs, liegt die Bioverfügbarkeit nur bei rund vier Prozent (Roche, 2016; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017). Invirase® war bei seiner Markteinführung zunächst als Kapsel erhältlich und die einzunehmende Dosis lag bei zweimal fünf Kapseln pro Tag, jeweils zuzüglich Ritonavir. Durch die Überarbeitung der Formulierung konnte die Anzahl einzunehmender Arzneimittel deutlich gesenkt werden. Eine Zulassung in den USA hatte der Wirkstoff bereits 1995 erhalten (DAZ, 2005).

Mit Lopinavir (Kaletra®) wurde im Jahre 2001 der erste Proteasehemmstoff von der Firma Abbvie eingeführt, der zusammen mit Ritonavir innerhalb einer Tablette eingenommen werden kann. Zusätzlich zu den Filmtabletten existiert außerdem ein Saft, der ebenfalls beide Wirkstoffe enthält. Der Wirkstoff ist grundsätzlich bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von zwei Jahren in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 zugelassen. Die Dosis muss dem Körpergewicht entsprechend angepasst werden. Das Arzneimittel ist zweimal täglich und in besonderen Fällen einmal täglich einzunehmen. Falls Filmtabletten eingenommen werden, so müssen zwei Tabletten pro Gabe eingenommen werden (Abbvie, 2017b; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017) Strukturell ist Lopinavir in der Kernregion aufgebaut wie Ritonavir, besitzt jedoch abweichende daran angeknüpfte, funktionelle Gruppen. Die Harnstoffpartialstruktur

in Lopinavir ist in eine cyclische Struktur eingebunden worden und die schwefelhaltigen Heterozyklen wurden entfernt. Das gesamte Molekül ist etwas kleiner und setzt dadurch die Kontaktfläche mit einer sehr variablen Region innerhalb der Protease herab (Lv et al., 2015).

Bristol-Myers Squibb führte 2004 mit Atazanavir (Reyataz®) einen weiteren Proteasehemmstoff in Deutschland ein. Das Arzneimittel ist als Hartkapsel und als Pulver zum Einnehmen erhältlich. Atazanavir war der erste Proteasehemmstoff, der nur einmal täglich in Kombination mit weiteren Arzneimitteln eingenommen werden musste, zusammen mit einer vergleichsweise niedrigen Dosis Ritonavir. Der Wirkstoff darf bereits bei Kindern ab einem Alter von drei Monaten und mindestens fünf Kilogramm Körpergewicht angewendet werden. Die Kapseln eignen sich nur zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab sechs Jahren sowie mindestens 15kg Körpergewicht. Patienten, die eine leichte oder mäßige Leberfunktionsstörung aufweisen, können unter Anpassung der Dosis auf die Gabe von Ritonavir verzichten und Atazanavir ohne pharmakokinetischen Verstärker nutzen (Bristol-Myers Squibb, 2016a; Bristol-Myers Squibb, 2016b; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

Im selben Jahr wie Reyataz®, 2004, wurde auch Telzir® in Deutschland eingeführt. Der Vertrieb erfolgt durch ViiV Healthcare. Telzir® enthält Fosamprenavir als aktive Substanz. Das Molekül ist ein Prodrug und wird zur seiner Wirkform Amprenavir metabolisiert. Amprenavirhaltige Arzneimittel sind in Deutschland, anders als im Ausland, nicht erhältlich. Durch den Aktivierungsschritt besitzt Fosamprenavir im Vergleich zu seiner Wirkform eine längere Eliminationshalbwertszeit und muss weniger häufig eingenommen werden. Telzir® steht in Form von Filmtabletten und einer Lösung zum Einnehmen zur Verfügung. Das Präparat muss zusammen mit Ritonavir zweimal täglich eingenommen werden. Die Zulassung beschränkt sich auf die Kombinationsbehandlung von HIV-1 bei Erwachsenen sowie Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von sechs Jahren. Amprenavir bzw. Fosamprenavir weist im Vergleich zu anderen Substanzen relativ wenige Chiralitätszentren auf, was den Aufwand und die Kosten für die Synthese des Wirkstoffes herabsetzt (Lv et al., 2015; ViiV Healthcare, 2016c; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

Der Wirkstoff Tipranavir nimmt eine Sonderstellung innerhalb der Gruppe der Proteasehemmstoffe ein, da dieser sich strukturell von Cumarin bzw. Phenprocoumon ableitet und kein Peptidomimetikum darstellt. Die Substanz stellt kein Hydroxyethylenderivat dar, sondern ein 4-Hydroxy-5,6-dihydropropanderivat. Das Resistenzprofil unterscheidet sich daher erheblich von dem der übrigen Substanzen seiner Klasse. Das Molekül interagiert sowohl mit den Aspartatresten des aktiven Zentrums, bildet jedoch auch Wasserstoffbrückenbindungen mit einem anderen Aspartatrest sowie zwei Isoleucinresten aus. Mutationen an diesen Stellen führen nur selten zu einer Resistenz gegen Tipranavir, da die Wechselwirkungen vorrangig mit dem Peptidrückgrat eingegangen werden und nicht mit den Seitenketten dieser Aminosäuren (Steinhilber et al., 2010). Tipranavir wird in Form von Weichkapseln von Boehringer Ingelheim seit Ende 2005 unter dem

Namen Aptivus® vertrieben und ist zugelassen zur Kombinationsbehandlung von Infektionen mit HIV-1 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren. Außerdem existiert eine flüssige Zubereitung, die für Kinder ab einem Alter von zwei bis zwölf Jahren zugelassen ist. Tipranavir besitzt generell keine Zulassung für die Anwendung bei therapienaiven Patienten, sondern nur für mehrfach vorbehandelte Patienten, die gegen mehrere Proteasehemmstoffe resistent sind und für die es keine anderen therapeutischen Optionen mehr gibt. Grund für eine eher nachrangige Empfehlung für eine Behandlung mit Tipranavir sind schwere Nebenwirkungen, die in direktem Zusammenhang mit diesem Proteasehemmstoff stehen. Bedingt durch die strukturelle Ähnlichkeit zu Phenprocoumon, werden intracranielle Blutungen, Leberversagen und damit assoziierte Tode in Verbindung mit Aptivus® gebracht. Das Arzneimittel muss zweimal täglich zusammen mit Ritonavir eingenommen werden (Boehringer Ingelheim, 2016a; Boehringer Ingelheim, 2016b; Chan-Tack et al., 2008; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

Mit Prezista® führte Janssen-Cilag im Jahre 2007 einen weiteren Proteasehemmstoff, Darunavir, in Deutschland ein. Strukturell ist die Substanz sehr eng verwandt mit Amprenavir und unterscheidet sich von diesem nur durch eine einzelne funktionelle Gruppe (anstelle von Tetrahydrofuran wurde eine Bis-Tetrahydrofurangruppe eingebaut). Darunavir kann durch die Änderung stärker mit einem Aspartatrest der Protease interagieren. Auch gegen die Protease von HIV-2 ist Darunavir wirksam. Darunavir muss zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir oder Cobicistat nur einmal täglich eingenommen werden. Ist Efavirenz Teil der Kombinationstherapie, so muss Darunavir allerdings zweimal täglich in abweichender Dosis appliziert werden. Das Arzneimittel ist zugelassen zur Behandlung von HIV-1 in Kombination mit weiteren Arzneimitteln bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von drei Jahren und mindestens 15kg Körpergewicht. Es stehen sowohl Filmtabletten als auch eine Suspension zum Einnehmen zur Verfügung. Da die zu applizierende Menge vom Körpergewicht des Patienten abhängt, stehen Filmtabletten mit voneinander abweichendem Wirkstoffgehalt zur Verfügung. Die Patienten dürfen sowohl therapienaiv als auch antiretroviral mehrfach vorbehandelt sein. Mutationen, die zur Resistenz gegenüber Darunavir führen, sollten möglichst nicht vorliegen. Darunavir ist bei vorbehandelten Patienten besser wirksam, wenn die Viruslast bei weniger als 100.000 Kopien pro mL liegt (Lv et al., 2015; Janssen-Cilag, 2016c; Janssen-Cilag, 2016d; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017). Darunavir besitzt eine so hohe Affinität zur Protease, dass der Wirkstoff teilweise auch noch gegen eigentlich resistente Virenstämme wirksam ist (Steinhilber et al., 2010).

Aktuell nicht mehr erhältlich ist Nelfinavir (Viracept®), das in Europa keine Zulassung mehr besitzt. Das Arzneimittel war 1998 in Europa zugelassen worden. Ritonavir (Norvir®) ist zwar in Deutschland weiterhin erhältlich, wird jedoch hauptsächlich in subtherapeutischen Dosen als pharmakokinetischer Verstärker genutzt und nicht mehr in seiner Funktion als Proteasehemmstoff.

Das Präparat hatte 1996 erstmals eine Zulassung erhalten und kann auch weiterhin in höherer Dosis als Proteasehemmstoff eingesetzt werden (Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

Der Wirkstoff Ritonavir wird in Abschnitt 2.3.6 dieser Arbeit näher charakterisiert.

2.3.6 Pharmakokinetische Verstärker (Pharmakoenhancer)

Im menschlichen Körper existieren mehr als 50 unterschiedliche Isoformen von CYP-Enzymen. Diese Enzyme sind für den Abbau zahlreicher Xenobiotika verantwortlich. Insbesondere CYP3A4 metabolisiert etliche Arzneistoffe und falls ein Wirkstoff Substrat dieses Enzymes ist, kann das Erreichen ausreichender Plasmaspiegel in der Praxis schwierig sein. Es kann somit notwendig sein, CYP3A4 durch einen Inhibitor gezielt in seiner Funktion zu behindern, um die perorale Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln zu steigern und die Plasmahalbwertszeit zu verlängern. Dies ermöglicht die Gabe geringerer Dosen sowie einen größeren Abstand zwischen den Arzneimittelgaben. Im Bereich der HIV-Therapeutika betrifft dies sämtliche HIV-Proteasehemmstoffe sowie auch den Integrasehemmstoff Elvitegravir (Sevrioukova/Poulos, 2014; Gilead Sciences, 2017g).

Der HIV-Proteasehemmstoff Ritonavir zeigt neben einer inhibierenden Aktivität auf die HIV-Protease als einzige Substanz seiner Wirkstoffklasse auch eine ausgeprägte Hemmwirkung auf CYP3A4. Andere Stoffe wie bsp. Indinavir hemmen CYP3A4 jedoch ebenfalls, wenn auch nicht so stark wie Ritonavir (Steinhilber et al., 2010). Ritonavir wird selbst von CYP-Enzymen, insbesondere von CYP2D6, abgebaut. Da die Substanz dieses Isoenzym genau wie CYP3A4 zwar inhibiert, gleichzeitig aber auch seine Bildung induziert, ergeben sich sehr viele Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen. Zahlreiche antiretroviral wirksame Substanzen werden von CYP-Enzymen metabolisiert oder induzieren diese. Beispielsweise kann durch die Gabe von Efavirenz die Induktion von CYP3A4 so stark sein, dass der Plasmaspiegel eines Proteasehemmstoffs in den subtherapeutischen Bereich absinkt. Dies kann nachweislich zur Resistenzbildung führen (Gerber, 2000). Weiterhin inhibiert Ritonavir P-gp, ein membranständiges Glycoprotein, das aktiv unter Verbrauch von Adenosintriphosphat Xenobiotika aus Zellen heraustransportiert. Durch Wechselwirkungen zwischen Ritonavir und dem körpereigenen P-gp entsteht eine weitere Quelle für Arzneimittelinteraktionen. Grundsätzlich ergeben sich verstärkt toxische Wirkeffekte, wenn zusätzlich zu Ritonavir Arzneistoffe appliziert werden, die Substrate von CYP3A4, CYP2D6 oder P-gp darstellen. Induziert werden außerdem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 sowie die Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT). Die Liste von Arzneistoffen, die unter Gabe von Ritonavir in ihrer Dosis angepasst werden muss, ist entsprechend lang. Beispielsweise konnte ermittelt werden, dass die Ausscheidung von Coffein (Substrat von CYP1A2) nach zweiwöchiger Einnahme von zweimal 100mg Ritonavir pro Tag rund 43 Prozent schneller erfolgte. Um den gleichen Betrag erhöhte sich auch die Elemination von Theophyllin, wenn auch nur bei höherer Dosis

des Inhibitors. Für das Neuroleptikum Olanzapin ist eine Steigerung von mehr als 50 Prozent beobachtet worden. Weitere, kritische Co-Medikationen ergeben sich durch zahlreiche psychiatrisch eingesetzte Wirkstoffe wie Haloperidol, Amitriptylin und Clozapin sowie Warfarin (Substrate von CYP1A2), viele nicht-steroidale Antirheumatika (häufig Substrate von CYP2C9), viele Protonenpumpeninhibitoren (Substrate von CYP2C19) und eine Reihe anderer Arzneistoffe, die Substrate der UGT darstellen wie die Benzodiazepine Lorazepam und Oxazepam. Auch die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva (Substrat von UGT) ist nicht mehr gegeben, da die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol um mehr als 40 Prozent gesenkt werden. Darüber hinaus sind die Antiepileptika Lamotrigin und Valproinsäure und das Schilddrüsenhormon Levothyroxin betroffen, sodass bei Verschreibung von Ritonavir eine Kontrolle der Blutspiegel anderer Arzneistoffe sinnvoll ist (Foisy et al., 2008). Durch den Verzehr bestimmter Nahrungsmittel wie beispielsweise von Grapefruitsaft (inhibiert CYP3A4) oder durch andere Arzneimittel wie dem Johanniskraut (induziert CYP3A4) ergeben sich weitere, mögliche Wechselwirkungen mit den HIV-Proteasehemmstoffen (Kiani/Imam, 2007; Markowitz et al., 2003).

Als pharmakokinetische Verstärker sind aktuell zwei Substanzen erhältlich (Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017):

Norvir® wird seit 1996 von Abbvie vertrieben und ist zugelassen zur Behandlung von HIV-1 in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von zwei Jahren. Das Arzneimittel wird meist als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) anderer Wirkstoffe eingesetzt und muss in Abhängigkeit der zu verstärkenden Substanz einmal oder zweimal täglich eingenommen werden. Alternativ kann Ritonavir auch in therapeutischen Dosen als Proteasehemmstoff eingesetzt werden. Bei Erwachsenen muss dann eine zweimal tägliche Gabe von jeweils sechs Filmtabletten erfolgen, bei Kindern in Abhängigkeit der Körperoberfläche entsprechend weniger. Es stehen sowohl Filmtabletten als auch ein Pulver zur Herstellung einer Suspension zur Verfügung (Abbvie, 2017c; Lauer-Taxe, Stand: Juli 2017).

Das erst im Jahre 2014 in Deutschland von Gilead Sciences eingeführte Cobicistat (Tybost®) besitzt im Vergleich zu Ritonavir keine nennenswerte Aktivität gegenüber der HIV-Protease mehr. Cobicistat enthält im Gegensatz zu Ritonavir eine Ethylen- anstelle der Hydroxyethylen–partialstruktur, die nicht mit dem aktiven Zentrum der Protease interagieren kann. Durch diese Modifikation ist auch der Verlust der Wirksamkeit in Bezug auf die Protease zu erklären. Die Isopropylseitenkette ist zudem durch eine 4-Morpholinoethylenseitenkette ersetzt worden. Diese zweite Modifikation ist vermutlich eher für die Pharmakokinetik sowie physikalische Parameter wie die Wasserlöslichkeit bedeutend. Im Vergleich zu Ritonavir ist Cobicistat besser wasserlöslich und somit leichter industriell zu verarbeiten. Cobicistat ist nur in Kombination mit den Protease-

hemmstoffen Darunavir und Atazanavir bzw. in fixer Kombination auch mit dem Integrasehemm–stoff Elvitegravir zugelassen (Gilead Sciences, 2016d; Xu et al., 2010).

2.4 Die HAART als modernes Therapiekonzept zur Behandlung von HIV-Erkrankungen

Dank moderner Arzneimittel ist es möglich, die Progredienz der HIV-Erkrankung zu verlangsamen und die Ausbildung des Endstadiums der HIV-Erkrankung, AIDS, hinauszuzögern, in vielen Fällen sogar vollständig zu unterbinden. Ziele antiretroviraler Therapien sind der Erhalt des Immunsystems durch Senkung der Viruslast einerseits und Erhöhung von Immunzellen andererseits, insbesondere von CD4-Zellen. Durch ein rechnerisches Modell ermittelten Walensky et al., dass allein in den USA bis zum Jahre 2003 rund drei Millionen Patientenjahre durch die Behandlung der Infektion mittels Chemotherapeutika gerettet werden konnten. Darüber hinaus konnten die Autoren zeigen, dass die Einführung einer wirkungsvollen Therapie, die 1989 noch aus einer Prophylaxe opportunistischer Infektionen bestanden hatte und erst im Laufe der Jahre zur direkten antiretroviralen Therapie ausgebaut worden ist, zu einer deutlichen Steigerung der Lebenserwartung führt und das Vollbild AIDS sich seltener zeigt. Die Autoren untersuchten den Zeitraum von 1989 bis 2003. Nach Angaben der Autoren führte eine Behandlung der Erkrankung im Jahr 1989 nur zu einer Lebensverlängerung um rund drei Monate im Vergleich zu einer Verlängerung um mehr als 13 Jahre bei Behandlungsbeginn im Jahr 2003 (Walensky et al., 2006). Menschen, die sich heute mit HIV infizieren, haben zudem eine geringere Wahrscheinlichkeit das Vollbild AIDS zu entwickeln und allein zwischen den Jahren 1996 und 2010 hat sich die Lebenserwartung neuinfizierter Patienten um neun bzw. um zehn Jahre erhöht (Trickey et al., 2017).

Die HAART wurde aus mehreren Studienergebnissen aus den 1990er-Jahren entwickelt und hat sich inzwischen etabliert. Zu nennen ist die CONCORDE-Studie, an der sich zwischen 1988 und 1991 1.749 mit HIV infizierte Probanden ab einem Alter von 13 Jahren beteiligten. Die therapienaiven Teilnehmer erhielten entweder eine Monotherapie aus viermal täglich einzunehmenden Azidothymidin oder aber ein Placebo, wenn sie der Kontrollgruppe angehörten. Zeigten sich bei Angehörigen der Kontrollgruppe das Krankheitsvollbild AIDS, so erhielten auch diese eine antiretrovirale Therapie. Über einen Zeitraum von drei Jahren ergaben sich keine signifikanten Vorteile zugunsten einer Therapie in Bezug auf die Mortalität oder die Ausbildung von AIDS. Lediglich die Anzahl an Immunzellen war bei sofortiger Behandlung erhöht. Die Studie zeigt somit, dass ein Therapieregime, das nur aus einer einzelnen Substanz besteht, nicht zur Behandlung von HIV-Infektionen geeignet ist (Seligmann et al., 1994). In der DELTA-Studie wurde, ausgehend von den Ergebnissen von CONCORDE, getestet, ob die Kombination von Azidothymidin mit Didanosin oder Zalcitabin sich gegenüber einer Monotherapie als überlegen erweist. Jede der drei Gruppen

bestand aus mehr als 1.000 therapienaiven oder nur mit niedrig dosiertem Azidothymidin vorbehandelten Probanden ab einem Alter von 15 Jahren. Die Vorbehandlung wurde bei der Auswertung der Studie berücksichtigt. 22 Prozent der Studienteilnehmer verstarben innerhalb einer Beobachtungsdauer von 36 Monaten, und in 88 Prozent der Fälle war der Tod auf die HIV-Erkrankung zurückzuführen. In der Gruppe der therapienaiven Probanden konnte durch eine Kombinationstherapie die Mortalität signifikant um 42 Prozent (mit Didanosin) bzw. 32 Prozent (mit Zalcitabin) herabgesenkt werden. Die Ergebnisse der vorbehandelten Personen waren insgesamt schlechter. Für diese Subgruppe konnte eine Senkung der Mortalitätsrate um 23 Prozent (mit Didanosin) als signifikantes Ergebnis ermittelt werden. Mit Zalcitabin war die Senkung der Mortalität nicht statistisch signifikant (Darbyshire, 1996). Der Beleg zur Etablierung der Viruslast als Surrogatparameter für die Progredienz der HIV-Erkrankung gelang Mellors et al. durch eine Kohortenstudie, in der mehr als 1.600 mit HIV-Infizierte Personen über einen Zeitraum von zehn Jahren beobachtet wurden. Als nachrangigen Parameter beschrieben sie die Anzahl an CD4-Zellen. Außerdem zeigte sich in dieser Studie ein Vorteil für Probanden, die bei Therapiebeginn eine niedrige Viruslast aufwiesen und suggeriert, dass ein sofortiger Therapiebeginn nach erfolgter Diagnose sinnvoller ist als zunächst abzuwarten, bis sich Symptome zeigen, da die Erkrankung ansonsten womöglich schwieriger zu behandeln ist (Mellors et al., 1997).

Die Auswahl der individuell besten antiretroviralen Therapie sollte stets nach einer Analyse auf zu erwartende Resistenzen des Erregers gegenüber einzelnen Wirkstoffen oder ganzen Wirkstoffklassen erfolgen. Liegen entsprechende Mutationen vor, sind die Arzneimittel in aller Regel nicht mehr zur Behandlung der Krankheit zugelassen. Hostra et al. ermittelten im Zeitraum von 2008 - 2010, dass in rund 8,3 Prozent der Fälle das HI-Virus bei Neuerkrankungen eine Resistenz gegen Arzneistoffe aufwies. Am häufigsten betraf die Resistenz die Gruppe der NRTI (hauptsächlich gegenüber Azidothymidin oder Stavudin), gefolgt von den NNRTI. Die heute eher gebräuchlichen Substanzen wie Tenofovir oder Emtricitabin waren hingegen nur selten betroffen. Daten für Integrasehemmstoffe oder Fusionsinhibitoren waren nicht Gegenstand der Auswertung und bleiben daher ohne Berücksichtigung (Hostra et al., 2016).

Hill und Sawyer untersuchten in einer Metaanalyse, die zwölf Studien und mehr als 5.000 Studienteilnehmer einschließt, den Einfluss von NRTI-Sockeltherapien, bestehend aus Abacavir plus Lamivudin gegenüber Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin in Kombination mit Proteasehemmstoffen. Für beide *backbones* konnte ermittelt werden, dass diese besser wirken, wenn die Viruslast bei Therapiebeginn den Wert von 100.000 Kopien pro mL nicht überschreitet. Tenofovir plus Emtricitabin war bei Überschreitung dieser Grenze zwar besser wirksam (71,5 Prozent vs. 67,5 Prozent), doch das Ergebnis war statistisch nicht signifikant. Es ergab sich jedoch ein signifikanter Vorteil der Kombination aus Tenofovir und Emtricitabin bei Personen, die eine Viruslast von weniger als 100.000 Kopien pro mL bei Therapiebeginn vorwiesen (80,6 Prozent vs. 70,1 Prozent).

Die Analyse suggeriert somit eine schwächere Wirksamkeit der Kombination aus Abacavir plus Lamivudin, sofern das *backbone* zusammen mit einem Proteasehemmstoff kombiniert wird. Als Surrogatparameter für die Wirksamkeit wird die Viruslast pro mL herangezogen. In praktisch allen Studien, die die Autoren ausgewertet haben, war die Kombination aus Abacavir plus Lamivudin dem anderen *backbone* gegenüber gleichwertig oder unterlegen, jedoch nie signifikant überlegen (Hill/Sawyer, 2009).

Sax et al. hingegen verglichen die beiden *backbones* in Kombination mit dem NNRTI Efavirenz oder geboostertem Atazanavir in der klinischen Studie A5202 an therapienaiven Patienten. Die Viruslast wurde erneut als Parameter für die Wirksamkeit herangezogen. Die Studie berücksichtigte ebenfalls die Viruslast bei Therapiebeginn und teilte die Studienteilnehmer in zwei Subgruppen auf. Es zeigte sich, dass bei einer Viruslast von mehr als 100.000 Kopien pro mL die Kombination aus Abacavir plus Emtricitabin geringer wirksam war als die Vergleichstherapie, unabhängig davon, ob Atazanavir oder Efavirenz als dritte Komponente verabreicht wurde (über der Viruslast von mehr als 50 Kopien pro mL lagen sieben Prozent der Probanden, die Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin eingenommen hatten, vs. 14 Prozent in der Vergleichsgruppe). Bei Werten, die zu Therapiebeginn unterhalb dieses Wertes lagen, zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede (75 Prozent vs. 80 Prozent). Die Autoren vermuten, dass die Resistenzbarriere für das *backbone* aus Abacavir plus Lamivudin niedriger liege. An der Studie waren mehr als 1.700 Probanden beteiligt (Sax et al., 2009).

Dass Therapieregime, die aus reinen Sockeltherapien ohne Kombinationspartner einer weiteren Substanzklasse den heute gebräuchlichen Therapieschemata unterlegen sind, konnten Gulick et al. nachweisen, indem sie innerhalb einer doppelblinden, randomisiert-kontrollierten Studie therapienaiven Studienteilnehmern entweder eine Kombination aus Abacavir, Lamivudin plus Azidothymidin verabreichten (382 Probanden) oder aber zusätzlich noch Efavirenz als NNRTI hinzufügten (765 Probanden). Ein Versagen der Therapie, das durch eine Viruslast von mindestens 200 Kopien pro mL definiert worden war, konnte bei 21 Prozent der Gruppe festgestellt werden, die kein Efavirenz zusätzlich eingenommen hatte (vs. 11 Prozent in der Vergleichsgruppe). Darüber hinaus trat das Therapieversagen signifikant schneller auf, wenn Efavirenz in der Therapie nicht enthalten war. Die Unterlegenheit einer Therapievariante aus reinen NRTI konnte somit belegt werden. Die Studienteilnehmer wurden über einen Zeitraum von 96 Wochen beobachtet (Gulick et al., 2004).

Auch sockeltherapiefreie Regime sind in klinischen Studien getestet worden, beispielsweise in der klinischen Studie MONARK. Delfraissy et al. verabreichten in dieser unverblindeten Studie 83 Probanden mit Ritonavir geboostertes Lopinavir und 53 Probanden das gleiche Mittel plus einem *backbone* aus Azidothymidin und Lamivudin. Nach 48 Wochen wurde der klinische Endpunkt,

definiert als Unterschreitung der Viruslast auf einen Wert unter 50 Kopien pro mL, von 64 Prozent der Probanden erreicht (vs. 75 Prozent in der Vergleichsgruppe). Die Autoren konnten somit belegen, dass die Therapie ohne *backbone* signifikant weniger gut wirksam war (Delfraissy et al., 2008).

In weiteren Studien zeigte sich, dass NRTI-freie Therapieregime weniger gut wirksam sind als solche, die zumindest eine Substanz dieser Wirkstoffklasse enthalten. Wegen ihrer im Allgemeinen guten Verträglichkeit eignen sich Lamivudin oder das mit diesem Wirkstoff verwandte Emtricitabin besonders gut für Therapieregime (Llibre et al., 2016).

Gulick et al. untersuchten den Einfluss eines dritten NRTI, der zusätzlich zu einer konventionellen Therapie verabreicht worden ist, an therapienaiven Erwachsenen mit einer Viruslast von mindestens 400 Kopien pro mL. Die Kontrollgruppe der Studie erhielt eine Kombination aus Efavirenz, Lamivudin und Abacavir, und die andere Gruppe nahm zusätzlich Azidothymidin ein, sodass die Sockeltherapie aus insgesamt drei Wirkstoffen bestand. Nach einer Laufzeit von insgesamt drei Jahren konnte kein signifikanter Unterschied der beiden Therapievarianten gezeigt werden. Der vierte Kombinationspartner zeigte weder einen positiven noch einen negativen Effekt in Bezug auf die Mortalität oder die ermittelte Viruslast der Teilnehmer. Die Autoren weisen zudem auf ähnliche Studien hin, die zu ähnlichen Ergebnissen führen oder sogar zeigen, dass Vierfachkombinationen zu signifikant schlechteren Outcomes führen, da sich die Toxizität der Therapie insgesamt erhöhe (Gulick et al., 2006).

Taiwo et al. reduzierten in der doppelblinden Studie A5303 die Anzahl der NRTI von zwei auf eins und tauschten das üblicherweise in Kombination mit Emtricitabin verabreichte Tenofovirdisoproxil gegen Maraviroc aus. Die Vergleichsgruppe erhielt die Standardkombination der beiden NRTI. Als dritte Komponente erhielten sämtliche 259 Probanden mit 100mg Ritonavir geboostertes Darunavir in einer Standarddosierung von 800mg. Die Autoren konnten lediglich eine Nicht-Unterlegenheit der getesteten Kombination zeigen (Taiwo et al., 2015).

Die Bioäquivalenz von Tabletten, die mehr als nur einen Wirkstoff enthalten, gegenüber einzelnen Tabletten konnten Mathias et al. in einer offenen *Cross-Over*-Studie für die Kombination aus Efavirenz, Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin belegen. 48 gesunde Probanden nahmen dazu die Wirkstoffe entweder in fixer Kombination oder in Form einzelner Tabletten zu sich. Anschließend wurden die Plasmaspiegel der Wirkstoffe ermittelt. Es konnten keine therapeutisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Therapievarianten ermittelt und eine Bioäquivalenz nachgewiesen werden (Mathias et al., 2007).

Cotte et al. untersuchten in einer Kohortenstudie mit therapienaiven HIV-Infizierten, die Unterschiede bei der Verabreichung einer Standardtherapie in Form einer einzelnen Tablette gegenüber den gleichen Wirkstoffen, die jedoch in einzelnen Komponenten eingenommen werden mussten. Von den 3.212 Teilnehmern erhielten knapp 85 Prozent die Therapievariante, die aus einer einmal täglich einzunehmenden Tablette bestand. Außer der sehr stark divergierenden Größe der Patientenkollektive unterschieden sich diese auch in Bezug auf andere Faktoren wie Krankheitsprogression oder auch Co-Infektionen mit Hepatitis B und Hepatitis C. Da in der Gruppe, die mehr als eine Tablette pro Tag einnehmen musste, eine Reihe von Parametern unvorteilhaft war, birgt die gesamte Studie ein hohes Verzerrungspotential. Bemerkenswert ist auch, dass alle Probanden der einen Gruppe eine Kombination von zwei NRTI mit einem NNRTI einnehmen musste, während nur ein knappes Drittel der ohnehin kleineren Gruppe eine gleichartig gelagerte Therapie erhielt. Mehr als zwei Drittel nutzten eine Kombination aus zwei NRTI plus einen geboosterten Proteasehemmstoff. Wegen der vielen Einschränkungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit kann jedoch zumindest als Tendenz aus der Studie ermittelt werden, dass die Einnahme von möglichst wenigen Arzneimitteln pro Tag sich vorteilhaft auf die Wirksamkeit des Präparates auswirkt, bedingt durch eine bessere Therapietreue der Anwender. Die Autoren sehen allerdings einen Anhaltspunkt für eine bessere Verträglichkeit der anderen Variante. Auf Grund der geringen Vergleichbarkeit der Patientenkollektive bleiben beide Hypothesen jedoch zweifelhaft (Cotte et al., 2017).

Die Metaanalyse von Clay et al. zeigt allerdings ebenfalls eine Steigerung der Adhärenz, falls die Therapie aus einer einmal täglich einzunehmenden Tablette besteht. Die Adhärenz lag hier im Schnitt bei 75,9 Prozent (vs. 65,6 Prozent in den Vergleichsgruppen) und zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied. Interessant sind an dieser Stelle auch Subgruppenanalysen, da es sowohl Therapieregime gibt, die mehr als einmal täglich einzunehmen sind, aus mehr als nur einer einzelnen Arzneiform bestehen oder bei denen beides gleichzeitig zutrifft. Erfolgt ein Vergleich gegenüber einer zweimal täglich einzunehmenden Therapie, wird die Adhärenz mit 84,0 Prozent (vs. 67,3 Prozent) angegeben und zeigt besonders große Differenzen. Liegt der Unterschied lediglich in der Zahl, nicht aber der Gaben der Arzneimittel, ergibt die Analyse eine kleinere Differenz (84,0 Prozent vs. 75,1 Prozent in der Vergleichsgruppe), die jedoch immer noch signifikant ist. Insgesamt ergaben sich hinsichtlich der Wirksamkeit statistisch signifikante Vorteile für Therapien, die aus einer einzelnen Tablette bestehen, die einmal täglich einzunehmen ist. Patienten, die eine solche Therapie erhalten, zeigen eine höhere Adhärenz und weisen eine niedrigere Viruslast auf. Die Verträglichkeit korreliert hingegen nicht damit, wie häufig und wie viele antiretroviral wirksame Arzneimittel pro Tag eingenommen werden. Diese ist in beiden Gruppen in etwa gleich. Schwere Nebenwirkungen treten bei Personen, die einmal täglich eine Tablette einnahmen, seltener auf. Eine Erhöhung der Adhärenz konnte zudem durch die Methode *pill count*, unabhängig vom Therapieregime erzielt werden. Unterschiede gab es zwar dennoch, jedoch war die Adhärenz insgesamt deutlich erhöht (92,1 Prozent vs. 84,8 Prozent) (Clay et al., 2015).

Dass einmal täglich einzunehmende Therapieregime insbesondere für Personen mit instabilem sozialen Hintergrund vorteilhaft sind, konnten Bangsberg et al. ermitteln. Für bestimmte Personenkreise kann es besonders schwierig sein, sich an eine Therapie zu halten. Als Risikogruppen werden Drogenabhängige und Obdachlose genannt. An der Studie beteiligten sich 118 Probanden, die meist therapieerfahren waren. Die Adhärenz war signifikant erhöht, wenn die Probanden nur einmal täglich eine Tablette einnehmen mussten (86 Prozent vs. 73 Prozent in der Vergleichsgruppe) (Bangsberg et al., 2010). Zu beachten ist außerdem, dass eine Vielzahl von antiretroviral wirksamen Arzneimitteln zu oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden muss, möglichst täglich zur gleichen Zeit. Fehlt jedoch ein geregelter Tagesablauf, kann dies zu Problemen mit der Medikation führen.

Wie wichtig die Adhärenz für die Gesundheit des Anwenders ist, zeigt sich beispielsweise in der Untersuchung von Paterson et al., in der insgesamt 99 Probanden ein Therapieregime einnehmen mussten, das Proteasehemmstoffe enthielt. Ein direkter Zusammenhang zwischen Therapietreue und Therapieversagen konnte gezeigt werden. Während es bei der Einnahme von mindestens 95 Prozent der verschriebenen Tablettenmenge nur bei 22 Prozent der Teilnehmer zu einem Therapieversagen kam, lag dieser Anteil bereits bei 61 Prozent, wenn nur 80 Prozent der Menge eingenommen worden war und bei 80 Prozent, wenn mehr als 20 Prozent der Dosen nicht appliziert worden waren (Paterson et al., 2000).

Markowitz et al. untersuchten in einer offenen Pilotstudie mit 40 Teilnehmern, ob es einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie gibt, wenn zusätzlich zu durch 100mg Ritonavir verstärktem 300mg Atazanavir oder 800mg Darunavir, jeweils plus Sockeltherapie aus 300mg Tenofovirdisoproxil und 200mg Emtricitabin, 150mg Maraviroc und 400mg Raltegravir zweimal täglich eingenommen werden. Es konnte jedoch kein therapeutischer Vorteil durch die zusätzliche Gabe der zwei zusätzlichen Wirkstoffe nachgewiesen werden (Markowitz et al., 2014).

Neben Wirksamkeit und Sicherheit rückt zunehmend auch die Wirtschaftlichkeit der Pharmakotherapie in den Fokus der Betrachtung. Allein in Deutschland sind bereits mehrere Wirkstoffe in generischer Variante verfügbar. Sämtliche Kombinationspräparate stehen hingegen aktuell noch unter dem Patentschutz. Berücksichtigt man die eventuell verbesserte Therapietreue gegenüber diesen Kombinationspräparaten nicht, so erscheint die Verordnung einzelner Wirkstoffe in generischer Form günstiger zu sein.

Substanzen wie beispielsweise Efavirenz, das bereits von mehreren Anbietern in generischer Variante vertrieben wird, stellen insbesondere für Staaten mit geringem Budget für Arzneimittel eine Möglichkeit dar, ihre Bürger zu versorgen. In der doppelblinden Studie ENCORE-1 wurde dazu an 630 therapienaiven, mit HIV-1 infizierten Erwachsenen die Wirksamkeit der Gabe von 400mg

Efavirenz einmal täglich gegenüber einer Vergleichsgruppe, die 600mg Efavirenz einmal täglich eingenommen hatte, untersucht. Vorausgegangen war die Beobachtung, dass Efavirenz auch bei Co-Medikation von Rifampicin, einem Mittel gegen Tuberkulose, wirksam ist, obwohl bei gleichzeitiger Einnahme der Plasmaspiegel des antiretroviralen Mittels um rund 35 Prozent absinkt. Zusätzlich zum NNRTI wurde in beiden Gruppen eine Sockeltherapie verabreicht, die aus Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Lamivudin bestand. Als klinischer Endpunkt wurde das Unterschreiten der Viruslast auf weniger als 200 Kopien pro mL definiert. Nach 48 Wochen wurde dieser von 94,1 Prozent der Probanden erreicht (vs. 92,2 Prozent in der Vergleichsgruppe) und eine Nicht-Unterlegenheit, jedoch keine Überlegenheit, konnten demonstriert werden. Unerwünschte Nebenwirkungen wurden in beiden Gruppen in etwa gleich häufig beobachtet. Auffällig war jedoch, dass es in der Gruppe, die eine niedrigere Menge Efavirenz eingenommen hatte, zu signifikant weniger Nebenwirkungen kam, die direkt auf das Arzneimittel zurückzuführen war (36,8 Prozent vs. 47,2 Prozent) und auch zu weniger Therapieabbrüchen wegen direkter Nebenwirkungen (1,9 Prozent vs. 5,8 Prozent). Durch die Dosisreduktion konnten insbesondere für Efavirenz charakteristische Nebenwirkungen wie Hautausschläge und solche, die das Nervensystem betreffen, deutlich vermindert werden. Da mit der neuen Therapievariante weniger Substanz pro Tablette benötigt wird, könnte ein solches Arzneimittel preiswerter produziert werden als die bisherige Variante, die 600mg Efavirenz enthält (Puls et al., 2014). Diese Publikation nimmt Bezug auf die Dosisfindungsstudie DMP-266-005, die der pharmazeutische Unternehmer zwecks Zulassung durchgeführt hatte. Efavirenz wurde in dieser Phase-II-Studie in den Dosierungen 200mg, 400mg oder 600mg verblindet zusätzlich zu einer Sockeltherapie aus Azidothymidin und Lamivudin eingenommen. Eine Vergleichsgruppe nahm nicht eine zweckmäßige Vergleichstherapie, sondern ein Placebo zusammen mit den NRTI ein. Sämtliche 137 Teilnehmer, die bei Studientherapie nicht vortherapiert waren, nahmen nach einer sechzehnwöchigen Phase alle die Therapievariante ein, die 600mg Efavirenz beinhaltete. Endpunkt der Studie war das Unterschreiten der Viruslast auf einen Wert von weniger als 400 Kopien pro mL. Dieser wurde nach 16 Wochen bei Teilnehmern, die 600mg Efavirenz eingenommen hatte, zu 71 Prozent erreicht (vs. 74 Prozent bei 400mg Efavirenz, vs. 81 Prozent bei 200mg Efavirenz, vs. 36 Prozent bei Gabe eines Placebos) (FDA, 1998).

In Bezug auf die Wirtschaftlichkeit ist die Metaanalyse von Kryst et al. bedeutend, die die Wirksamkeit von Efavirenz in der Standarddosierung von 600mg einmal täglich gegenüber allen anderen Therapievarianten untersucht. Dargestellt durch das Unterschreiten der Viruslast unter eine zuvor definierte Grenze, kann in dieser Analyse nur für Dolutegravir ein Vorteil gegenüber Efavirenz gezeigt werden. Alle anderen Substanzen, unabhängig von ihrer Wirkstoffklasse, übertreffen den Arzneistoff jedoch nicht. In Bezug auf die Mortalität kann auch für Dolutegravir keine Überlegenheit gezeigt werden. Da Efavirenz bereits in vielen Ländern, unter anderem Deutschland, als Generikum verfügbar ist, stellt dieser Arzneistoff eine gleichzeitig sichere wie preiswerte Variante der HIV-Therapie dar (Kryst et al., 2015).

Sweet et al. untersuchten durch ein rechnerisches Modell, inwiefern sich die Gabe einzelner, generisch verfügbarer Arzneimittel gegenüber von Tabletten, die alle notwendigen Wirkstoffe enthalten, auf die Lebenserwartung von Patienten auswirken. Darüber hinaus wurden die entstehenden Kosten errechnet, die für die jeweilige Therapievariante zu erwarten seien. Die Autoren der Studie stützen ihre Arbeit auf reale Daten, die die Adhärenz und die Wirksamkeit der einzelnen Präparate beschreiben, haben jedoch keinen einzigen Patienten im Rahmen der Studie behandelt. Alle 200.000 Probanden der Studie sind virtuell. Der Einsatz generisch verfügbarer Einzelkomponenten führt dabei zu einem Verlust an Lebenszeit um rund 1,3 Jahre. Die Ersparnis dieser Therapieoption liege im niedrigen, fünfstelligen Bereich. Die Studie wurde von einem pharmazeutischen Hersteller, Gilead Sciences, finanziert, der eine große Anzahl an Kombinationspräparaten vertreibt, die noch unter Patentschutz stehen (Sweet et al., 2016). Die Bedeutung dieser Studie muss somit sehr kritisch hinterfragt werden, illustriert jedoch den Einfluss pharmazeutischer Unternehmer auf Studienergebnisse.

Andere Autoren nutzen solche rechnerischen Modelle ebenfalls, um Prognosen für die zu erwartende Kostenersparnis und Entwicklung der Lebenserwartung zu treffen. In einer von einem amerikanischen Forschungszentrum finanzierten Studie ermittelten die Autoren unter ähnlichen Bedingungen wie Sweet et al. eine Kostenersparnis von rund einer Milliarde US-Dollar jährlich durch den Wechsel von Kombinationspräparaten hin zu generisch verfügbaren Wirkstoffen. Dies entspricht in etwa einer Kostenersparnis von mehr als zehn Prozent der Gesamtkosten für die Behandlung von HIV-Infektionen, die die Autoren für das Jahr 2011 mit 9 Milliarden Dollar beziffern. Die Lebenserwartung sei hingegen um etwas weniger als ein halbes Jahr herabgesetzt (Walensky et al., 2013).

2.4.1 Auswirkungen der HAART auf mit HIV-assoziierte Begleiterkrankungen am Beispiel der PCP

Da das Immunsystem in Folge der HIV-Infektion stark geschädigt wird und die Anzahl an Immunzellen kontinuierlich abfällt, treten im natürlichen Verlauf der Erkrankung häufig Erkrankungen auf, die bei immunkompetenten Personen nur in Ausnahmefällen beobachtet werden. Unbehandelte HIV-Infizierte leiden daher im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung an charakteristischen Leiterkrankungen, die ihrerseits zur Erstdiagnose der Immunschwäche führen können. Zu diesen zählen das durch Viren ausgelöste Kaposi-Sarkom, die Toxoplasmose und in besonderem Maße die Pneumocystis-Pneumonie (PCP), die durch *Pneumocystis jirovecii* ausgelöst wird. Innerhalb einer multizentrischen, retrospektiven Kohortenstudie zeigten Mussini et al., dass in etwa jeder dritte Patient, der erst von seiner HIV-Infektion erfuhr, als er bereits an AIDS litt, eine PCP aufwies und diese Erkrankung somit zahlenmäßig in besonderem Maße auffällig ist (Mussini et al., 2008).

Die PCP zählt zu den opportunistischen Erkrankungen und stellt besonders für Personen mit geschädigtem Immunsystem eine Bedrohung dar. Die ersten Fälle waren während des Zweiten Weltkrieges beobachtet worden und betrafen unterernährte Kinder. Es handelte sich zunächst um Einzelfälle, doch das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung wurde später auch an einigen immunsupprimierten Patienten beobachtet. Durch die weltweite Verbreitung der HIV-Infektion entwickelte sich die Erkrankung von einer seltenen Erkrankung hin zu einer Leiterkrankung. Sinkende Fallzahlen konnten zunächst durch die Etablierung einer spezifischen PCP-Prophylaxe erreicht werden. Durch die Entwicklung der HAART wurde jedoch noch ein deutlich stärker ausgeprägter Effekt erzielt – die Anzahl an PCP-Neudiagnosen ist seit Etablierung dieses Therapiekonzepts deutlich abgefallen (Morris et al., 2004). Heute sind vor allem Personen betroffen, die über lange Zeit nichts von ihrer HIV-Infektion wissen und deren Krankheitsverlauf nicht durch eine antiretrovirale Therapie beeinflusst werden konnte. Auch das durchschnittliche Alter, in dem eine PCP diagnostiziert wird, ist deshalb angestiegen. Insbesondere in Industrienationen, in denen die HAART flächendeckend verfügbar ist, ist ein deutlicher Rückgang entsprechender Fallzahlen zu beobachten. Epidemiologische Daten aus Spanien berichten von einem kontinuierlichen Rückgang von 13,4 auf nur noch 3,3 Fälle pro Jahr und pro 1.000 HIV-Patienten seit dem Jahr 2000 bis 2013 (López-Sánchez et al, 2015).

Mit dem Erreger der Erkrankung, *Pneumocystis jirovecii*, früher als *Pneumocystis carinii* bezeichnet, kommen Menschen oftmals bereits im Kindesalter in Kontakt. Dieser zählt zur Gattung der Schlauchpilze und ist annähernd ubiquitär verbreitet. Der Erstkontakt bleibt für die Betroffenen oftmals folgenlos: Sie entwickeln Antikörper und die Ausbreitung des Erregers bleibt auf ein Minimum begrenzt. Gelegentlich zeigen sich Symptome der Erkrankung in Form leichter Atemwegsbeschwerden, die üblicherweise nach kurzer Zeit ausheilen. Kann das körpereigene Immunsystem den Erreger jedoch nicht bekämpfen, leiden Betroffene meist an Fieber, Reizhusten und Dyspnoe, da sich der Pilz in den Atemwegen ausbreitet. Ein Mundsoor tritt gelegentlich als Begleiterkrankung auf. Da die Krankheit tödlich verlaufen kann, sollte eine Therapie bei gesicherter Diagnose unmittelbar eingeleitet werden. Die Patienten erhalten meist eine Kombination aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol in sehr hoher Dosierung, so dass die Therapie in der Regel stationär durchgeführt werden muss. Zusätzlich wird dazu meist initial Prednisolon verabreicht. Die Akuttherapie beträgt in der Regel 21 Tage (Hoffmann, 2007; Huang et al., 2011). Die PCP tritt zwar oft im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion auf, kann aber auch in Zusammenhang mit anderen Erkrankungen stehen, die sich negativ auf das Immunsystem auswirken. Risiken ergeben sich aus Krebserkrankungen (insbesondere Leukämien), chronisch-entzündliche Erkrankungen oder bei einer Vaskulitis. Auch im Zusammenhang mit Organspenden kann eine PCP auftreten. Ist die PCP nicht auf eine HIV-Erkrankung zurückzuführen, ist die Prognose für den Patienten besonders ungünstig. Su et al. berichten von einer Letalitätsrate in Höhe von 50 Prozent bei HIV-

negativen Patienten gegenüber 6,7 Prozent, wenn die PCP in Korrelation mit einer HIV-Infektion steht, die allerdings auf sehr geringen Fallzahlen beruhen (Fillatre et al., 2014; Su et al., 2008).

Wird die PCP nicht oder sogar fälschlicherweise, z.B. mit Antibiotika auf Grund einer Fehldiagnose, behandelt, breitet der Erreger sich in den unteren Atemwegen aus und schädigt die Lunge. Eine frühzeitige und vor allem korrekte Diagnose ist daher für die Patienten von großer Relevanz, damit eine sinnvolle Therapie eingeleitet werden kann. Die sehr hohen Dosen an Chemotherapeutika sind jedoch im Allgemeinen nicht gut verträglich und führen zu zahlreichen Nebenwirkungen. Die Standardtherapie führt häufig zu Fieber, Elektrolytverschiebungen und ist nephrotoxisch. Als Mittel der zweiten Wahl gelten Pentamidin oder auch Clindamycin plus Primaquin. Eine PCP führt jedoch nicht nur zu einer akuten Schädigung der Lunge, sondern wirkt sich auch langfristig negativ auf Lungenfunktionsparameter aus. Das Ausmaß übersteigt sogar die Schadwirkung, die von bakteriellen Lungenentzündungen ausgeht. Risikopatienten sollten daher beim Auftreten erster Symptome sofort einen Facharzt aufsuchen und ggf. sogar eine Chemoprophylaxe durchführen, sofern diese nach medizinischer Einschätzung notwendig ist. Der Ausbruch einer PCP mit ihren Langzeitfolgen lässt sich dadurch in vielen Fällen vermeiden (Hoffmann, 2007; Maschmeyer et al., 2016; Morris et al., 2000). Besonders gefährdete Personen, die nur eine geringe Anzahl an Immunzellen aufweisen, nehmen in diesem Fall eine Kombination aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol ein, jedoch in niedrigerer Dosis. Die beiden Wirkstoffe blockieren die Folsäuresynthese des Erregers und hemmen somit seine Vermehrung. Durch diesen Wirkmechanismus ist die Kombination nicht nur gegen *Pneumocystis jirovecii* wirksam, sondern besitzt ein breites Wirkspektrum, das vor allem auch bakterielle Erreger umfasst. Auch durch Bakterien ausgelöste Erkrankungen können durch diese Form der Prophylaxe somit häufig vermieden werden (Masters et al., 2003). Da jedoch kein verfügbares Präparat für diese Indikation zugelassen ist, handelt es sich formal um einen *Off-Label-Use*, und die Kosten für die Behandlung wurden zunächst nicht von den Krankenkassen getragen. Nach vorangegangener Begutachtung durch eine Expertengruppe hat jedoch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Aufnahme entsprechender Arzneimittel in Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie zugestimmt. Somit ist eine Versorgung der Patienten gewährleistet und eine Kostenübernahme im Einzelfall muss nicht mehr beantragt werden (G-BA, 2014a).

2.5 Leitlinien

Im Gegensatz zur rechtlich verbindlichen Richtlinie stellt eine systematisch erstellte Leitlinie im deutschen Raum lediglich eine Handlungsempfehlung dar. Leitlinien haben empfehlenden Charakter und sollen möglichst evidenzbasiert, mindestens jedoch konsensbasiert ausgestaltet sein sowie dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen. Es ist daher notwendig, Leitlinien nach einer

gewissen Zeit zu überarbeiten. Eine Anpassung an den Einzelfall hat grundsätzlich durch den Leistungserbringer zu erfolgen (Lorenz, 2001). Leitlinien werden von den entsprechenden Fachgesellschaften für ihr jeweiliges Gebiet erarbeitet und sind in aller Regel frei verfügbar. In Deutschland existiert ein Verein, die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), der zahlreiche Leitlinien auf seiner Website bereithält. Mitglieder des Vereins sind wiederum die einzelnen Fachgesellschaften (AWMF, 2017b).

Für das Indikationsgebiet „HIV-Erkrankung“ existieren insgesamt fünf unterschiedliche Leitlinien, die alle federführend von der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG) unter Mitwirkung anderer Fachgesellschaften entwickelt worden sind. Die fünf Leitlinien beschäftigen sich thematisch mit der antiretroviralen Therapie bei bestehender HIV-Infektion, der HIV-Therapie bei Schwangeren und HIV-exponierten Neugeborenen, der postexpositionellen Prophylaxe, der Therapie und Prophylaxe opportunistischer Erkrankungen bei mit HIV-infizierten Erwachsenen sowie der Prävention, Diagnostik und Therapie von analen Dysplasien und Analkarzinomen bei HIV-Patienten. Alle genannten Leitlinien haben den Status „S2k“. Für die antiretrovirale Therapie bei Kindern steht zudem eine S1-Leitlinie zur Verfügung, die von einer anderen Fachgesellschaft erstellt worden ist (AWMF, 2017a).

Bei der HIV-Erkrankung handelt es sich bekanntlich um eine potenziell lebensbedrohliche Krankheit, die effizient behandelt werden sollte. Aus diesem Grunde existieren in vielen Ländern Leitlinien, die eine suffiziente Therapie sicherstellen und den verordnenden Ärzten sowie Patienten die nötigen Informationen in aufgearbeiteter Form bereitstellen. Da mittlerweile allein in Deutschland mehr als 20 verschiedene antiretrovirale Wirkstoffe zur Verfügung stehen, die miteinander kombiniert werden können, ist eine wissenschaftliche Aufbereitung eine notwendige Hilfestellung, um optimale Therapien zu ermöglichen. Im vorliegenden Kapitel wird insbesondere die Leitlinie zur Behandlung von erwachsenen Personen mit HIV betrachtet, da diese Gruppe in Deutschland die Mehrzahl der Patienten darstellt. Zudem existieren im internationalen Umfeld nicht vollumfänglich Leitlinien zu den anderen Teilpopulationen.

In Deutschland liegt aktuell eine Leitlinie vom Dezember 2015 vor, die von der Deutschen und Österreichischen AIDS-Gesellschaft gemeinsam publiziert worden ist. Die Leitlinie hat den Status „S2k“, ist demnach konsensbasiert, jedoch nicht evidenzbasiert erstellt worden. Diese Leitlinie löste die zuvor publizierte Version aus dem Mai 2014 ab. Inhaltlich bildet die Auswahl der für eine Therapie geeigneten Arzneistoffe den Schwerpunkt dieser Leitlinie. Darüber hinaus wird beschrieben, in welcher Art und Weise Verlaufskontrollen erfolgen und welche Laborparameter, beispielsweise in Bezug auf CD4-Zellzahl, angestrebt werden sollten. Hinweise zu einer wirtschaftlichen Verordnungsweise werden nur ansatzweise gegeben. Lediglich ein Vermerk, dass auf Grund der hohen Arzneimittelpreise die direkten Kosten der medikamentösen Therapie den größten Teil der

Behandlung darstellen und die Ärzte daher auf eine möglichst wirtschaftliche Verordnung achten sollten, existiert. Handelsnamen und Preise konkret zu verwendender Präparate fehlen gänzlich. Für einen Verordner ist daher nicht auf den ersten Blick ersichtlich, welche Arzneimittel möglicherweise bereits generisch vorhanden sind und die Krankenkassen möglicherweise geringer belasten als andere. Sofern eine Behandlung indiziert ist, empfiehlt die Leitlinie zunächst einen Resistenztest und eine an das Ergebnis angepasste Auswahl an antiretroviralen Wirkstoffen für eine Tripeltherapie. Als bevorzugte Therapie werden Kombinationen von Tenofovir (unabhängig von seiner Form) und Emtricitabin oder Abacavir und Lamivudin, alternativ Tenofovir und Lamivudin, mit Dolutegravir, Raltegravir, geboostertem Elvitegravir (nur im Kombination mit Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviralafenamid), Rilpivirin, Darunavir (plus Ritonavir oder Cobicistat) oder Atazanavir (plus Ritonavir oder Cobicistat) empfohlen. Als alternative, dritte Kombinationspartner werden Efavirenz, Lopinavir (plus Ritonavir) oder Elvitegravir (in Kombination mit Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil) genannt (DAIG, 2015).

In der Vorgängerversion besaßen noch die Arzneistoffe Nevirapin sowie die Kombination aus Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil, außerdem Lopinavir (plus Ritonavir) den Status der empfohlenen Arzneimittel sowie Fosamprenavir (plus Ritonavir) den Status als Therapiealternative. Diese vier Varianten wurden entweder herabgestuft oder wurden gänzlich aus der Liste zu bevorzugender Kombinationen gestrichen (DAIG, 2014a).

Für einen Verordner ergeben sich somit insgesamt 40 unterschiedliche therapeutische Regime, die als bevorzugte Kombinationen gelten. Diese lassen sich weiter unterteilen in Therapien, die vollständig empfohlen werden (24 Kombinationen), die zumindest in Bezug auf einen Wirkstoff nur als Alternative gelten (15 Kombinationen) und solche, die insgesamt nur Therapiealternativen darstellen (eine Kombination). Von Therapieregimen, die gleichzeitig geboostertes Lopinavir und Lamivudin beinhalten, wird ausdrücklich abgeraten und werden daher nicht berücksichtigt. Darüber hinaus ist Tenofoviralafenamid als Monopräparat in Deutschland zwar erhältlich, jedoch nicht zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 zugelassen. Entsprechende Kombinationen aus Tenofoviralafenamid und Lamivudin werden daher, genau wie Präparate, die nur als Import erhältlich sind, nicht berücksichtigt (Gilead Sciences, 2017h).

Im Vergleich zur Vorgängerversion aus dem Jahre 2014 hat sich die Anzahl der vorgeschlagenen Therapiemöglichkeiten vergrößert. Diese beinhaltete 17 vollständig zu empfehlende Kombinationen, zehn Varianten, bei denen wenigstens ein Wirkstoff nur als Alternative gilt sowie eine, die nur als Alternativen besteht, insgesamt also 28 vorrangig zu verordnende Therapieregime, aus denen ein verschreibender Arzt auswählen soll. Zwar wird in der aktuellen Leitlinie auf die gesetzlich vorgeschriebene wirtschaftliche Verschreibungsweise hingewiesen, jedoch ohne praktischen Bezug oder konkrete Handlungsanweisung. Die Autoren verweisen auf das 2011 in Kraft getretene Arz-

neimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) und nicht offengelegte Rabattverträge der Krankenkassen mit den pharmazeutischen Unternehmern, die es durch mangelnde Transparenz tatsächlicher Kosten erschwerten, die wirtschaftlichste Variante einer Therapie zu verordnen. Im Vordergrund habe nicht die Wirtschaftlichkeit, sondern eine möglichst qualitativ hochwertige Versorgung der Versicherten zu stehen. Die Apothekenabgabepreise ließen zudem nur begrenzt Rückschlüsse auf die tatsächlichen Therapiekosten zu (DAIG 2014a; DAIG 2015).

Obwohl das AMNOG seit 2011 in Kraft getreten ist, ergeben sich große Unterschiede bei der von der DAIG vorgeschlagenen Therapievarianten in Bezug auf die jährlich anfallenden Therapiekosten. Die Kostenersparnis für die Krankenkassen kann in Bezug auf generikafähige Arzneimittel durch zuvor abgeschlossene Rabattverträge entsprechend größer sein, sodass noch niedrigere Therapiekosten als angegeben resultieren können. Gemäß der Leitlinie werden die folgenden Therapieregime genannt:

Wirkstoffnamen	Handelsnamen	Pharmazeutischer Unternehmer	Therapieregime (Anzahl x Gabe)	Jahrestherapiekosten
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Dolutegravir	Truvada® und Generika plus Tivicay®	Gilead Sciences und Generika plus ViiV Healthcare	1 x 2	9.508,57 €
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Raltegravir	Truvada® und Generika plus Isentress®	Gilead Sciences und Generika plus MSD	1 x 2 + 1 x 1	10.785,02 €
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Rilpivirin	Eviplera®	Gilead Sciences	1 x 1	13.815,41 €
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Darunavir, Ritonavir	Truvada® und Generika plus Prezista® plus Norvir®	Gilead Sciences und Generika plus Janssen Cilag plus Abbvie	1 x 3	9.096,90 €
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Darunavir, Cobicistat	Truvada® und Generika plus Prezista® plus Tybost®	Gilead Sciences und Generika plus Janssen Cilag plus Abbvie	1 x 3	9.022,19 €

Wirkstoffnamen	Handelsnamen	Pharmazeutischer Unternehmer	Therapieregime (Anzahl x Gabe)	Jahrestherapie-kosten
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Atazanavir, Ritonavir	Truvada® und Generika plus Reyataz® plus Norvir®	Gilead Sciences und Generika plus Bristol-Myers Squibb plus Abbvie	1 x 3	11.117,61 €
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Atazanavir, Cobicistat	Truvada® und Generika plus Reyataz® plus Tybost®	Gilead Sciences und Generika plus Bristol-Myers Squibb plus Gilead Sciences	1 x 3	11.042,91 €
Tenofoviralafenamid, Emtricitabin, Dolutegravir	Descovy® plus Tivicay®	Gilead Sciences plus ViiV Healthcare	1 x 2	16.481,17 €
Tenofoviralafenamid, Emtricitabin, Raltegravir	Descovy® plus Isentress®	Gilead Sciences plus MSD	1 x 2 + 1 x 1	17.757,62 €
Tenofoviralafenamid, Emtricitabin, Rilpivirin	Odefsey®	Gilead Sciences	1 x 1	13.491,58 €
Tenofoviralafenamid, Emtricitabin, Darunavir, Ritonavir	Descovy® plus Prezista® plus Norvir®	Gilead Sciences plus Janssen Cilag plus Abbvie	1 x 3	16.069,49 €
Tenofoviralafenamid, Emtricitabin, Darunavir, Cobicistat	Descovy® plus Prezista® plus Tybost®	Gilead Sciences plus Janssen Cilag plus Gilead Sciences	1 x 3	15.994,79 €
Tenofoviralafenamid, Emtricitabin, Atazanavir, Ritonavir	Descovy® plus Reyataz® plus Norvir®	Gilead Sciences plus Bristol-Myers Squibb plus Abbvie	1 x 3	18.090,21 €
Tenofoviralafenamid, Emtricitabin, Atazanavir, Cobicistat	Descovy® plus Reyataz® plus Tybost®	Gilead Sciences plus Bristol-Myers Squibb plus Gilead Sciences	1 x 3	18.015,51 €

Wirkstoffnamen	Handelsnamen	Pharmazeutischer Unternehmer	Therapieregime (Anzahl x Gabe)	Jahrestherapie-kosten
Tenofoviralafenamid, Emtricitabin, Elvitegravir, Cobicistat	Genvoya®	Gilead Sciences	1 x 1	13.167,86 €
Abacavir, Lamivudin, Dolutegravir	Triumeq®	ViiV Healthcare	1 x 1	14.324,95 €
Abacavir, Lamivudin, Raltegravir	Kivexa® und Generika plus Isentress®	ViiV Healthcare und Generika plus MSD	1 x 2 + 1 x 1	16.595,98 €
Abacavir, Lamivudin, Rilpivirin	Kivexa® und Generika plus Edurant®	ViiV Healthcare und Generika plus Janssen Cilag	1 x 2	11.214,42 €
Abacavir, Lamivudin, Darunavir, Ritonavir	Kivexa® und Generika plus Prezista® plus Norvir®	ViiV Healthcare und Generika plus Janssen Cilag plus Abbvie	1 x 3	14.907,86 €
Abacavir, Lamivudin, Darunavir, Cobicistat	Kivexa® und Generika plus Prezista® plus Tybost®	ViiV Healthcare und Generika plus Janssen Cilag plus Gilead Sciences	1 x 3	14.833,15 €
Abacavir, Lamivudin, Atazanavir, Ritonavir	Kivexa® und Generika plus Reyataz® plus Norvir®	ViiV Healthcare und Generika plus Bristol-Myers Squibb plus Abbvie	1 x 3	16.928,58 €
Abacavir, Lamivudin, Atazanavir, Cobicistat	Kivexa® und Generika plus Reyataz® plus Tybost®	ViiV Healthcare und Generika plus Bristol-Myers Squibb plus Gilead Sciences	1 x 3	16.853,88 €
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Efavirenz	Atripla® und Generika	Gilead Sciences und Generika	1 x 1	9.502,78 €

Wirkstoffnamen	Handelsnamen	Pharmazeutischer Unternehmer	Therapieregime (Anzahl x Gabe)	Jahrestherapie-kosten
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Lopinavir, Ritonavir	Truvada® und Generika plus Kaletra®	Gilead Sciences und Generika plus Abbvie	1 x 3 + 1 x 2	10.255,04 €
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Elvitegravir, Cobicistat	Stribild®	Gilead Sciences	1 x 1	13.167,86 €
Tenofoviralafenamid, Emtricitabin, Efavirenz	Descovy® plus Sustiva® und Generika	Gilead Sciences plus Bristol-Myers Squibb und Gene-rika	1 x 2	10.049,50 €
Tenofoviralafenamid, Emtricitabin, Lopinavir, Ritonavir	Descovy® plus Kaletra®	Gilead Sciences plus Abbvie	1 x 3 + 1 x 2	17,227,64 €
Abacavir, Lamivudin, Efavirenz	Kivexa® und Generika plus Sustiva® und Generika	ViiV Healthcare und Generika plus Bristol-Myers Squibb und Gene-rika	1 x 2	8.887,87 €
Tenofovirdisoproxil, Lamivudin, Dolutegravir	Viread® und Generika plus Epivir® und Generika plus Tivicay®	Gilead Sciences und Generika plus ViiV und Generi-ka plus ViiV Healthcare	1 x 3	14.430,29 €
Tenofovirdisoproxil, Lamivudin, Raltegravir	Viread® und Generika plus Epivir® und Generika plus Isentress®	Gilead Sciences und Generika plus ViiV Healthcare und Generika plus MSD	1 x 3 + 1 x 1	15.706,73 €
Tenofovirdisoproxil, Lamivudin, Rilpivirin	Viread® und Generika plus Epivir® und Generika plus Edurant®	Gilead Sciences und Generika plus ViiV Healthcare und Generika plus Janssen Cilag	1 x 3	10.325,17 €

Wirkstoffnamen	Handelsnamen	Pharmazeutischer Unternehmer	Therapieregime (Anzahl x Gabe)	Jahrestherapie-kosten
Tenofovirdisoproxil, Lamivudin, Darunavir, Ritonavir	Viread® und Generika plus Epivir® und Generika plus Prezista® plus Norvir®	Gilead Sciences und Generika plus ViiV Healthcare und Generika plus Janssen Cilag plus Abbvie	1 x 4	14.018,61 €
Tenofovirdisoproxil, Lamivudin, Darunavir, Cobicistat	Viread® und Generika plus Epivir® und Generika plus Prezista® plus Tybost®	Gilead Sciences und Generika plus ViiV Healthcare und Generika plus Janssen Cilag plus Gilead Sciences	1 x 4	13.943,90 €
Tenofovirdisoproxil, Lamivudin, Atazanavir, Ritonavir	Viread® und Generika plus Epivir® und Generika plus Reyataz® plus Norvir®	Gilead Sciences und Generika plus ViiV Healthcare und Generika plus Bristol-Myers Squibb plus Abbvie	1 x 4	16.039,33 €
Tenofovirdisoproxil, Lamivudin, Atazanavir, Cobicistat	Viread® und Generika plus Epivir® und Generika plus Reyataz® plus Tybost®	Gilead Sciences und Generika plus ViiV Healthcare und Generika plus Bristol-Myers Squibb plus Gilead Sciences	1 x 4	15.964,62 €
Tenofovirdisoproxil, Lamivudin, Efavirenz	Viread® und Generika plus Epivir® und Generika plus Sustiva® und Generika	Gilead Sciences und Generika plus ViiV Healthcare und Generika plus Bristol-Myers Squibb und Gene-rika	1 x 3	7.998,62 €

Tabelle 1: Mögliche Therapieregime zur Behandlung von Erkrankungen mit HIV-1 gemäß Leitlinie der DAIG

Bei der Betrachtung der in der Leitlinie als vorrangig zu verordnenden Präparate fällt auf, dass jedes Arzneimittel, das bereits das AMNOG-Verfahren durchlaufen hat, Einzug in die Liste erhalten hat, unabhängig von seiner Bewertung durch den G-BA. Zwar wurden durch das AMNOG Erstattungsbeträge mit den pharmazeutischen Unternehmern ausgehandelt, jedoch gelten diese allgemein erst ab dem zweiten Jahr nach der Markteinführung, sodass im ersten Jahr nach Markteinführung Preise verlangt werden können, die deutlich über dem erst später verhandelten Erstattungsbetrag liegen können und die frei von den pharmazeutischen Unternehmen gestaltet werden. Die Verordnung solcher Arzneimittel ohne kritische Betrachtung seines Mehrwerts steht dem Wirtschaftlichkeitsgebot, dem die Leistungserbringer unterliegen, entgegen. Darüber hinaus beinhalten zahlreiche Kombinationen die Einnahme mehrerer Arzneimittel oder die mehrfach tägliche Arzneimittelgabe, obwohl in zahlreichen klinischen Studien gezeigt werden konnte, dass die Adhärenz bei Kombinationspräparaten, die eine einmal tägliche Einnahme einer Einzeldosis erlauben, stark gesteigert ist (vgl. Abschnitt 2.4 dieser Arbeit). Der Hinweis, dass nach Möglichkeit solche Kombinationspräparate verordnet werden sollen, wird in der Leitlinie gegeben, jedoch ohne Verweis, dass möglichst Therapieregime verordnet werden sollen, bei denen dies überhaupt erst möglich ist (DAIG, 2015).

Da die Leitlinie nicht von staatlicher Seite, sondern durch unterschiedliche Fachgesellschaften ausgearbeitet wird, können sich zudem zahlreiche Interessenskonflikte der jeweiligen Autoren in der Bewertung einzelner Arzneimittel widerspiegeln. Insgesamt 41 Autoren haben offengelegt, inwieweit sie außerhalb der Erstellung der Leitlinie Verbindungen zur pharmazeutischen Industrie haben. Lediglich fünf der Autoren können als unabhängig von der Industrie bezeichnet werden. Alle übrigen Mitglieder erhielten finanzielle Zuwendungen, beispielsweise für Drittmittelprojekte, Beratertätigkeit in den Unternehmen oder Vortragstätigkeiten. Auch der Leitlinienkoordinator hatte Verbindungen zu den pharmazeutischen Unternehmen (DAIG, 2017). Die federführende Gesellschaft wird nicht von staatlicher Seite gefördert, sondern finanziert sich durch Mitgliedsbeiträge sowie durch derzeit sieben Fördermitgliedschaften, innerhalb derer die Fördermitglieder 5.000 oder 10.000 Euro an die Gesellschaft zahlen. Bei den Sponsoren handelt es sich um die pharmazeutischen Unternehmen Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Hexal, Janssen-Cilag, MSD und ViiV Healthcare, die alle antiretrovirale Arzneimittel anbieten (DAIG, 2014b; Lauer-Taxe, Stand: Dezember 2017).

Die US-amerikanische Leitlinie hingegen spricht für therapienaive Empfänger einer antiretroviralen Therapie nur eine Empfehlung für insgesamt neun verschiedene Kombinationen aus (plus einer weiteren, die jedoch an immunologische Bedingungen geknüpft ist, die nicht in der Breite vorkommen). Genau wie in der deutsch-österreichischen Leitlinie sind keine wirtschaftlichen, sondern lediglich medizinische Aspekte Grund für die Nennung. Darüber hinaus ist der jeweilige Grad der Evidenz zur Kombination angegeben. Es werden zudem zahlreiche Alternativtherapien genannt,

die jedoch meist wegen einer höher zu erwartenden Zahl an unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht als erste Wahl gelten oder die nur für bestimmte Patientengruppen relevant sind, beispielsweise wegen Resistenzen gegen einzelne Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen. Nachrangig werden Kombinationen mit Efavirenz oder Rilpivirin empfohlen. Auch die an der Entwicklung der Leitlinie beteiligten Autoren erhielten teilweise Zahlungen von pharmazeutischen Unternehmen für Berater- oder Forschungstätigkeiten. 27 der 45 Verfasser gaben an, keinen Interessenskonflikt zu besitzen. Die Erstellung der Leitlinie wird von staatlicher Seite finanziert (U.S. Department of Health and Human Services, 2016a, U.S. Department of Health and Human Services, 2016b).

Wirkstoffnamen	Handelsnamen	Pharmazeutischer Unternehmer	Therapieregime (Anzahl x Gabe)	Jahrestherapiekosten
Abacavir, Lamivudin, Dolutegravir	Triumeq®	ViiV Healthcare	1 x 1	14.324,95 €
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Dolutegravir	Truvada® und Generika plus Tivicay®	Gilead Sciences und Generika plus ViiV Healthcare	1 x 2	9.508,57 €
Tenofoviralafenamid, Emtricitabin, Dolutegravir	Descovy® plus Tivicay®	Gilead Sciences plus ViiV Healthcare	1 x 2	16.481,17 €
Tenofoviralafenamid, Emtricitabin, Elvitegravir, Cobicistat	Genvoya®	Gilead Sciences	1 x 1	13.167,86 €
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Elvitegravir, Cobicistat	Stribild®	Gilead Sciences	1 x 1	13.167,86 €
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Raltegravir	Truvada® und Generika plus Isentress®	Gilead Sciences und Generika plus MSD	1 x 2 + 1 x 1	10.758,02 €
Tenofoviralafenamid, Emtricitabin, Raltegravir	Descovy® plus Isentress®	Gilead Sciences plus MSD	1 x 2 + 1 x 1	17.757,62 €

Wirkstoffnamen	Handelsnamen	Pharmazeutischer Unternehmer	Therapieregime (Anzahl x Gabe)	Jahrestherapie-kosten
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Darunavir, Ritonavir	Truvada® und Generika plus Prezista® plus Norvir®	Gilead Sciences und Generika plus Janssen Cilag plus Abbvie	1 x 3	9.096,90 €
Tenofoviralafenamid, Emtricitabin, Darunavir, Ritonavir	Descovy® plus Prezista® plus Norvir®	Gilead Sciences plus Janssen Cilag plus Abbvie	1 x 3	16.069,49 €

Tabelle 2: Mögliche Therapieregime zur Behandlung von Erkrankungen mit HIV-1 gemäß amerikanischer Leitlinie

Im afrikanischen Raum wurde in Südafrika eine eigene Leitlinie entworfen. Diese gibt unterschiedliche Empfehlungen für Kinder, Schwangere und Stillende, Jugendliche sowie für Erwachsene ab. Für die große Gruppe der Erwachsenen werden lediglich zwei Therapievarianten empfohlen. Die Prävalenz für HIV-Erkrankungen ist in Südafrika außerordentlich hoch. Ausdrücklich wird auf die Nutzung von Kombinationspräparaten hingewiesen. Zudem ergeben sich zwei nachrangig empfohlene Alternativtherapien, falls Efavirenz nicht vertragen wird (National Department of Health, 2015).

Wirkstoffnamen	Handelsnamen	Pharmazeutischer Unternehmer	Therapieregime (Anzahl x Gabe)	Jahrestherapie-kosten
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Efavirenz	Atripla® und Generika	Gilead Sciences und Generika	1 x 1	9.502,78 €
Tenofovirdisoproxil, Lamivudin, Efavirenz	Viread® und Generika plus Epivir® und Generika plus Sustiva® und Generika	Gilead Sciences und Generika plus ViiV Healthcare und Generika plus Bristol-Myers Squibb und Generika	1 x 3	7.998,62 €
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Nevirapin	Truvada® und Generika plus Viramune® und Generika	Gilead Sciences und Generika plus Boehringer Ingelheim und Generika	1 x 2	4.661,37 €

Wirkstoffnamen	Handelsnamen	Pharmazeutischer Unternehmer	Therapieregime (Anzahl x Gabe)	Jahrestherapie-kosten
Tenofovirdisoproxil, Lamivudin, Nevirapin	Viread® und Generika plus Epivir® und Generika plus Viramune® und Generika	Gilead Sciences und Generika plus ViiV Healthcare und Generika plus Boehringer Ingelheim und Generika	1 x 3	9.583,09 €

Tabelle 3: Mögliche Therapieregime zur Behandlung von Erkrankungen mit HIV-1 gemäß südafrikanischer Leitlinie

Auch in anderen Ländern mit tendenziell hoher Prävalenz für HIV-Erkrankungen wie beispielsweise Nigeria existieren eigene Leitlinien. Herausgeber der Leitlinie ist das staatliche Gesundheitsministerium. Zur Behandlung von HIV-Erkrankungen werden insgesamt sechs Therapieregime empfohlen. Die Leitlinie stammt aus dem Jahre 2010 (Federal Ministry of Health, 2010).

Wirkstoffnamen	Handelsnamen	Pharmazeutischer Unternehmer	Therapieregime (Anzahl x Gabe)	Jahrestherapie-kosten
Azidothymidin, Lamivudin, Efavirenz	Combivir® und Generika plus Sustiva® und Generika	ViiV Healthcare und Generika plus Bristol-Myers Squibb und Generika	1 x 2 + 1 x 1	6.589,30 €
Azidothymidin, Lamivudin, Nevirapin	Combivir® und Generika plus Viramune® und Generika	ViiV Healthcare und Generika plus Boehringer Ingelheim und Generika	1 x 2 + 1 x 1	8.173,77 €
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Efavirenz	Atripla® und Generika	Gilead Sciences und Generika	1 x 1	9.502,78 €

Wirkstoffnamen	Handelsnamen	Pharmazeutischer Unternehmer	Therapieregime (Anzahl x Gabe)	Jahrestherapie-kosten
Tenofovirdisoproxil, Lamivudin, Efavirenz	Viread® und Generika plus Epivir® und Generika plus Sustiva® und Generika	Gilead Sciences und Generika plus ViiV Healthcare und Generika plus Bristol-Myers Squibb und Generika	1 x 3	7.998,62 €
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Nevirapin	Truvada® und Generika plus Viramune® und Generika	Gilead Sciences und Generika plus Boehringer Ingelheim und Generika	1 x 2	4.661,37 €
Tenofovirdisoproxil, Lamivudin, Nevirapin	Viread® und Generika plus Epivir® und Generika plus Viramune® und Generika	Gilead Sciences und Generika plus ViiV Healthcare und Generika plus Boehringer Ingelheim und Generika	1 x 3	9.583,09 €

Tabelle 4: Mögliche Therapieregime zur Behandlung von Erkrankungen mit HIV-1 gemäß nigerianischer Leitlinie

Weltweit ist Botswana eines der Länder mit der höchsten Prävalenz für HIV-Erkrankungen überhaupt. Auch in diesem Land existiert eine Leitlinie, die von staatlicher Seite bereitgestellt wird. Eine effiziente und gleichzeitig kostengünstige Variante ist auf Grund der hohen Fallzahl in diesem Land besonders wichtig. Als erste Wahl wird lediglich eine einzige Kombination genannt sowie eine Alternative, falls Kontraindikationen vorliegen (Ministry of Health, 2016).

Wirkstoffnamen	Handelsnamen	Pharmazeutischer Unternehmer	Therapieregime (Anzahl x Gabe)	Jahrestherapie-kosten
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Dolutegravir	Truvada® und Generika plus Tivicay®	Gilead Sciences und Generika plus ViiV Healthcare	1 x 2	9.508,57 €
Abacavir, Lamivudin, Dolutegravir	Triumeq®	ViiV Healthcare	1 x 1	14.324,95 €

Tabelle 5: Mögliche Therapieregime zur Behandlung von Erkrankungen mit HIV-1 gemäß Leitlinie der Republik Botswana

Insbesondere für Staaten, die nicht über eigene, nationale Leitlinien verfügen, sind die international gültigen Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von Bedeutung.

Lediglich zwei verschiedene Kombinationen gelten für die WHO als erste Wahl zur Behandlung erwachsener Personen; zudem werden Alternativtherapien mit Dolutegravir oder mit auf 400mg pro Tag reduziertem Efavirenz genannt, falls wegen Nichtverfügbarkeit oder wegen bestehender Kontraindikationen eine Therapie mit den Standardmitteln nicht möglich ist. Explizit wird zudem auf die Toxizität von Stavudin hingewiesen und von der Anwendung dieses Wirkstoffes abgeraten. Für Subgruppen wie Kinder, Jugendliche und Schwangere werden zum Teil abweichende Empfehlungen ausgesprochen. Auf den Grad der Evidenz weist die WHO in ihrer Leitlinie hin. Die Erstellung der Leitlinie wird von der WHO selbst finanziert. Ein Interessenskonflikt kann bei einigen der Autoren nicht ausgeschlossen werden, da die Experten teilweise Verbindungen zur pharmazeutischen Industrie haben. Im Vergleich zur Gruppe, die die deutsche oder amerikanische Leitlinie entwickelt hat, ist die Arbeitsgruppe der WHO jedoch zahlenmäßig größer und es finden sich zahlreiche Autoren, die frei von Interessenskonflikten sind (WHO, 2016a). Efavirenz wird auch von Generikaunternehmen vertrieben, jedoch in Deutschland nur in der Standarddosis von 600mg pro zu applizierender Einheit. Die Einnahme von 400mg Efavirenz erfordert in Deutschland aktuell die Einnahme von zweimal 200mg Sustiva® oder eine rezepturmäßige Herstellung einer entsprechend dosierten Arzneiform. Sustiva® und entsprechende Generika sind in der Dosierung von 400mg täglich nicht zugelassen (Bristol-Myers Squibb, 2016c). Eine Kostenreduktion ergäbe sich daher in

Deutschland nur, wenn Generika mit der reduzierten Dosis verfügbar wären. Die Anzahl einzunehmender Arzneimittel bei Therapien, die 400mg Efavirenz pro Tag beinhalten, verringert sich entsprechend, falls Arzneimittel zur Verfügung stehen, die exakt diese Menge an Wirkstoff enthalten.

Wirkstoffnamen	Handelsnamen	Pharmazeutischer Unternehmer	Therapieregime (Anzahl x Gabe)	Jahrestherapiekosten
Tenofovirdisoproxil, Lamivudin, Efavirenz (600mg)	Viread® und Generika plus Epivir® und Generika plus Sustiva® und Generika	Gilead Sciences und Generika plus ViiV Healthcare und Generika plus Bristol-Myers Squibb und Generika	1 x 3	7.998,62 €
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Efavirenz (600mg)	Atripla® und Generika	Gilead Sciences und Generika	1 x 1	9.502,78 €
Azidothymidin, Lamivudin, Efavirenz (600mg)	Combivir® und Generika plus Sustiva® und Generika	ViiV Healthcare und Generika plus Bristol-Myers Squibb und Generika	1 x 2 + 1 x 1	6.589,30 €
Azidothymidin, Lamivudin, Nevirapin	Combivir® und Generika plus Viramune® und Generika	ViiV Healthcare und Generika plus Boehringer Ingelheim und Generika	1 x 2 + 1 x 1	8.173,77 €
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Dolutegravir	Truvada® und Generika plus Tivicay®	Gilead Sciences und Generika plus ViiV Healthcare	1 x 2	9.508,57 €
Tenofovirdisoproxil, Lamivudin, Dolutegravir	Viread® und Generika plus Epivir® und Generika plus Tivicay®	Gilead Sciences und Generika plus ViiV Healthcare und Generika plus ViiV	1 x 3	14.430,29 €

Wirkstoffnamen	Handelsnamen	Pharmazeutischer Unternehmer	Therapieregime (Anzahl x Gabe)	Jahrestherapie-kosten
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Efavirenz (400mg)	Truvada® und Generika plus Sustiva®	Gilead Sciences und Generika plus Bristol-Myers Squibb	1 x 3	4.092,95 €
Tenofovirdisoproxil, Lamivudin, Efavirenz (400mg)	Viread® und Generika plus Epivir® und Generika plus Sustiva®	Gilead Sciences und Generika plus ViiV Healthcare und Generika plus Bristol-Myers Squibb	1 x 4	9.014,66 €
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Nevirapin	Truvada® und Generika plus Viramune® und Generika	Gilead Sciences und Generika plus Boehringer Ingel-heim und Generika	1 x 2	4.661,37 €
Tenofovirdisoproxil, Lamivudin, Nevirapin	Viread® und Generika plus Epivir® und Generika plus Viramune® und Generika	Gilead Sciences und Generika plus ViiV Healthcare und Generika plus Boehringer Ingel-heim und Generika	1 x 3	9.583,09 €

Spalte 1: Angegeben ist jeweils der Name des Altoriginals. Sind bereits generische Varianten verfügbar, erfolgt der Hinweis „und Generika“.

Spalte 2: Angegeben ist jeweils der Name des pharmazeutischen Herstellers, der zuerst das entsprechende Arzneimittel vertrieben hat. Existieren generische Varianten, erfolgt der Hinweis „und Generika“.

Spalte 3: Das bevorzugte Therapieregime errechnet sich anhand der minimalen Anzahl einzunehmender Arzneimittel. Wenn möglich, wird, wie in den meisten Leitlinien genannt, ein Kombinationspräparat zur Berechnung herangezogen.

Spalte 4: Arzneimittelpreisberechnung anhand der Lauer-Taxe unter Berücksichtigung von Teilpackungen bei 365 Behandlungstagen pro Jahr in der Standarddosierung für Erwachsene. Erstattungsbeträge und Herstellerrabatte werden berücksichtigt, während Apothekenrabatt und eventuell anfallende Rabatte durch Selektivverträge (Rabattverträge) unberücksichtigt bleiben, da nicht alle Kostenträger diese Rabatte in gleicher Höhe erhalten und diese nicht offengelegt werden. Die Berechnung erfolgt anhand von Originalia oder, falls vorhanden, anhand des jeweils preisgünstigsten Generikums. Reimporte werden nicht berücksichtigt. Die Jahrestherapiekosten beziehen sich auf den Erwerb der Arzneimittel in Deutschland. Stand der Preisberechnung: Februar 2018

Tabelle 6: Mögliche Therapieregime zur Behandlung von Erkrankungen mit HIV-1 gemäß WHO-Leitlinie

2.6 Präventivmaßnahmen zur Senkung der HIV-Inzidenz

Unter Prävention werden gemeinhin alle Ansätze zusammengefasst, die dazu beitragen sollen, die Inzidenz einer Krankheit zu senken und somit auch die Prävalenz einer solchen zu vermindern. Bei Präventionsmaßnahmen handelt es sich um Interventionen von Akteuren, um die Gesundheit einzelner Gruppen oder auch einzelner Personen positiv zu beeinflussen. Diese Akteure können öffentlich (wie z.B. die BZgA) oder privatwirtschaftlich (z.B. ein pharmazeutischer Unternehmer) organisiert sein und auch sekundäre Ziele, wie den Absatz der eigenen Produkte, im Blick haben. Um gezielt Präventionsmaßnahmen für besonders gefährdete Personen umsetzen zu können, ist eine vorherige Identifikation von Risiko- und Schutzfaktoren für das Auftreten einer bestimmten Erkrankung notwendig. Anhand solcher Risikofaktoren wird dann im Allgemeinen eine Präventionsstrategie aufgebaut. Obwohl die Behandlung chronischer Erkrankungen häufig teuer ist und die Vorbeugung von Infektionen dazu beitragen kann, hohe Behandlungskosten zu vermeiden, wird nur ein geringer der Teil des Budgets von gesetzlichen Krankenversicherungen für Präventionsarbeit ausgegeben. Das in Deutschland etablierte Krankenkassensystem ist strukturell nicht auf solche Aufgaben vorbereitet, da als Kernaufgabe im Sozialgesetzbuch die finanzielle Unterstützung für ärztliche Dienstleistungen und Arzneimittelkosten definiert ist. Die Herausforderung von Präventionsarbeit liegt darin, den Adressaten auch tatsächlich zu erreichen. Denn obwohl gezeigt werden konnte, dass Krankheiten, die sich durch die Vermeidung von Risikofaktoren effektiv beeinflussen lassen, gehäuft in sozial und ökonomisch eher schwachen Gesellschaftsschichten vorkommen, so sind gerade Personen dieser Gruppe besonders schlecht für Präventionsmaßnahmen zugänglich und dementsprechend wichtig ist eine klare Zielausrichtung einer präventiven Maßnahme (Hurrelmann et al., 2014).

Prävention hat mit Blick auf die HIV-Problematik grundsätzlich das Ziel, das Auftreten von Neuerkrankungen gänzlich oder teilweise zu verhindern oder den Krankheitsverlauf zu verzögern, denn da bis heute trotz intensiver staatlicher und privatwirtschaftlicher Bemühungen kein effektiver Impfstoff gegen HIV existiert, stellt Präventionsarbeit eine der wichtigsten Säulen zur Eindämmung der Epidemie dar (Roggendorf et al., 2014).

Eine präventive Maßnahme richtet sich meist an eine Risikogruppe, von der zu erwarten ist, dass sie in Zukunft von einer Krankheit betroffen sein könnte (Selektivprävention) oder diese bereits besitzt, mit dem Ziel, das Ausmaß der Erkrankung zu verringern. Alternativ kann sich eine Präventivmaßnahme auch an die gesamte Bevölkerung richten (universelle Prävention), wenn beispielsweise keine spezifische Risikogruppe ermittelbar ist oder ein öffentliches Interesse daran besteht, möglichst viele Personen und breite Schichten anzusprechen. Prävention wird häufig in verschiedene Kategorien eingeteilt, abhängig davon, an welchem Zeitpunkt, bezogen auf ein zuvor definier-

tes Ereignis, die Intervention ansetzt. So zielt die Primärprävention darauf ab, die Inzidenz von Neuerkrankungen zu senken und richtet sich somit an gesunde Individuen. Durch Primärprävention kann das Auftreten von Risikofaktoren für bestimmte Erkrankungen abgesenkt werden. Im Bereich der HIV-Erkrankung kann beispielsweise die sexuelle Aufklärung dazu führen, dass weniger ungeschützter Sexualverkehr praktiziert wird, der als ein Hauptinfektionsrisiko für eine Übertragung des HI-Virus gilt. Notwendig für eine solche Maßnahme ist die entsprechende Kenntnis über Risiko- und Sicherheitsfaktoren sowie über Zielgruppen, an die sich eine Intervention richten soll. Sekundärprävention richtet sich hingegen an Menschen, die durch Risikofaktoren überdurchschnittlich häufig von einer Erkrankung betroffen sind. Screeningmaßnahmen zur Krankheitsfrüherkennung sind effektiv, um die Verbreitung einer Infektionskrankheit einzudämmen und letztlich die Prävalenz in der Bevölkerung abzusenken. Wird beispielsweise eine Infektion mit dem Hepatitis C - Virus durch ein Screeningprogramm, das sich speziell an Menschen richtet, die sich intravenös Drogen verabreichen, diagnostiziert und der Patient behandelt, kann diese Person keine weiteren Personen mehr anstecken. Die Tertiärprävention richtet sich speziell an Personen, die bereits erkrankt sind mit dem Ziel, die Erkrankung zu lindern oder ein Wiederauftreten zu verhindern. Nach einer ausgeheilten Hepatitis C - Erkrankung könnte beispielsweise ein Patient, der sein Risikoverhalten nicht geändert hat, in kurzen Abschnitten auf ein Rezidiv hin untersucht werden. Da es sich bei einer Infektion mit HIV und HCV jeweils um Erkrankungen handelt, die extern erworben werden und nicht, wie beispielsweise Tumorerkrankungen, auch zufällig entstehen können, sind die meisten ermittelbaren Risikofaktoren behavioural Natur. Primärpräventive Maßnahmen zielen daher in aller Regel auf den Aufbau geeigneter Schutzfaktoren ab, die den Risikofaktoren entgegenwirken sollen (Kryspin-Exner/Pintzinger, 2014; Leppin, 2014).

Da allgemein bekannt ist, dass ungeschützte Sexualkontakte, insbesondere zwischen männlichen Personen, resultierend aus einem besonders hohen sexuellen Risikoverhalten, eine der Hauptursachen für eine Infektion mit HIV sowie auch Infektionen mit weiteren sexuell übertragbaren Krankheiten wie Syphilis, Gonorrhoe und Genitalherpes in der westlichen Welt darstellen, kann eine erfolgreiche Verhaltensprävention im besten Fall dazu führen, die Inzidenz solcher Erkrankungen innerhalb einer Bevölkerungsgruppe herabzusenken. Das Risikoverhalten in Bezug auf Sexualität ist allgemein bei Männern im Vergleich zu Frauen gesteigert und zeigt sich innerhalb der Hochrisikogruppe der Männer, die Sex mit Männern haben, häufig in der überdurchschnittlichen Anzahl an Sexualpartnern und dem besonders häufigen Verzicht auf Schutzmaßnahmen wie den Gebrauch von Kondomen. Auch besteht ein Zusammenhang zwischen Risikoverhalten und der Einnahme legaler und illegaler Drogen, da derartiger Konsum die korrekte Anwendung von Kondomen erschwert sowie die Einschätzung eines konkreten Risikos verringern kann. Auch die Problemerkennung, also eine Art Bewusstsein dafür, besonders gefährdet zu sein, scheint bei vielen Menschen in Folge einer gestörten Selbstwahrnehmung, nur in geringem Maße zu existieren. Auch eine Art Gewöhnungseffekt bei Personen, die sich trotz Erlebens riskanter, sexueller Risikosituationen zu-

nächst nicht mit einer sexuell übertragbaren Krankheit infizieren, lässt sich beobachten. Entsprechend schwierig gestaltet sich die Präventionsarbeit in dieser Risikogruppe, die auch nach vielen Jahren Präventionsarbeit in Deutschland und anderen Teilen Europas immer noch besonders betroffen ist (Brinkmann, 2014). Erklärungsversuche, weshalb sich erhöhtes Risikoverhalten gegenüber einem in vielen Fällen vorhandenen Risikobewusstsein durchsetzt, liefern unterschiedliche kognitive Strategien, die nicht nur aus dem Bereich der HIV-Prävention bekannt sind. Diese Mechanismen, die unter dem Sammelbegriff der kognitiven Dissonanz zusammengefasst werden können, beinhalten eine selektive Informationswahrnehmung, oftmals unrealistische Vergleiche mit größeren Gefahrensituationen, das Zurückweisen persönlicher Konsequenzen aus einer Gefahrensituation heraus, eine meist wenig passende, individuelle Kosten-Nutzen-Abwägung oder auch den Verweis auf Kontrollmöglichkeiten. Das Phänomen zeigt sich in Bezug auf eine Reihe von Verhaltensweisen wie dem Konsum legaler sowie illegaler Drogen, schlechter Ernährung, Bewegungsarmut und auch sexuellem Risikoverhalten (Siegrist, 2012). Groß angelegte Kampagnen, die Hochrisikogruppen dazu bewegen sollen, Kondome bei gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten zu verwenden, werden der Verhaltensprävention zugerechnet, deren Ziel stets die Verbesserung des individuellen Gesundheitsverhaltens ist. Jedoch sind auch Maßnahmen aus dem Gebiet der Verhältnisprävention möglich, die durch die Veränderung der Umwelt gefährdeter Personen Risiken minimieren sollen. Als Beispiel kann hier das Angebot kostenfreier Spritzen an Drogenabhängige genannt werden, um das so genannte *needle sharing* zu reduzieren (Leppin, 2014).

Die Behandlung und Vorbeugung chronischer Erkrankungen ist besonders wichtig, da sich mehr als drei Viertel aller Todesfälle in Europa auf eine solche zurückführen lassen und sich durch geeignete Form von Präventionsmaßnahmen Einfluss auf die Entstehung oder den Verlauf chronischer Erkrankungen nehmen lässt (Jakubowski, 2012).

2.6.1 Postexpositionsprophylaxe

Als Postexpositionsprophylaxe (PEP) wird die gleichzeitige Gabe von zwei bis drei antiretroviral wirksamen Substanzen an eine nicht mit HIV-infizierte Person über einen Zeitraum von mindestens 28 Tagen innerhalb eines kurzen Zeitfensters nach einem konkreten Ereignis, das zu einer HIV-Infektion geführt haben könnte, bezeichnet. Ziel dieser Maßnahme ist das Verhindern der Einnistung des HI-Virus in den Organismus und das Ausbleiben einer Serokonversion, die ohne PEP zu erwarten wäre. Bei einer bestehenden, nicht zuvor diagnostizierten HIV-Infektion ist die PEP wegen Resistenzbildung gegen die PEP-Wirkstoffe kontraindiziert und eine antiretrovirale Therapie indiziert (WHO, 2014).

Die Wirksamkeit der PEP konnte bisher nicht in randomisiert-kontrollierten Studien nachgewiesen werden, da das Vorenthalten einer möglicherweise hoch wirksamen Chemoprophylaxe ethisch

nicht zu rechtfertigen wäre. Dementsprechend existieren auch keine Arzneimittel, die zur PEP formal zugelassen sind und eine Verordnung der Präparate erfolgt außerhalb ihrer Zulassung. Die Effizienz einer PEP konnte jedoch in einer Vielzahl von Fall-Kontroll-Studien gezeigt werden, in denen mit HIV in Kontakt gekommene, seronegative Personen antiretroviral wirksame Substanzen eingenommen hatten und es in Folge der Prophylaxe zu keiner Serokonversion kam. Die erste zu diesem Zweck eingesetzte Substanz war Azidothymidin. Da gesetzlich Versicherte gemäß §23 SGB V keinen Anspruch auf Arzneimittel haben, die nicht medizinisch notwendig sind (dazu kann auch die Verordnung unsachgemäß zu gebrauchender Arzneimittel zählen), stellte die PEP den verschreibenden Arzt vor das Problem, von den Kostenträgern in Regress genommen zu werden, sofern nicht vor der Abgabe eine Kostenübernahme von der Krankenversicherung erhalten worden war, andererseits aber die Notwendigkeit, die Substanzen möglichst schnell applizieren zu können. Das Ausstellen einer Privatverordnung dürfte durch die hohen Kosten für die Arzneimittel keine ausreichende Lösung für die Betroffenen darstellen (Lauer-Taxe, Stand: Januar 2017; SGB V, 2017b; Sultan et al., 2014).

Die Erfolgswahrscheinlichkeit einer PEP liegt nicht bei 100 Prozent. Es sind Einzelfälle bekannt, in denen trotz konsequenter Anwendung eine Serokonversion erfolgte und die PEP somit versagt hat (Thomas et al, 2015). Der Erfolg einer PEP hängt maßgeblich davon ab, wann sie begonnen wird. Allgemein empfohlen wird der Einsatz spätestens 72 Stunden nach erfolgter Exposition. Weiterhin beeinflussen der genaue Erregertyp, insbesondere bereits vorhandene Resistenzen gegen Wirkstoffe oder sogar Wirkstoffgruppen, die Adhärenz und die Pharmakokinetik der Arzneistoffe den Erfolg einer PEP. Da HIV zunächst zu einer lokalen Entzündung zu führen scheint und Ziel einer PEP ist, das Fortschreiten der Entzündung zu hemmen, bis diese schließlich abgeklungen ist, sind nur Stoffe als PEP-Bestandteile geeignet, die das jeweilig betroffene Gewebe gut penetrieren (Sultan et al, 2014).

Auch erneute Exposition mit HIV gefährdet den Erfolg einer sonst vermutlich ausreichend wirksamen PEP. In einigen Fällen konnte es durch inadäquates Risikoverhalten, insbesondere durch wiederholte sexuelle Risikokontakte, zur Serokonversion kommen, ohne von einem PEP-Versagen sprechen zu können, da die Vermeidung weiterer Risikoexposition ebenfalls Bestandteil der PEP-Strategie ist (Thomas et al, 2015).

Bestandteil jeder PEP sollte somit auch die Aufklärung des Patienten über mögliche Anwendungsfehler sein, die formal nichts mit der Adhärenz zu tun haben. Der konsequente Gebrauch von Kondomen während der Dauer einer PEP sollte den Anwendern angeraten werden. Weiterhin müssen PEP-Nutzer über mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgeklärt werden, die den Einsatz einer PEP oft limitieren. Da keine verlässlichen Daten existieren, zu welchem Anteil eine PEP eingenommen werden muss, um wirksam zu sein, sollte eine möglichst hohe Adhärenz angestrebt

werden. Die Adhärenz zeigt sich jedoch in vielen Studien als mangelhaft und führt daher zum PEP-Versagen. Insbesondere azidothymidinhaltige Präparate sind oft schlecht verträglich. Den Anwendern muss daher vermittelt werden, dass die Wirksamkeit der PEP mit jeder nicht eingenommen Dosis sinkt. Als Dauer der Anwendung werden allgemein 28 Tage angegeben, obwohl hierzu keine Evidenz vorliegt (Sultan et al, 2014).

Die Adhärenz in Bezug auf eine PEP hängt maßgeblich davon ab, welche Substanzen als Prophylaxe gegeben werden. Eine Kombination aus Tenofovir, Emtricitabin und geboostertem Lopinavir oder Raltegravir wird dabei häufiger nach ärztlicher Anweisung bis zur letzten Dosis eingenommen als eine Kombination aus Azidothymidin, Lamivudin und geboostertem Lopinavir. Eine besonders hohe Adhärenz weisen bei Betrachtung einzelner Subgruppen die Erstanwender einer PEP und Patienten auf, die über dem Altersdurchschnitt lagen. Die Adhärenz zur PEP steht in kausalem Zusammenhang zu ihrer Effektivität (Thomas et al, 2015). Unklar bleibt, ob die PEP mit drei Substanzen eine Infektion in höherem Maße verhindert als mit lediglich zwei Arzneistoffen. Bei bekannter Resistenz des Erregerstammes gegen einen antiretroviralen Wirkstoff kann ein zusätzlicher Bestandteil sinnvoll sein. Möglicherweise profitieren zudem Menschen von der Tripel-PEP, wenn sie einem besonders hohen Infektionsrisiko ausgesetzt waren, beispielsweise nach einer Bluttransfusion. Vergleichende Ergebnisse unterschiedlicher PEP-Strategien existieren quasi gar nicht. Darüber hinaus ist kaum bekannt, welche Substanz die Duo-PEP sinnvoll ergänzt. Klinisch angewandt werden, trotz sehr geringer Evidenz, die geboosterten HIV-Proteasehemmstoffe Lopinavir, Atazanavir und Darunavir sowie Raltegravir, Nevirapin und Efavirenz (Ford et al, 2015).

Zu beachten ist, dass die NNRTI nur gegen HIV-1 wirksam, gegen HIV-2 jedoch unwirksam sind, die Integrase- und Proteasehemmstoffe hingegen beide Viren in ihrer Replikation hemmen. Sollte der Risikokontakt mit einer mit HIV-2 infizierten Person erfolgt sein, wäre dies bei der Auswahl des dritten Wirkstoffes zu berücksichtigen. Proteasehemmstoffe hingegen sind für Wechselwirkungen mit einer Vielzahl anderer Arzneistoffe bekannt. Diese sind deshalb ebenfalls nicht für jeden Anwender geeignet. Gründe für den Einsatz einer PEP mit nur zwei Substanzen sind beispielsweise zu erwartende Arzneimittelwechselwirkungen, und -unverträglichkeiten. Bei der Anwendung an Erwachsenen gilt die Tripel-PEP als Standard und die Duo-PEP als Ausweichmethode (Sultan et al, 2014).

Die Auswahl geeigneter Substanzen für eine PEP zur Anwendung an Kindern ist ähnlich schwierig wie für die Anwendung bei Erwachsenen, da keines der erhältlichen Präparate hierfür zugelassen ist. Empirisch erprobt ist lediglich eine Kombination aus Azidothymidin und Lamivudin. Auch bei Kindern kann die PEP um einen dritten Wirkstoff ergänzt werden, in der Regel Raltegravir oder geboostertes Lopinavir. Die Adhärenz zeigt sich in klinischen Studien oftmals ähnlich niedrig wie bei der Therapie von adulten Personen und liegt nicht selten bei weniger als 65 Prozent. Die PEP

bei Säuglingen und Kindern spielt eine wichtige Rolle, da durch sie eine vertikale Übertragung nach der Geburt verhindert werden soll. Studienergebnisse mit der für Erwachsene bevorzugten Kombination aus Tenofovir und Emtricitabin, die häufig besser verträglich ist als Azidothymidin, liegen bisher nicht vor. Zu bedenken ist auch, dass eine für Kinder geeignete Darreichungsform gewählt werden muss, zum Beispiel in Form von Pulver zum Anfertigen einer Suspension zum Einnehmen (Penazzato et al, 2015).

Erfolgt die PEP mit insgesamt drei Wirkstoffen, erfordert die dritte Substanz in der Regel eine zweimal tägliche Gabe, während die Duo-PEP aufgrund der vergleichsweise langen Halbwertszeiten der Wirkstoffe nur einmal täglich eingenommen werden muss. Mit der zweiten Dosis am Tag scheint jedoch die Adhärenz zu sinken, die maßgeblich für den Erfolg der PEP verantwortlich ist. Das Ziel der Entwickler wirksamer PEP-Präparate muss somit ein Arzneimittel sein, das einmal täglich eingenommen werden kann. Eine höhere Adhärenz konnte für eine einmal täglich einzunehmende PEP nachgewiesen werden, die als Wirkstoffe Tenofovir, Emtricitabin und Rilpivirin enthielt (Foster R et al, 2015). Die Adhärenz wird ferner davon beeinflusst, ob der Verordner dem Patienten direkt die komplette Monatspackung an Arzneimitteln bereit stellt oder dieser zunächst einen Teil erhält und sich erneut an einen Arzt wenden muss. Ein einmaliger Kontakt mit dem Patienten scheint sich als positiv in Bezug auf die Adhärenz auszuwirken (Ford/Mayer, 2015).

Generelle Voraussetzung für das Angebot einer PEP ist ein funktionierendes, öffentliches Gesundheitssystem, da die PEP spätestens 72 Stunden nach dem Risikokontakt begonnen werden muss. In den westlichen Industrienationen, die über ein solches Gesundheitssystem verfügen, sind die Anwender einer PEP überwiegend männlich und gehören zur Gruppe der MSM. Innerhalb dieser Gruppe von Menschen liegt im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung der jeweiligen Nation eine erhöhte Prävalenz von HIV-Erkrankungen vor (Sultan et al., 2014).

Die WHO empfiehlt eine PEP Personen, die durch direkten Schleimhautkontakt oder durch parenterales Eindringen von virushaltigem Material eine HIV-Exposition erfahren haben. Ob eine Person für eine PEP geeignet ist, sollte durch einen initialen HIV-(Schnell)test festgestellt werden. Einige Monate nach beendeter PEP ist zudem ein HIV-Test als Erfolgskontrolle indiziert. Ausgeschlossen wird die PEP bei HIV-positivem Serostatus, bei einem Risikokontakt mit einer HIV-negativen Person oder wenn die Exposition durch eine Körperflüssigkeit zustande kam, die als übertragendes Medium ungeeignet ist wie beispielsweise Schweiß. Die Organisation berücksichtigt in ihrer Leitlinie in Bezug auf den Schleimhautkontakt mit Virusmaterial keine unterschiedlichen Arten von sexuellem Kontakt, verweist jedoch auf die unterschiedliche Kontagiosität, die sich aus den verschiedenen Sexualpraktiken ergibt. Die WHO-Leitlinie schließt Übertragungswege mit niedriger Übertragungswahrscheinlichkeit als Grundlage für eine PEP jedoch nicht explizit aus (WHO, 2014).

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen und Österreichischen AIDS-Gesellschaft, die für die meisten Mediziner in Deutschland maßgeblich sein dürfte, fasst die Infektionswahrscheinlichkeiten in drei Gruppen zusammen, denen eine PEP empfohlen, angeboten oder der von einer PEP abzuraten sei. Die Leitlinie berücksichtigt dabei einerseits die Art und Weise des Kontaktes, andererseits aber auch die Prävalenz für HIV-Erkrankungen in den jeweiligen Risikogruppen. Beispielsweise wird eine PEP nach ungeschütztem Analverkehr für MSM empfohlen, Heterosexuellen jedoch abgeraten, da die Wahrscheinlichkeit eines HIV-positiven Sexualpartners niedriger ist. Als Substanzen werden die bereits erwähnten Kombinationen in Form einer Tripel-PEP empfohlen. (DAIG, 2013).

Da keines der im Markt befindlichen Präparate eine Zulassung als Bestandteil einer PEP hat, handelt es sich bei der Anwendung um einen klassischen *Off-Label-Use*, der nicht Teil des Leistungskataloges der Krankenkassen ist. Der im Einzelfall notwendige Einsatz von Chemotherapeutika zur Verhütung einer Krankheit hingegen stellt seit einigen Jahren eine Ausnahme dar. Der behandelnde Arzt muss somit entscheiden, ob die Krankenkasse in der Leistungspflicht ist oder nicht (DAIG, 2013). Eine PEP auf Wunsch, beispielsweise nach Exposition mit einem nur geringen Risiko für eine Übertragung des Virus, müsste vom Anwender selbst bezahlt werden.

Ob eine PEP sinnvoll ist oder nicht, muss ein qualifizierter Arzt in Kooperation mit dem Patienten entscheiden. Als Hilfe steht einem Verordner in Deutschland die entsprechende Leitlinie zur Verfügung. Eine genaue Wahrscheinlichkeit für eine Infektion durch ein bestimmtes Ereignis wie eine Nadelstichverletzung, eine Bluttransfusion oder durch einen ungeschützten Sexualkontakt lässt sich kaum vorhersagen. Lediglich Risikofaktoren wie Analverkehr, Einnahme der rezeptiven Position (unabhängig von der Art und Weise des Sexualkontakts) oder der Verzicht auf Kondome können identifiziert werden. In einer Metaanalyse konnte näherungsweise ein Wert von rund 1,4 Prozent Ansteckungswahrscheinlich für ungeschützten, rezeptiven Analverkehr errechnet werden. Alle anderen Übertragungswege durch sexuelle Aktivität stellten eine geringe Gefahr für eine Infektion dar (Baggaley et al., 2010). Darüber hinaus kann zwar die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit für eine Ansteckung durch sexuellen Kontakt mit einer unbekannten Person niedrig, im Einzelfall jedoch erheblich sein, wenn beispielsweise diese mit HIV infiziert, aber unbehandelt ist, eine entsprechend hohe Viruslast in sich trägt und womöglich gegen Chemotherapeutika resistente Viren in sich trägt.

Abhängig von der Art der Exposition gibt die aktuelle Leitlinie in Deutschland zur PEP die Anweisung, eine PEP zu empfehlen, sie dem Patienten anzubieten oder zu informieren, dass eine Maßnahme nicht erforderlich sei. Es werden konkrete Werte für Übertragungswahrscheinlichkeiten bei sexuellem Kontakt angeben, allerdings mit dem Hinweis, dass es sich um grobe Anhaltspunkte halte (DAIG, 2013). Es ist fraglich, ob die Angabe solcher Zahlen der Gesundheit der Patienten

dienlich ist, da die niedrigen Quoten suggerieren, dass eine Ansteckung äußerst unwahrscheinlich ist.

Als Standardtherapie wird in der Leitlinie eine 28 – 30-tägige Einnahme einer einzelnen Kombination genannt. Darüber hinaus werden drei Alternativregime erwähnt. Abgeraten wird von den Substanzen Nevirapin und Abacavir, da schwere Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden können (DAIG, 2013).

Wirkstoffnamen	Handelsnamen	Pharmazeutischer Unternehmer	Therapieregime (Anzahl x Gabe)	Therapiekosten
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Raltegravir	Truvada® und Generika plus Isentress®	Gilead Sciences und Generika plus MSD	1 x 2 + 1 x 1	902,16 €
Azidothymidin, Lamivudin, Raltegravir	Combivir® und Generika plus Isentress®	ViiV Healthcare und Generika plus MSD	2 x 2	1.193,95 €
Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Lopinavir, Ritonavir	Truvada® und Generika plus Kaletra®	Gilead Sciences und Generika plus Abbvie	1 x 3 + 1 x 2	857,95 €
Azidothymidin, Lamivudin, Lopinavir, Ritonavir	Combivir® und Generika plus Kaletra®	ViiV Healthcare und Generika plus Abbvie	2 x 3	1.149,74 €

Spalte 1: Angegeben ist jeweils der Name des Altoriginals. Sind bereits generische Varianten verfügbar, erfolgt der Hinweis „und Generika“.

Spalte 2: Angegeben ist jeweils der Name des pharmazeutischen Herstellers, der zuerst das entsprechende Arzneimittel vertrieben hat. Existieren generische Varianten, erfolgt der Hinweis „und Generika“.

Spalte 3: Das bevorzugte Therapieregime errechnet sich anhand der minimalen Anzahl einzunehmender Arzneimittel. Wenn möglich, wird, wie in den meisten Leitlinien genannt, ein Kombinationspräparat zur Berechnung herangezogen.

Spalte 4: Arzneimittelpreisberechnung anhand der Lauer-Taxe für eine Behandlung (28 - 30 Tage) in der Standarddosierung für Erwachsene. Erstattungsbeträge und Herstellerrabatte werden berücksichtigt, während Apothekenrabatt und eventuell anfallende Rabatte durch Selektivverträge (Rabattverträge) unberücksichtigt bleiben, da nicht alle Kostenträger diese Rabatte in gleicher Höhe erhalten. Die Berechnung erfolgt anhand von Originalia oder, falls vorhanden, anhand des jeweils preisgünstigsten Generikums. Reimporte werden nicht berücksichtigt. Die Therapiekosten beziehen sich auf den Erwerb der Arzneimittel in Deutschland. Stand der Preisberechnung: Februar 2018

Tabelle 7: Mögliche Therapieregime zur HIV-Postexpositionsprophylaxe gemäß Leitlinie der DAIG

Die medikamentösen Kosten einer PEP haben sich nach Ablauf des Patents von Truvada® deutlich reduziert, da eine Kombination aus diesem Arzneimittel mit Raltegravir (Isentress®) als erste Wahl gilt und die Generika deutlich preiswerter zu beschaffen sind als das Originalprodukt. Das Patent auf den Vertrieb von raltegravirhaltigen Arzneimitteln ist noch nicht abgelaufen; eine Kostenreduktion wäre in Bezug auf die dritte Komponente nur durch einen Austausch gegen z.B. Efavirenz, das bereits generisch verfügbar ist, denkbar. Die Kosten für eine einmonatige PEP lagen vor Ablauf des Patents von Kombinationen auf Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin bei 1.700 € allein für die benötigten Arzneimittel (rund 820 € für Truvada® sowie 880 € für Isentress®) und sind ohne Berücksichtigung von teilweise bereits bestehenden Rabattverträgen auf 950 € gefallen (70 € für generisches Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin sowie 880 € für Isentress®). Die Berechnung erfolgt unter Berücksichtigung des Herstellerrabattes, jedoch ohne Apothekenrabatt bzw. Nachlässen durch Selektivverträge einzelner Krankenkassen oder Zuzahlungen (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018). Wenn nicht bereits aus ethischen Gründen unabdingbar, so zeigt sich anhand der hohen Behandlungskosten, die bei der Versorgung von HIV-Patienten entstehen, dass eine anlassbezogene PEP auch aus wirtschaftlichen Gründen sinnvoll ist.

Im April 2018 hat der G-BA diskutiert, ob eine Untersuchung der PEP durch die Expertengruppe *Off-Label* im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sinnvoll wäre, um die entsprechenden Arzneimittel künftig, bei positivem Votum, in Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie aufzunehmen. In diesem Fall müsste dann durch einen behandelnden Arzt keine Genehmigung zur Verschreibung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen mehr eingeholt werden. Im Ergebnis wurde auf einen Verweis an die Bonner Behörde verzichtet und stattdessen erklärt, dass der Einsatz einer antiretroviralen Therapie im Rahmen einer Postexpositionsprophylaxe sinnvoll und wirtschaftlich sei, sofern nach Einschätzung durch den behandelnden Arzt im konkreten Einzelfall ein hohes Infektionsrisiko bestanden habe. Sofern dann leitliniengerecht therapiert werde, sei der Einsatz einer PEP ausdrücklich medizinisch sinnvoll und zweckmäßig. Der G-BA hat damit die verordnenden Ärzte vor eventuellen Regressansprüchen geschützt (G-BA, 2018a).

2.6.2 Präexpositionsprophylaxe

Im Gegensatz zur Postexpositionsprophylaxe, bei der eine prophylaktische Gabe von Arzneimittel unmittelbar nach einer Risikoexposition erfolgt, soll im Rahmen einer Präexpositionsprophylaxe (PrEP) bereits vor dem eigentlichen Ereignis eine Infektion durch eine vorbeugende Tabletteneinnahme verhindert werden. Sowohl bei der Prä- als auch bei der Postexpositionsprophylaxe spielt die kontinuierliche Gabe der einzunehmenden Arzneimittel eine große Rolle. Mit jeder nicht eingenommen Dosis nimmt die Wirkung der Tabletten als Schutzfaktor ab. Eine Aufklärung durch geschultes Personal, die auch auf psychosoziale Faktoren abzielt, ist daher obligatorisch und eine reine Abgabe entsprechender Präparate ohne umfassende Beratung nicht zielführend. Viele Perso-

nen dieses Anwenderkreises haben beispielsweise Angst vor Stigmatisierung und Ausgrenzung, weil sie befürchten, dass andere Menschen fälschlicherweise denken, sie seien mit HIV infiziert, weil sie sich einer chemoprophylaktischen Maßnahme unterziehen (Blashill et al., 2015). Anwender chemoprophylaktischer Maßnahmen sind überdurchschnittlich häufig abhängig von Drogen oder mit psychischen Erkrankungen konfrontiert; insbesondere Depressionen sind häufig zu beobachten. Weshalb die Prävalenz in dieser Populationsgruppe für derartige Erkrankungen im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung gesteigert ist, verbleibt jedoch aktuell unklar (Cochran et al., 2003). Die Abklärung auf Vorliegen psychischer Erkrankungen kann bei der Verordnung von Arzneimitteln wie HIV-Therapeutika, die eine sehr hohe Adhärenz erfordern, förderlich sein, da eine Depression sich nachweislich negativ auf die Therapietreue der Patienten auswirkt. Folglich kann die Diagnose und anschließende Behandlung einer solchen Erkrankung dazu führen, dass die chemoprophylaktische Maßnahme besser wirksam ist (Gonzalez et al., 2011).

Wie bereits erwähnt, ist eine Infektion mit HIV-1 in Entwicklungsländern hauptsächlich eine Bedrohung für heterosexuelle Personen unabhängig vom Geschlecht, während in westlichen Industrienationen vorwiegend MSM eine besonders gefährdete Personengruppe darstellen. Viele Beratungsangebote, auch in Deutschland, richten sich daher an diese Zielgruppe. Auffällig ist, dass es innerhalb dieser Subgruppe eine Korrelation zwischen sexuellem Risikoverhalten und dem Auftreten depressiver Erkrankungen zu geben scheint. Als Präventionsmaßnahme kann somit die Behandlung solcher psychischer Erkrankungen sowohl bei Gefährdern als auch bei Gefährdeten sein. Wie O'Cleirigh et al. berichten, ist es bisher nicht bekannt, wie sich dieser Zusammenhang genau darstellt oder erklären lässt. Denkbar sei ein mangelndes Selbstwertgefühl, aus dem heraus die Einstellung resultiere, dass es unerheblich sei, sich oder andere mit HIV zu infizieren. In Bezug auf bereits mit HIV-1 infizierte Personen konnte gezeigt werden, dass diese ihr individuelles Risikoverhalten reduzierten, nachdem die depressive Erkrankung erfolgreich behandelt worden war. Insbesondere Personen, die eine mittelschwere Depression aufwiesen, neigten zu einem hohen Risikoverhalten, während leichte oder schwere Depressionen weniger starke Auswirkungen darauf hatten. Als Erklärungsansatz dient die Hypothese, dass schwer Depressive generell im Antrieb gehemmt sind und auch wenig Motivation für sexuelle Aktivitäten hätten (O'Cleirigh et al., 2013). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Symptome depressiver Erkrankungen sich direkt über biochemische Prozesse auf das Immunsystem, das maßgeblich bei HIV-Infektionen den Verlauf der Erkrankung bestimmt, auswirkt. Da auch ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten depressiver Erkrankungen und dem Gebrauch von Alkohol und auch illegalen Drogen wie Cannabis, Methamphetamin oder Amylnitrit nachgewiesen ist und auch einige dieser Substanzen in den körpereigenen Metabolismus nachhaltig eingreifen (so führt das Vorhandensein einer Depression sowie der Gebrauch solcher Substanzen zu einer Erhöhung des Cortisolspiegels und weiter zu einer Immunsuppression), können derartig exponierte Personen sich leichter mit HIV infizieren oder

bereits bestehende Infektionen sich leichter ausbreiten und die Krankheitsprogression beschleunigen (Schuster et al., 2012).

Die Effektivität und Sicherheit der pharmakotherapeutischen Präexpositionsprophylaxe wurde in verschiedenen Studien mit unterschiedlichem Design untersucht und ist auch weiterhin Gegenstand der Forschung. Wie die folgenden Abschnitte zeigen, wurde die PrEP in hetero- oder homosexuellen Hochrisikogruppen erprobt. Als Effektivitätsfaktor wird die relative Risikoreduktion, als das Ausmaß, um das sich die Ansteckungsgefahr durch eine prophylaktische Arzneimittelgabe reduzieren lässt, angegeben.

Eine der ersten Studien, in der Patienten bereits vor Risikoexposition Arzneimittel angeboten wurden, war die doppelblinde Studie CAPRISA 004. Die ausnahmslos weiblichen, sexuell aktiven Teilnehmerinnen erhielten jedoch keine Tabletten, sondern ein tenofovirhaltiges Vaginalgel in einer Konzentration von 1,0 Prozent oder ein entsprechendes Placebo. Das Gel musste maximal zweimal täglich appliziert werden. Rund 900 Teilnehmerinnen beteiligten sich an der Studie, die zeigen konnte, dass das Gel bei sehr guter Verträglichkeit das Risiko einer HIV-Infektion absenken konnte. Die relative Risikoreduktion war abhängig von der Therapietreue (39 Prozent im Durchschnitt und 54 Prozent bei Anwenderinnen, die die Therapie konsequent durchführten). Die Wirksamkeit war außerdem in Bezug auf HIV-2 höher als auf HIV-1. Mit 9,1 Neuinfektionen pro 100 Patientenjahren wurde die Studie innerhalb einer sehr hohen Risikogruppe durchgeführt (Abdool et al., 2010). In anderen Studien wie zum Beispiel VOICE, in der ebenfalls tenofovirhaltige Gelprodukte hinsichtlich eines Schutzeffektes untersucht wurden, konnte die Wirksamkeit solcher Präparate jedoch nicht bestätigt werden. Die Akzeptanz bei den Anwenderinnen war im Allgemeinen eher niedrig, jedoch nicht nur bei der Applikation des Gels, sondern auch in den Studienarmen, in denen peroral zu applizierende Arzneimittel, die auch Tenofovirdisoproxil enthielten, eingenommen werden mussten. In VOICE konnten weder ein tenofovirhaltiges Gel noch eine Tablette, die entweder Tenofovirdisoproxil allein oder Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin enthielt, gegenüber entsprechenden Placebos eine signifikante Absenkung der relativen Risikoreduktion erzielen. Die Studie zeigt somit hauptsächlich, dass eine PrEP nicht wirksam ist, wenn sie nur gelegentlich oder unvollständig genutzt wird (Marrazzo et al., 2015).

Gesunde Personen, die konkret von einer Infektion mit HIV-1 bedroht waren, konnte die PrEP im Rahmen der PARTNERS-Studie austesten. Die heterosexuellen Probanden befanden sich in einer Beziehung mit einem mit HIV-1 infizierten Partner, der den nationalen Leitlinien entsprechend nicht als behandlungsbedürftig galt. Da der infizierte Partner nicht antiretroviral behandelt wurde, ging vom diesem eine reale Gefahr für den jeweiligen Partner aus. Mehr als 4.500 Probanden aus Kenia und Uganda beteiligten sich an der Studie, die aus drei Studienarmen bestand. Der seronegative Partner (dies war in rund zwei Dritteln der Fälle der männliche Partner) musste einmal täglich

entweder 245mg Tenofovirdisoproxil oder 245mg Tenofovirdisoproxil plus 200mg Emtricitabin oder aber ein entsprechendes Placebo einnehmen. Die wirkstoffhaltigen Tabletten konnten im Rahmen der Studie die Anzahl an Neuinfektionen senken. Einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen gab es nicht. Eine relative Risikoreduktion von 67 Prozent bei Einnahme von Tenofovirdisoproxil (17 Neuinfektionen) bzw. 75 Prozent bei Einnahme von Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin (13 Neuinfektionen) konnte ermittelt werden gegenüber 52 Neuinfektionen in der Placebogruppe. Insgesamt 82 Personen infizierten sich insgesamt während der Studienteilnahme mit HIV-1. Die Studie verdeutlicht, dass eine PrEP die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit HIV-1 deutlich herabsetzen kann, sofern die Adhärenz entsprechend hoch ist, jedoch kein vollständiger Schutz für den jeweiligen Anwender gewährleistet ist (Baeten et al., 2012).

Rund 2.500 Männer und Transgender, die Sex mit Männern hatten und sich somit innerhalb einer Hochrisikogruppe befanden, beteiligten sich an der Studie iPrEx. Diese wurde hauptsächlich in Südamerika durchgeführt. Die Teilnehmer mussten entweder einmal täglich Truvada® einnehmen oder erhielten ein entsprechendes Placebo. Insgesamt 100 Neuinfektionen mit HIV-1 wurden registriert, davon 36 Prozent innerhalb der Gruppe, die eine wirkstoffhaltige Tablette eingenommen hatte. Eine relative Risikoreduktion von 44 Prozent konnte somit errechnet werden. Die Rate liegt deutlich unter den Ergebnissen, die in anderen Studien erzielt werden konnten. Viele der Studienteilnehmer nahmen ihre Medikation nicht sachgemäß ein und in der Subgruppe der therapietreuen Anwender wurden bessere Ergebnisse erzielt, circa 92 Prozent. Dennoch ist der Schutzeffekt, der innerhalb dieser Studie ermittelt werden kann, eher gering. Durch begleitende Maßnahmen und Beratungsangebote aufgeklärt, gaben außerdem viele Teilnehmer an, ihr Risikoverhalten insgesamt reduziert zu haben (Grant et al., 2010).

In der doppelblinden Studie IPERGAY wurden gesunde, ausschließlich männliche Probanden behandelt, die erwachsen waren, Sex mit Männern hatten und sechs Monate vor Therapiebeginn mindestens zwei Mal ungeschützten Analverkehr praktiziert hatten und somit einer Hochrisikogruppe zuzuordnen waren. Darüber hinaus bestand bei den Probanden weder eine Hepatitis B bzw. C - Erkrankung. Die Studie hatte zwei Arme, und während 199 Probanden 245mg Tenofovirdisoproxil plus 200mg Emtricitabin als fixe Kombination einnehmen mussten, erhielt die andere Gruppe, bestehend aus 201 Teilnehmern, lediglich ein Placebo. Das Therapieregime weicht von bis dato erprobten Therapieschemata stark ab, denn in keiner der beiden Gruppen musste täglich ein Arzneimittel eingenommen werden. Stattdessen wurde die Anweisung gegeben, dass zwei bis 24 Stunden vor dem Risikokontakt jeweils zwei Tabletten eingenommen werden sollten, gefolgt von einer dritten bzw. vierten Tablette weitere 24 bzw. 48 Stunden nach Exposition. Probanden, die sehr viele Sexualkontakte hatten, wurden instruiert, täglich eine Tablette einzunehmen und die Einnahme 48 Stunden nach dem letzten Kontakt zu beenden. Im Median nahmen die Teilnehmer 15 Tab-

letten pro Monat ein, was folglich einer Reduktion der Tablettenmenge um die Hälfte entspricht. Um die Adhärenz zu verbessern, wurde zusätzlich *pill count* als Methode angewandt. Außerdem wurden nichtmedikamentöse Präventionsmaßnahmen wie kostenfreie Bereitstellung von Kondomen und Hilfsmitteln, Schutzimpfungen sowie Beratungsgespräche über sexuell übertragbare Krankheiten angeboten. Es zeigte sich, dass der Anteil der Probanden, der sich mit einer sexuell übertragbaren Krankheit (ausgenommen HIV-1 bzw. HIV-2) infizierte, in beiden Studienarmen hoch war (41 Prozent vs. 33 Prozent in der Placebogruppe). Der Unterschied ist nicht signifikant. Die meisten Infektionen waren auf Chlamydien oder Neisserien zurückzuführen und hauptsächlich im Analbereich der Betroffenen lokalisiert. HIV-Neuinfektionen traten hingegen signifikant weniger häufig auf, wenn die Probanden wirkstoffhaltige Tabletten eingenommen hatten (2 vs. 14 Infektionen in der Placebogruppe). Zwei weitere Infektionen aus dem Verumarm konnten auf eine unsachgemäße Anwendung der Pharmakotherapie zurückgeführt werden. Die Autoren der Studie ermittelten eine relative Risikoreduktion durch die anlassbezogene PrEP von rund 86 Prozent. Schwere, unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren in beiden Gruppen eher selten. Übliche durch Tenofovir bzw. Emtricitabin ausgelöste Nebenwirkungen wie ein Anstieg des Serumcreatinins oder auch gastrointestinale Beschwerden traten im Placeboarm seltener auf. Es konnte ferner beobachtet werden, dass die Probanden des Placeboarms ihr Risikoverhalten deutlich stärker reduzierten als im anderen Studienarm. Dies suggeriert eine vorzeitige Entblindung der Studie. IPERGAY beinhaltet gewisse Limitationen, begründet durch die hohe Anzahl an Tabletten, die die Probanden eingenommen haben. Da im Schnitt vier Tabletten pro Woche eingenommen worden sind, stellt dieses Einnahmeschema nahezu eine Regelmäßigkeit dar. Ziel der Studie war aber eigentlich zu erforschen, ob eine nur in seltenen Fällen genutzte PrEP eine Wirksamkeit zeigt. Die Beantwortung dieser ursprünglichen Fragestellung auf Grundlage der Studienergebnisse ist daher nur eingeschränkt möglich (Molina et al., 2015).

An der unverblindeten Studie PROUD nahmen gesunde, männliche Erwachsene teil, die innerhalb der letzten 90 Tage mindestens einen ungeschützten Sexualkontakt (Analverkehr) mit einem anderen, ebenfalls männlichen Partner hatten und sich somit nach Ansicht der Autoren innerhalb einer Hochrisikogruppe befanden. Als Arzneimittel wurde ebenfalls Truvada® verabreicht oder aber ein entsprechendes Placebo. Die Tabletten waren kontinuierlich einmal täglich einzunehmen. Von den 544 Probanden erhielt in etwa die Hälfte zunächst ein Placebo und im Anschluss auch ein Verum, die andere Hälfte sofort das Verum. In Bezug auf die Teilnehmer fielen bestimmte Merkmale besonders auf. Beispielsweise hatten in beiden Gruppen rund 60 Prozent einen Universitätsabschluss, nutzte beinahe jeder zweite Proband in den zurückliegenden drei Monaten illegale Drogen während des Sexualverkehrs und ein Drittel der Probanden hatte innerhalb der letzten zwölf Monate eine Postexpositionsprophylaxe durchgeführt. Die Studie illustriert somit, dass Bildung und sozialer Status innerhalb dieser Hochrisikogruppe keine Relation zur Risikobereitschaft haben. Viele der Probanden, die zunächst nur mit einem Placebo behandelt worden waren, nutzen auch während der

Studienteilnehme eine PEP (31 Prozent vs. 5 Prozent in der Verumgruppe). Neuinfektionen traten unter den PrEP-Nutzern deutlich seltener auf als in der Placebogruppe (3 Infektionen vs. 19 Infektionen in der Placebogruppe). Eine relative Risikoreduktion von 86 Prozent lässt sich aus den Ergebnissen errechnen. Die Neuinfektionsrate innerhalb dieser Gruppe war deutlich höher als von den Autoren zu Beginn der Studie erwartet worden war – die Studie wurde daher auch nur mit rund 500 und nicht, wie zunächst geplant, mit 5.000 Probanden durchgeführt. Die Studie zeigt auch, wie wichtig es ist, dass für diese Risikogruppe eine zusätzliche Schutzmöglichkeit geschaffen wird, denn die Neuinfektionsrate liegt in etwa auf dem Niveau der südafrikanischen Wanderarbeiterinnen, die an der CAPRISA 004-Studie teilgenommen hatten (Abdool et al., 2010; McCormack et al., 2016).

Im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit konnten Traeger et al., jedoch zeigen, dass auch Gefahren vom Einsatz der PrEP ausgehen können: Durch die Schutzwirkung in Bezug auf den Erwerb von HIV änderten einige der Anwender ihr individuelles Risikoverhalten und verzichteten zu Gunsten der PrEP auf Kondome. Innerhalb der einzelnen, in der Arbeit eingeschlossenen Studien traten diesbzgl. erhebliche Unterschiede auf. Hatten die Studienteilnehmer auch in der Vergangenheit auf den regelmäßigen Kondomgebrauch verzichtet, war in Folge der PrEP-Einnahme meist keine gesteigerte Risikobereitschaft erkennbar. Die Ergebnisse der Analyse legen jedoch nahe, dass die PrEP auch zu riskanterem Risikoverhalten führen kann, das begleitet ist von vermehrtem Auftreten sexuell übertragbarer Krankheiten, vor allem von Chlamydien. Die Anzahl entsprechender Diagnosen war bei den Anwendern hoch und der Anstieg war besonders in den erst kürzlich veröffentlichten Studien zu verzeichnen. Die Ergebnisse legen nahe, dass bei Verordnung der PrEP sehr umsichtig gehandelt werden muss und Aufklärungsarbeit notwendig ist, um nicht die Ausbreitung sexuell übertragbarer Krankheiten zu fördern (Traeger et al., 2018).

Anhand verschiedener Modelle konnte gezeigt werden, dass es wirtschaftlicher ist, besonders gefährdete, gesunde Personen in Form einer PrEP zu behandeln. Durch den Einsatz der Substanzen können gleichzeitig wirtschaftliche Ressourcen eingespart sowie qualitätskorrigierte Lebensjahre bei den Anwendern hinzugewonnen werden. Die aus den Niederlanden und Großbritannien stammenden Ergebnisse sollten auch auf Deutschland übertragbar sein (Cambiano et al., 2018; Nichols et al., 2016). Da die Firma Ratiopharm zum Welt-AIDS-Tag 2017 den Preis für ihr Truvada®-Generikum von zunächst etwa 555 € für 30 Filmtabletten auf rund 70 € gesenkt hat und bereits weitere Firmen die Preise für ihre Generika angepasst haben, ist ein Anstieg der Verordnungen, die privat auch von Patienten, die gesetzlich krankenversichert sind, bezahlt werden, anzunehmen. Der Grad der Wirtschaftlichkeit für die Kostenträger steigt mit sinkendem Arzneimittelpreis an (Lauer-Taxe, Stand: Januar 2018). Obwohl der individuelle Nutzen von einer PrEP bedeutend sein kann, ihr Einsatz die Gesundheitssysteme insgesamt ent- und nicht belastet und ein (auch im Vergleich zur PEP) hoher Evidenzgrad, der aus den genannten, klinischen Studien abgeleitet werden kann,

besteht, werden die Kosten für eine PrEP in Deutschland aktuell nicht von den Krankenkassen übernommen. Zwar sind die Zulassungen von Kombinationsprodukten aus Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin inzwischen um die Anwendung zur Prophylaxe erweitert worden, doch gemäß §23 SGB V haben gesetzlich Versicherte lediglich einen Ansprach auf die Versorgung mit Arzneimitteln, wenn diese auch tatsächlich notwendig sind. Von staatlicher Seite, dem G-BA und dem GKV-Spitzenverband, wird diese Notwendigkeit angezweifelt und die PrEP den Lifestyle-Arzneimitteln zuordnet (auch wenn die entsprechenden Arzneimittel nicht offiziell in der Anlage II der Arzneimittelrichtlinie geführt werden). Der G-BA sieht sogar von einer Betrachtung der PrEP ab, da es sich bei der Maßnahme weder um eine Behandlung einer Krankheit noch um eine Schutzimpfung handele. Um eine Finanzierung durch die Versicherungsträger zu ermöglichen, wäre z.B. eine Änderung des Infektionsschutzgesetzes oder der Schutzimpfungsregelung möglich, die um chemoprophylaktische Gabe von Arzneimitteln zur Verhinderung einer HIV-Infektion erweitert werden müssten. Unabhängige Experten empfehlen den Betroffenen inzwischen den Gang vor die Sozialgerichte und verweisen in diesem Kontext auch darauf, dass in anderen europäischen Ländern wie Schottland oder Frankreich die Kosten für die Prophylaxe über die Krankenversicherung abgerechnet werden können (arznei-telegramm, 2018; Knuth, 2016; Lauer-Taxe, Stand: Januar 2018; SGB V, 2017b).

Seit Anfang 2019 übernimmt die erste Krankenkasse in Deutschland die Kosten für die PrEP auf freiwilliger Basis, sofern ein behandelnder Arzt die Notwendigkeit für die Anwendung feststellt, die in ein therapeutisches Gesamtkonzept eingebettet werden soll. Ob die Anzahl an HIV-Neuinfektionen innerhalb der Hochrisikogruppen durch die PrEP tatsächlich verringert werden kann, wird erst in einigen Jahren zu beurteilen sein (DAK-Gesundheit, 2019).

2.7 Auswirkungen der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V auf zugelassene Arzneimittel mit antiretroviraler Wirkung

Im Rahmen des AMNOG, welches Ende 2010 vom Bundestag verabschiedet worden ist, ist die Frühe Nutzenbewertung im SGB V verankert worden, die vorsieht, dass für alle neu zugelassenen Arzneimittel nicht mehr ausschließlich die pharmazeutische Qualität (Wirksamkeit und Unbedenklichkeit für den Anwender) seitens des pharmazeutischen Unternehmers nachgewiesen werden muss, sondern auch ein Beleg darüber, ob für die Patienten auch ein Zusatznutzen im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) besteht bzw. ob dieser „erheblich“, „beträchtlich“, „gering“, „nicht quantifizierbar“ oder gar nicht vorhanden ist. Dieser Zusatznutzen soll von den jeweiligen pharmazeutischen Unternehmen durch klinische Studien belegt werden. Während des ersten Jahres nach der Markteinführung erfolgt eine Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); die Entscheidung, ob und in wel-

chem Maße Anhaltspunkte und Belege für einen Zusatznutzen anerkannt werden, trifft der G-BA nach einer mündlichen Anhörung. Für die pharmazeutischen Unternehmen ist die Bewertung von hoher Bedeutung, da diese lediglich ein Jahr lang den Preis für ihr Produkt selbst festlegen dürfen. Für die Zeit danach muss mit dem GKV-Spitzenverband auf Basis der Frühen Nutzenbewertung ein Erstattungsbetrag ausgehandelt werden oder es erfolgt ein Schiedsspruch, falls sich kein Konsens findet. Den Unternehmen steht allerdings sowohl das Mittel der Marktrücknahme als auch eine *Opt-out*-Option offen. Lässt sich überhaupt kein Zusatznutzen belegen, wird für ein neues Arzneimittel ein Preis auf Basis der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgesetzt. Entsprechend groß ist das Interesse der Unternehmen, möglichst einen Zusatznutzen für ihre jeweiligen Präparate zugesprochen zu bekommen (SGB V, 2017a).

Im Zuge der Verabschiedung des Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) rückte im Jahre 2017 die Frühe Nutzenbewertung erneut in den Fokus der Politik, da insbesondere die freie Preisgestaltung innerhalb des ersten Jahres nach Markteinführung eines Arzneimittels kritisiert worden war. Einige Parteien forderten, dass der ausgehandelte oder festgesetzte Erstattungsbetrag auch rückwirkend von Markteinführung an gelten solle. In diesem Zusammenhang wurde die Einführung einer Preisschwelle diskutiert, deren Überschreiten dann die rückwirkende Geltung des Erstattungsbetrages zur Folge gehabt hätte. Im Zuge der Überarbeitung des Gesetzesentwurfs wurde diese Regelung aber wieder gestrichen. Anders als seitens der Unternehmen gewünscht, sind die Erstattungsbeträge dafür auch weiterhin öffentlich einsehbar (Ärzteblatt, 2017; Sucker-Sket, 2017).

In gewisser Weise kann die Vereinbarung eines Erstattungsbetrages als Ergänzung des gesetzlichen Herstellerrabattes gesehen werden, der die pharmazeutischen Unternehmen dazu verpflichtet, einen prozentualen Anteil des Arzneimittelpreises der gesetzlichen oder privaten Krankenversicherung als Rabatt zu gewähren. In der Lauer-Taxe wird entweder ein Erstattungsbetrag direkt angegeben, von dem kein Herstellerrabatt mehr abgezogen werden muss, woraus ein niedrigerer Apothekenverkaufspreis resultiert, oder dieser Rabatt wird separat ausgewiesen. Wird ein Arzneimittel privat von einem Endverbraucher erworben, so profitiert dieser von einem durch einen Erstattungsbetrag resultierenden, erniedrigten Endpreis, jedoch nicht von einem Herstellerrabatt. Dieser Rabatt lag zunächst bei sechs Prozent, wurde, befristet von August 2010 bis Ende 2013, für kurze Zeit auf 16 Prozent erhöht, danach wieder auf sechs Prozent abgesenkt und beträgt seit April 2014 dauerhaft sieben Prozent. Der Herstellerrabatt ist in §130a Abs. 1a und 3a SGB V geregelt. Die angegebenen Werte sind nur für erstattungsfähige Arzneimittel ohne Festbetrag gültig; für z.B. Generika gelten andere Abschläge (BAFA, 2018; Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

Für das erste Arzneimittel aus dem Bereich der antiretroviralen Arzneimittel, Edurant®, das die Frühe Nutzenbewertung durchlaufen musste, galt als zweckmäßige Vergleichstherapie für therapienaive Erwachsene Efavirenz als direkte Vergleichssubstanz. Beide Wirkstoffe wurden dabei in

Kombination mit einer Sockeltherapie, z.B. Abacavir plus Lamivudin, verglichen. Die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie ist inzwischen mehrfach abgeändert worden: Aktuell werden als Sockeltherapie nur noch Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin akzeptiert; das Therapieregime wird von Efavirenz, Rilpivirin oder Dolutegravir vervollständigt (G-BA, 2012b; G-BA, 2017b).

2.7.1 Edurant®

Rilpivirin besitzt eine Aktivität gegen das in HIV-1 vorkommende Enzym Reverse Transkriptase und ist der wirksame Bestandteil des Arzneimittels Edurant®**.** Die hemmende Wirkung erfolgt nicht-kompetetiv; der Wirkstoff gehört zur Klasse der NNRTI. Eine Filmtablette enthält 25mg Rilpivirin, das in Form seines Hydrochlorids vorliegt. Das Arzneimittel ist in Kombination mit weiteren antiretroviralen Mitteln zur Behandlung von HIV-1-Infektionen zunächst bei therapienaiven Erwachsenen, einige Jahre nach der Markteinführung auch bei Patienten ab einem Alter von zwölf Jahren zugelassen worden, sofern die Viruslast bei weniger als 100.000 Kopien pro mL liegt. Die Filmtablette ist einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen. Edurant® ist Anfang 2012 in Deutschland eingeführt worden und war das erste Mittel aus dem Bereich der Arzneimittel gegen HIV, das den umfangreichen AMNOG-Prozess durchlaufen musste (Janssen-Cilag, 2016a). Da das Präparat zunächst nur für die Anwendung bei Erwachsenen zugelassen worden und nachträglich die Altersgrenze herabgesetzt worden war, musste Edurant® das Nutzenbewertungsverfahren insgesamt zweimal durchlaufen (G-BA, 2016c).

Pozniak et al. testeten die Wirksamkeit von Rilpivirin innerhalb der Dosisfindungsstudie TMC278-C204 in der Phase IIb an therapienaiven Erwachsenen mit einer Viruslast von mindestens 5.000 Kopien pro mL, indem den Probanden 25mg, 75mg oder 150mg Rilpivirin oder 600mg Efavirenz als Vergleichssubstanz verabreicht wurden. Die Patienten erhielten zudem ein *backbone* aus Azidothymidin plus Lamivudin (in 75,5 Prozent der Fälle) oder Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin (in 24,5 Prozent der Fälle), abhängig von der Verfügbarkeit im jeweiligen Land. An der Studie, die nicht doppelt verblindet, sondern *open label* durchgeführt worden ist, waren insgesamt 368 Probanden beteiligt und jede Gruppe bestand aus rund 90 Personen. Nach 48 Wochen erreichten in allen vier Gruppen rund 80 Prozent der Teilnehmer den primären Endpunkt und wiesen weniger als 50 Kopien pro mL als Viruslast auf. Rilpivirin war Efavirenz nicht unterlegen. Nach 96 Wochen lag der Anteil der Probanden, die dieses Kriterium erfüllten, in der Efavirenz-Gruppe noch bei rund 71 Prozent und somit deutlich niedriger als nach 48 Wochen. Die Rilpivirin-Gruppen lagen nach 96 Wochen im Mittel bei rund 73 Prozent. Die Gruppe, die nur 25mg Rilpivirin erhalten hatte, zeigte mit über 76 Prozent das beste Ergebnis, allerdings begleitet von einer erhöhten Anzahl von Fällen virologischen Versagens. Personen aus diesem Studienarm litten deutlich seltener an schweren Nebenwirkungen als die Vergleichsgruppe (20,4 Prozent vs. 37,1

Prozent). Insbesondere kam es seltener zu neurologischen Auffälligkeiten. Da die Wirksamkeit über alle Rilpivirin-Gruppen vergleichbar war, wurde in weiteren Studien nur noch 25mg Rilpivirin appliziert (Pozniak et al., 2010).

In THRIVE, einer randomisiert-kontrollierten, doppelblinden Nicht-Unterlegenheitsstudie aus Phase III, untersuchten Cohen et al. die Wirksamkeit von einmal täglich applizierten 25mg Rilpivirin an therapienaiven Erwachsenen mit einer Viruslast von mindestens 5.000 Kopien pro mL gegenüber einer Vergleichstherapie aus 600mg Efavirenz. Die Hintergrundtherapie bestand aus Kombinationen von Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin (in 60 Prozent der Fälle) oder Azidothymidin plus Lamivudin (in 30 Prozent der Fälle) oder Abacavir plus Lamivudin (in zehn Prozent der Fälle) sowohl in der Test- als auch in der Vergleichsgruppe. Von den 680 Probanden erhielt genau die Hälfte den neuen Arzneistoff. Der primäre Endpunkt, ein Absinken der Viruslast auf weniger als 50 Kopien pro mL, erreichten nach 48 Wochen 86 Prozent der Anwender der neuen Therapieoption (vs. 82 Prozent in der Vergleichsgruppe). Dies zeigt die Nicht-Unterlegenheit, jedoch auch keine Überlegenheit gegenüber einer Therapie aus Efavirenz plus Sockeltherapie. Die Verlaufskurven, die den Anteil der Probanden darstellen, die den Endpunkt erreicht haben, entsprechen einander. Mit einer Therapie, die Rilpivirin anstelle von Efavirenz enthält, ergibt sich ein deutlich besseres Lipidprofil. Das Gesamtcholesterol ist in der Vergleichsgruppe deutlich stärker erhöht als bei Gabe von Rilpivirin. In der Studie zeigte sich außerdem, dass die Wirksamkeit von Rilpivirin bei einer Viruslast von mehr als 100.000 Kopien pro mL bei Therapiebeginn weniger stark gegeben ist als bei Personen, die eine darunter befindliche Viruslast aufwiesen. Auch in dieser Studie erwies sich die neue Substanz als besser verträglich als Efavirenz, insbesondere unter Betrachtung schwerer Arzneimittelnebenwirkungen (Cohen CJ et al., 2011).

In der doppelblinden, randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studie ECHO untersuchten Molina et al. Sicherheit und Wirksamkeit von Rilpivirin an insgesamt 690 therapienaiven Erwachsenen mit einer Viruslast von mindestens 5.000 Kopien pro mL. Die Probanden erhielten entweder einmal täglich 25mg Rilpivirin oder 600mg Efavirenz als Referenzsubstanz, jeweils plus ein *backbone* aus den NRTI Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin. Der primäre Endpunkt, definiert als Absinken der Viruslast auf weniger als 50 Kopien pro mL, wurde in beiden Gruppen nach 48 Wochen gleich häufig erreicht, nämlich in 83 Prozent der Fälle und belegt eine Nicht-Unterlegenheit, jedoch keine Überlegenheit der neuen Substanz. Die Studienteilnehmer beider Gruppen sprachen außerdem in etwa gleich schnell auf die Therapie an. Mit 13 Prozent gegenüber sechs Prozent in der Vergleichsgruppe, kam es jedoch unter Behandlung von Rilpivirin häufiger zu virologischem Versagen. Die nachgewiesenen Mutationen führten insbesondere in der Gruppe, die Rilpivirin eingenommen hatte, in vielen Fällen nicht nur zu einer Resistenz gegen den applizierten Wirkstoff, sondern zu Resistenzen gegen komplette Wirkstoffgruppen, insbesondere gegen die Gruppe der NNRTI. In Bezug auf die Verträglichkeit schnitt die neue Substanz besser ab als die zweckmäßige Vergleichsthera-

pie. Es kam seltener zu unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen, insbesondere schweren Nebenwirkungen und Hautausschlägen. Das Lipidprofil war ebenfalls signifikant besser als bei Einnahme von Efavirenz (Molina et al., 2011).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rilpivirin zur Anwendung bei therapienaiven Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren ist in der Phase II-Studie PAINT von Lombaard et al. untersucht worden. Insgesamt erhielten 36 Probanden, die mehrheitlich weiblich waren, in dieser nicht verblindeten Studie Rilpivirin plus eine Sockeltherapie aus zwei NRTI. Einige der Probanden, die zwischen zwölf und 17 Jahre alt, therapienaiv, sensitiv gegenüber NRTI waren sowie mindestens 32 kg Körpergewicht aufwiesen, verfügten zu Studienbeginn über eine Viruslast von mehr als 100.000 Kopien pro mL und wurden somit außerhalb der Zulassung von Rilpivirin behandelt. Endpunkt war das Erreichen einer Viruslast von weniger als 50 Kopien pro mL. In der einarmigen Studie erreichten 86 Prozent nach 24 Wochen und 79 Prozent nach 48 Wochen diesen klinischen Endpunkt, wenn die Viruslast bei Therapiebeginn nicht über der Grenze von 100.000 Kopien pro mL gelegen hatte. Im anderen Fall lagen die Anteile nur bei 38 bzw. 50 Prozent (Lombaard et al., 2016).

Der G-BA sieht einen geringen Zusatznutzen für das Arzneimittel Edurant® in Kombination mit einer Sockeltherapie im Rahmen der Therapie HIV-1-infizierter, therapienaiver erwachsener Personen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, die aus 600mg Efavirenz besteht, als belegt an. Da Rilpivirin die Viruslast nicht effizienter absenkt als Efavirenz, leitet sich der Zusatznutzen lediglich aus der geringeren Anzahl von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, insbesondere im neurologischen Bereich, ab und nicht durch eine bessere Wirksamkeit oder positive Auswirkungen auf die Mortalität (G-BA, 2012b). Für die Anwendung bei therapienaiven Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren hingegen sieht der G-BA keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Nicht alle Probanden hätten der Population des Anwendungsgebietes entsprochen und es lägen nicht alle Daten bezüglich der Sockeltherapie vor, die neben der Gabe von Rilpivirin an die Anwender verabreicht worden war. Das Studiendesign wurde ausdrücklich bemängelt (G-BA, 2016c).

Edurant® wurde mit einem Einführungspreis von 463,22 € für 30 Filmtabletten in die Lauer-Taxe aufgenommen, abzüglich 57,29 € Herstellerrabatt sowie dem gültigen Apothekenrabatt. Der Herstellerabgabepreis lag bei 358,08 €. In Folge des AMNOG-Prozesses stieg der Herstellerrabatt auf 77,03 € an, während sich der Herstellerabgabepreis in dieser Zeit nicht geändert hat. Insgesamt gewährt der pharmazeutische Hersteller somit einen Nachlass von 21,5 Prozent auf sein Produkt (darin enthalten sind sechzehn Prozent gesetzlich vorgeschriebener Herstellerrabatt). Der Anteil, der auf die nachträglichen Verhandlungen entfällt, kann somit auf 5,5 Prozent taxiert werden. Seit der Änderung des gesetzlichen Herstellerrabattes zum April 2014 (siehe Abschnitt 2.7 dieser Ar-

beit), wird in der Lauer-Taxe für das Arzneimittel kein Herstellerrabatt mehr separat ausgewiesen, sondern dieser mit dem Herstellerabgabepreis verrechnet. Dieser hat sich zum genannten Zeitpunkt auf 325,37 € reduziert (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

Da Edurant® im Jahre 2016 ein neues Zulassungsgebiet (Anwendung bei Patienten ab einem Alter von zwölf und bis zu einem Alter von 17 Jahren) erhalten hatte, musste erneut mit dem GKV-Spitzenverband verhandelt werden. In Folge dieser Verhandlungen musste der Hersteller den Herstellerabgabepreis erneut reduzieren, von 325,37 € auf 287,30 € (diese Summe ist mit dem ausgewiesenen Erstattungsbetrag identisch). Dies entspricht einer Reduktion von 11,7 Prozent. Der Apothekenverkaufspreis liegt seither bei insgesamt 374,22 € (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

2.7.2 Eviplera®

Eviplera® enthält als wirksame Bestandteile zwei verschiedene NRTI in Form von 200mg Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat, entsprechend 245mg Tenofovirdisoproxil sowie 25mg des NNRTI Rilpivirin als Hydrochlorid. Das Präparat wird seit Anfang 2012 von Gilead Sciences vertrieben und ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten zugelassen, die eine Infektion mit HIV-1 und entsprechende Viruslast von maximal 100.000 Kopien pro mL aufweisen. Das Präparat war anfangs nur zur Behandlung therapienaiver Patienten zugelassen und wurde nachträglich um die Gruppe antiretroviral vorbehandelter Personen erweitert. Da Eviplera® nicht angewandt werden darf, wenn Resistenzen gegen die Substanzklasse der NNRTI oder einen der beiden NRTI vorliegen, sollte vor Beginn der Behandlung ein genotypischer Resistenztest durchgeführt werden. Alle enthaltenen Wirkstoffe blockieren ein virales Enzym, die Reverse Transkriptase, die den in HIV-1 enthaltenen RNA-Strang in einen DNA-Strang umschreibt, der wiederum in einem nächsten Schritt ins humane Erbgut eingebaut werden kann. Die Filmtabletten müssen einmal täglich zum Essen eingenommen werden, da die Bioverfügbarkeit von Rilpivirin und Tenofovirdisoproxil durch gleichzeitige Gabe von Nahrung gesteigert wird (Gilead Sciences, 2016b).

Die beiden bereits in 2.7.1 beschriebenen, klinischen Studien ECHO und THRIVE bilden auch die Grundlage für die Zulassung der fixen Kombination, die neben zwei bereits bewährten NRTI den neuen Arzneistoff Rilpivirin enthält. In ECHO erhielten sämtliche Probanden aus der Testgruppe eine fixe Kombination, die Eviplera® entspricht (Molina et al., 2011). In THRIVE hingegen lag der Anteil der Probanden, deren Sockeltherapie aus der in Eviplera® enthaltenen Kombination erhalten hat, nur bei rund 60 Prozent (Cohen CJ et al., 2011). Da allerdings die fixe Kombination im Ganzen seitens der Zulassungsbehörden und des G-BA bewertet wird, müsste auch die Effektivität von Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil gegenüber anderen Kombinationen von NRTI plus Rilpivirin bewertet werden. Da in THRIVE jedoch nur ein geringer Anteil von Probanden abweichende Kombinationen erhalten hat, ist die Bewertung anhand dieser Studie hinsichtlich dieses speziellen

Aspekts nur eingeschränkt möglich. Der Anteil der Probanden, bei denen es innerhalb der Zulassungsstudien zu einem virologischen Versagen kam, war bei Gabe einer Therapie, die Tenofovirdisoproxil enthielt, deutlich höher als bei Gabe anderer NRTI (bsp. 10 Prozent vs. 6,9 Prozent bei Gabe von Azidothymidin). Darüber hinaus kehrte sich der Effekt um, wenn nicht Rilpivirin die dritte Substanz in der Tripeltherapie war (3,7 Prozent vs. 5,8 Prozent bei Gabe von Azidothymidin) (EMA, 2011). Die Ergebnisse basieren zwar auf eher geringer Datenlage, illustrieren aber, dass die in Eviplera® enthaltene NRTI-Kombination womöglich einer anderen Kombination unterlegen ist.

Als Grundlage für die Zulassungserweiterung um eine weitere Personengruppe gilt die SPIRIT-Studie. Pallela et al. stellten innerhalb dieser offen durchgeführten Phase-IIIb-Studie die Therapie von 476 Probanden um, die mit einem geboosterten Proteasehemmstoff und zwei NRTI vorbehandelt waren und deren Viruslast bereits bei Studienbeginn unter der Grenze von 50 Kopien pro mL lag. Rund zwei Drittel (317) der Teilnehmer erhielten Rilpivirin, während ein Drittel (159) die bereits erhaltene Therapie fortführen musste. Diese enthielt als Proteaseinhibitor Atazanavir (37 Prozent), Lopinavir (33 Prozent), Darunavir (20 Prozent) oder einen anderen Stoff aus dieser Gruppe. Als Endpunkte wurde die Absenkung der Viruslast auf weniger als 50 Kopien pro mL nach 24 und 48 Wochen definiert. Die Endpunkte wurden in beiden Zeiträumen in der Vergleichsgruppe seltener erreicht (93,7 Prozent vs. 89,9 Prozent nach 24 Wochen bzw. 92,1 Prozent vs. 89,3 Prozent nach 48 Wochen) und belegt die Nicht-Unterlegenheit der neuen Therapieoption (Palella et al., 2013).

Eviplera® ist zunächst nur für erwachsene, therapienaive HIV-1-Patienten zugelassen worden, die eine Viruslast von maximal 100.000 Kopien pro mL aufweisen. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde als gering eingestuft, da sich Vorteile in Bezug auf die Häufigkeit dermatologischer und neurologischer Ereignisse ergäben. Das virologische Ansprechen hingegen sei nicht besser als bei einer Therapie, die Efavirenz enthalte (G-BA, 2012a). Der G-BA sieht für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, die mit HIV-1 infiziert sind und eine Viruslast von maximal 100.000 Kopien pro mL aufweisen, keinen Zusatznutzen bei Anwendung von Eviplera®, und bemängelt die Umsetzung der SPIRIT-Studie. Da einige der Probanden ihre Therapie auf Grund unterschiedlicher Nebenwirkungen oder aus Angst vor Langzeitnebenwirkungen umstellen lassen wollten, hätte diesen Personen eine therapeutische Alternative angeboten werden müssen. Dieser Umstand sei jedoch nicht berücksichtigt und die zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht korrekt abgebildet worden. Bemängelt wurden zudem eine zu kurze Studiendauer und die Anwendung von Rilpivirin außerhalb seiner Indikation in der Testgruppe bei Personen, die eine Resistenz gegen NNRTI aufwiesen (G-BA, 2014e).

Eviplera® wurde mit einem Apothekenabgabepreis von 3.725,00 € bzw. Herstellerabgabepreis in Höhe von 2992,71 € für 90 Filmtabletten in die Lauer-Taxe aufgenommen, abzüglich 478,83 € Herstellerrabatt sowie dem gültigen Apothekenrabatt. Die Preisanpassung für dieses Arzneimittel fällt zeitlich genau in den Zeitraum, in welchem der gesetzlich vorgeschriebene Herstellerrabatt mehrfach angepasst worden ist (siehe 2.7 dieser Arbeit): So verringerte sich dieser Rabatt zum Januar 2014 auf nur noch 179,56 € und stieg im April desselben Jahres auf 209,49 € an. Dies entspricht lediglich den gesetzlichen Vorgaben und ist nicht auf die Verhandlung des AMNOG-Prozesses zurückzuführen.

Ein Erstattungsbetrag in Höhe von 2.898,00 € ist in der Lauer-Taxe erst seit März 2015 angegeben, aus dem ein Verkaufspreis von insgesamt 3.609,40 € resultiert und der ein Absinken des Herstellerrabattes auf insgesamt 202,86 € bewirkt. Insgesamt gewährt der pharmazeutische Hersteller somit einen eher niedrigen Preisnachlass von insgesamt etwa zehn Prozent, wenn beide Rabatte addiert werden. Die Preise sind auch aktuell noch gültig (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

2.7.3 Stribild®

Stribild® enthält die neuen Arzneistoffe Elvitegravir und Cobicistat (je 150mg) in Kombination mit den bereits bekannten NRTI Emtricitabin (200mg) und Tenofovirdisoproxil (245mg) und ist zugelassen zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei Erwachsenen, die therapienaiv sind oder antiretroviral vorbehandelt, sofern keine Resistenz gegen die wirksamen Bestandteile aus dem Arzneimittel besteht. Die Markteinführung in Deutschland erfolgte Mitte 2013. Elvitegravir stellt einen Integrasehemmstoff dar, der den Einbau des viralen Erbguts ins Wirtsgenom verhindert, und wird pharmakokinetisch durch Cobicistat verstärkt, das den Abbau von Elvitegravir verlangsamt. Das Arzneimittel muss einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, da die Aufnahme der Wirkstoffe durch Nahrung erhöht wird. Aus dem Bereich der HIV-Therapeutika ist Stribild® das erste Arzneimittel, das insgesamt vier verschiedene Wirkstoffe beinhaltet, auch wenn Cobicistat nur als Pharmakoenhancer dient (Gilead Sciences, 2017g).

Die vier Wirkstoffe enthaltende Fixkombination wurde in der doppelblinden Phase-II-Studie GS-US-236-0104 an therapienaiven Erwachsenen mit einer Viruslast von mindestens 5.000 Kopien pro mL gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie aus 600mg Efavirenz plus 200mg Emtricitabin und 245mg Tenofovirdisoproxil einmal täglich, getestet. Das Absinken der Viruslast unter die Nachweisgrenze von weniger als 50 Kopien pro mL konnte in beiden Gruppen sowohl nach 24 als auch nach 48 Wochen in beiden Gruppen gleichsam festgestellt werden (90 Prozent nach 24 Wochen und 83 Prozent nach 48 Wochen) und die Nicht-Unterlegenheit des neuen Integrasehemmstoffes zeigen. Zu unerwünschten Arzneimittelereignissen, insbesondere des Nervensystems (26 Prozent vs. 10 Prozent) und im Bereich psychischer Effekte (43 Prozent vs. 17

Prozent), kam es jedoch unter Efavirenz deutlich häufiger. Zu beachten ist an dieser Stelle jedoch, dass die Probandenzahl lediglich bei 71 Personen lag und nur rund ein Drittel der Studienteilnehmer die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten hatte (Cohen C et al., 2011).

Sax et al. untersuchten in der doppelblinden Phase-III-Studie GS-US-236-0102 die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Therapiemöglichkeit aus 150mg Elvitegravir, 150mg Cobicistat, 200mg Emtricitabin und 245mg Tenofovirdisoproxil gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie aus 200mg Emtricitabin, 245mg Tenofovirdisoproxil plus 600mg Efavirenz an 707 therapienaiven, mit HIV-1 infizierten Erwachsenen, die eine Viruslast von mindestens 5.000 Kopien pro mL aufwiesen. Rund ein Drittel der Probanden wies eine Viruslast von mehr als 100.000 Kopien pro mL auf. Die Gabe der Arzneistoffe erfolgte in beiden Gruppen in Form einer einzelnen Tablette, die einmal täglich einzunehmen war. Als primärer Endpunkt wurde das Erreichen von einer Viruslast von weniger als 50 Kopien pro mL nach einer Zeit von 48 Wochen definiert. Dieser Endpunkt wurde in der Gruppe, die Elvitegravir als Bestandteil der Therapie erhalten hatte, in 87,6 Prozent der Fälle erreicht (vs. 84,1 Prozent in der Vergleichsgruppe) und zeigt die Nicht-Unterlegenheit der neuen Therapie. Die Senkung der Viruslast erfolgte zudem deutlich schneller, ging allerdings mit einem stärkeren Anstieg der Serumcreatininkonzentration einher. Elvitegravir war auch in der Subgruppe, die eine sehr hohe Viruslast zu Studienbeginn aufwies, ähnlich gut wirksam wie Efavirenz. Unerwünschte Arzneimittelereignisse im Bereich des Nervensystems (Schlaflosigkeit, abnormale Träume) traten genau wie der Anteil der Probanden mit Hautausschlägen in der Gruppe, die Efavirenz eingenommen hatte, häufiger auf. Zu Übelkeit kam es hingegen vorwiegend unter der neuen Therapievariante (Sax et al., 2012).

In einer weiteren doppelblinden Phase-III-Studie (GS-US-236-0103) wurde Stribild® gegenüber einer Vergleichstherapie aus dem HIV-Proteasehemmstoff Atazanavir (300mg, verstärkt durch 100mg Ritonavir) plus 200mg Emtricitabin sowie 245mg Tenofovirdisoproxil an 708 therapienaiven, erwachsenen Probanden getestet, die eine Viruslast von mindestens 5.000 Kopien pro mL aufwiesen. Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Unterschreiten einer Viruslast von 50 Kopien pro mL definiert. Mit einem Ergebnis von 89,5 Prozent (vs. 86,8 Prozent in der Vergleichsgruppe) konnte die Nicht-Unterlegenheit der neuen Therapie gezeigt werden. Die Viruslast konnte unter Elvitegravir deutlich schneller gesenkt werden und erfolgte auch in der Subgruppe der Probanden, die eine Viruslast von mehr als 100.000 Kopien pro mL bei Studienbeginn aufgewiesen hatte. Die Gabe des verstärkten Integrasehemmstoffes führte zu einem stärkeren Anstieg des Serumcreatininspiegels und zu weniger Veränderungen des Triglyceridspiegels und insbesondere zu selteneren Anstiegen des Bilirubinspiegels im Vergleich zur Gabe von verstärktem Atazanavir. Änderungen in Bezug auf die Messwerte von Bilirubin gab es unter Elvitegravir nur in Einzelfällen, während mehr als 95 Prozent der Personen, die die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten

hatte, Auffälligkeiten zeigte. Unerwünschte Arzneimittelereignisse traten in etwa gleich häufig in den Gruppen auf (De Jesus et al., 2012).

Post et al. untersuchten insbesondere die Sicherheit von Stribild® in der offen durchgeführten Studie GS-US-236-0118, an der 33 therapienaive, in der Nierenfunktion mild bis moderat beeinträchtigte Probanden (Creatinin-Clearance zwischen 50 und 89 mL/min) teilnahmen. Die Studie zeigt hauptsächlich, dass das neue Präparat gut verträglich und keine Anpassung der Wirkstoffdosis für dieses Patientenkollektiv notwendig war. Eine Kontrollgruppe gab es nicht (Post et al., 2015).

Darüber hinaus werden als Beleg sowohl für die Wirksamkeit als auch für die Sicherheit weitere Studien angeführt, in denen nicht Stribild®, sondern die einzelnen Arzneistoffe aus der Fixkombination erprobt worden sind.

Elvitegravir wurde in der teilweise verblindeten Phase-II-Studie GS-US-183-0105 an therapieerfahrenen Erwachsenen mit einer Viruslast von mindestens 1.000 Kopien pro mL und mindestens einer Mutation, die zu einer Resistenz gegen Proteasehemmstoffe führt, getestet. Die Probanden erhielten im Rahmen dieser Studie eine optimierte Sockeltherapie, eine Kombination aus NRTI, teilweise in Kombination mit Enfuvirtid, und entweder einen durch Ritonavir verstärkten Proteasehemmstoff (49 Prozent erhielten Darunavir, 27 Prozent erhielten Tipranavir) oder ebenfalls durch Ritonavir verstärktes Elvitegravir in einer Dosis von 20mg, 50mg oder 125mg einmal täglich. Jede der vier Gruppen bestand aus rund 70 Probanden. Da sich in der Gruppe, die Elvitegravir in einer Dosis von 20mg erhalten hatte, ein erhöhtes Aufkommen virologischen Versagens zeigte, wurde dieser Studienarm vorzeitig beendet und den Betroffenen eine Umstellung auf 125mg Elvitegravir pro Tag angeboten. Darüber hinaus wurde den Gruppen, die 50mg oder 125mg Elvitegravir erhalten hatten, erlaubt, Proteasehemmstoffe zu ihrer Therapie hinzuzufügen. In Bezug auf die Absenkung der Viruslast zeigte sich die Gabe von 50mg Elvitegravir als nicht unterlegen und die Gabe von 125mg Elvitegravir als überlegen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, und der Effekt wurde durch Hinzufügen weiterer Proteasehemmstoffe verstärkt (Zolopa et al., 2010).

Elvitegravir wurde ebenfalls in der doppelblinden Phase-III-Studie GS-US-183-0145 an mehr als 700 therapieerfahrenen Erwachsenen mit einer Viruslast von mindestens 1.000 Kopien pro mL getestet. Die Autoren der Studie präsentieren gleichzeitig die Ergebnisse der Studie GS-US-183-0144, die strukturell gleichartig aufgebaut, jedoch in einer anderen Region durchgeführt wurden und zusammen mit dieser Studie ausgewertet worden ist. Die Probanden wiesen in vielen Fällen Mutationen auf, die zu Resistenzen des Erregers gegenüber antiretroviral wirksamen Substanzen führten. Die Viren waren in mehr als der Hälfte aller Fälle gegen mehr als nur eine einzige Klasse von Wirkstoffen resistent. Insbesondere NRTI und NNRTI waren durch diese Resistenzmutationen

betroffen. Mehr als 350 Probanden erhielten entweder 150mg Elvitegravir einmal täglich oder aber 400mg Raltegravir zweimal täglich als zweckmäßige Vergleichstherapie. Als Sockeltherapie wurde in beiden Gruppen ein durch Ritonavir verstärkter Proteaseinhibitor (überwiegend Darunavir, Atazanavir oder Lopinavir plus Ritonavir) plus eine weitere Substanz gegeben, meist Tenofovirdisoproxil. In bestimmten Fällen wurde auch eine Kombination aus Lamivudin plus Emtricitabin verabreicht. Die Gabe der Sockeltherapie erfolgte unverblindet. Sofern Atazanavir oder Lopinavir plus Ritonavir im *backbone* enthalten waren, wurde die Dosis des Wirkstoffs Elvitegravir auf Grund pharmakokinetischer Wechselwirkungen von 150mg auf 85mg reduziert. Der primäre Endpunkt, das Absinken der Viruslast auf weniger als 50 Kopien pro mL, wurde nach 48 Wochen in 59 Prozent der Fälle erreicht (vs. 58 Prozent in der Kontrollgruppe) und zeigte eine Nicht-Unterlegenheit des neuen Integrasehemmstoffs. Während es unter Therapie von Elvitegravir häufiger zu Diarrhoe kam, wiesen Probanden aus der Kontrollgruppe in höherem Maße Anstiege von Enzymen wie der Alanin-Aminotransferase oder der Aspartat-Aminotransferase auf, die Hinweise auf Leber- und Gallenwegserkrankungen geben (Molina et al., 2012).

Pozniak et al. untersuchten in der unverblindeten STRATEGY-NNRTI-Studie die Qualität des neuen Arzneimittels an antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast von weniger als 50 Kopien pro mL. An der Phase-IIIb-Studie beteiligten sich 439 Probanden, die 2:1 randomisiert wurden und alle seit mindestens sechs Monaten das auch in Stribild® enthaltene *backbone* eingenommen hatten, zuzüglich eines NNRTI. Mehr als zwei Drittel der Probanden hatten zuvor den NNRTI Efavirenz eingenommen. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe nahmen weiterhin ihre bereits bekannten Arzneimittel ein, während in der anderen Gruppe auf das Arzneimittel Stribild® umgestellt wurde. Nach einem Zeitraum von 48 Wochen konnte die Nicht-Unterlegenheit der neuen Therapievariante gezeigt werden, jedoch keine Überlegenheit. Der klinische Endpunkt des Unterschreitens der Viruslust auf einen Wert von weniger als 50 Kopien pro mL wurde nicht signifikant häufiger erreicht (93 Prozent) als in der Vergleichsgruppe (88 Prozent). Zu unerwünschten Nebenwirkungen kam es nach einem Therapiewechsel häufiger als bei Beibehaltung der bereits bekannten Therapie. Signifikant häufiger traten Kopfschmerzen, Übelkeit, Husten und Müdigkeit auf; schwere, unerwünschte Nebenwirkungen hingegen waren in etwa gleich häufig vertreten (Pozniak et al., 2014).

Als Beleg für Sicherheit und Wirksamkeit des pharmakokinetischen Verstärkers Cobicistat wird zudem die Studie GS-US-216-0105 angeführt, die in Abschnitt 2.7.4 dieser Arbeit thematisiert wird.

Juday et al. untersuchten mit Hilfe eines rechnerischen Modells, wie sich die Gabe von Stribild® gegenüber einer Gabe von Atripla® als Referenz auf die Lebenserwartung auswirkt. Die Autoren konnten zeigen, dass die Gabe des neuen Arzneimittels zu einer geringfügigen Lebensverlängerung

um 0,0188 Jahre führt und sich die Anzahl qualitätskorrigierter Lebensjahre um 0,0414 erhöht. Vor diesem Hintergrund erscheint der zusätzliche Nutzen, der von Stribild® ausgeht, als äußerst gering, wenn man bedenkt, dass die Therapie um ein Vielfaches mehr kostet als die Vergleichstherapie. Die Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb finanziert, das am Vertrieb von Atripla® beteiligt ist (Juday et al., 2013).

Der G-BA sieht weder für therapienaive noch für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, deren Erreger keine Mutationen gegenüber den in Stribild® enthaltenen Substanzen aufweist, einen Zusatznutzen, da das virologische Ansprechen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erhöht sei und unerwünschte Ereignisse nicht seltener aufträten. Zwar komme es unter der neuen Kombinationsmöglichkeit seltener zu derartigen Ereignissen im Bereich des Nervensystems oder der Haut, dafür aber auch häufiger im Bereich gastrointestinaler Beschwerden. Der G-BA weist zudem auf erhöhtes Risiko renaler Schädigung durch das neue Arzneimittel hin. Darüber hinaus wird ein signifikant häufigeres Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse kritisiert, das sich aus gepoolten Daten verschiedener Studien ergebe (G-BA, 2013).

Das IQWiG sieht sogar einen Beleg für einen größeren Schaden als belegt an, da es bei Anwendung des neuen Arzneimittels signifikant häufiger zu schweren Nebenwirkungen komme. Dies umfasse insbesondere schwere Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers seien diese Fälle jedoch nicht auf das zu bewertende Arzneimittel zurückzuführen. In der entsprechenden klinischen Studie wird nicht auf diese Problematik verwiesen. Aus derselben Studie geht zudem ein Hinweis für einen größeren Schaden in Bezug auf renale Ereignisse hervor (IQWiG, 2013; Sax et al., 2012; Wohl et al., 2014).

Stribild® wurde mit einem Apothekenverkaufspreis in Höhe von 5.227,98 € für 90 Filmtabletten in die Lauer-Taxe aufgenommen, abzüglich 674,99 € Herstellerrabatt sowie dem gültigen Apothekenrabatt. Der Herstellerabgabepreis lag initial bei 4218,69 €. Durch die prozentuale Absenkung des Herstellerrabattes fiel dieser Anfang 2014 auf nur noch 253,12 € ab und liegt seit April 2014 bei 295,31 €. In Folge des AMNOG-Prozesses wurde ein Erstattungsbetrag von 2.759,85 € ausgehandelt, aus dem ein Verkaufspreis von insgesamt 3.440,06 € resultiert. Dieser gilt seit Mitte September 2015. Bei diesem Präparat liegt eine sehr große Differenz zwischen Erstattungsbetrag und dem vom Unternehmen verlangten Preis vor, die bei rund 1.500 € pro Packung liegt (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

2.7.4 Tybost®

Das Fertigarzneimittel Tybost®, das in Deutschland Anfang 2014 eingeführt worden ist, enthält 150mg des Wirkstoffes Cobicistat. Dieses Arzneimittel ist zur Behandlung von Erwachsenen bei

Infektionen mit HIV-1 im Rahmen einer Kombinationstherapie, die entweder 300mg Atazanavir oder 800mg Darunavir beinhaltet, mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen zugelassen. Cobicistat dient innerhalb der Therapie als pharmakokinetischer Verstärker für einen der genannten Proteaseinhibitoren, die durch Boosterung nur in der angegebenen Dosierung einmal täglich, gleichzeitig mit Tybost® zu einer Mahlzeit, eingenommen werden müssen (Gilead Sciences, 2016d).

Der Pharmakoenhancer Cobicistat ist nach Angaben des Herstellers Gilead Sciences ausgehend von der Substanz Ritonavir entwickelt worden. Im Gegensatz zu Ritonavir, das praktisch unlöslich in Wasser ist, löst sich Cobicistat leicht in Wasser und lässt sich somit einfacher technologisch verarbeiten. Insbesondere die Co-Formulierung mit anderen Wirkstoffen wird durch diese Produkteigenschaft erleichtert. Das Molekül stellt einen potenten, selektiven Inhibitor der Enzymfamilie CYP3A dar und besitzt im Gegensatz zu seiner Ausgangssubstanz keine nennenswerte antiretrovirale Aktivität mehr. Da Ritonavir als Boostersubstanz in der Regel nur in subtherapeutischen Dosen von 100-200mg täglich eingenommen wird, besteht grundsätzlich die Möglichkeit zur Bildung von Resistenzen. Durch die fehlende eigene Aktivität gegen virale Enzyme soll dieser Nachteil bei Cobicistat nicht mehr auftreten. Im Gegensatz zur Ausgangssubstanz, die etliche Enzyme der CYP-Familie, darunter CYP3A4 und CYP2C19, nicht nur inhibiert, sondern auch deren Expression gleichzeitig steigert, induziert Cobicistat deren Bildung in der Leber nicht. Tybost® hemmt darüber hinaus CYP3A4 ähnlich effektiv wie Ritonavir, ist in der Wirkung jedoch selektiver und zeigt im Vergleich zu dieser Substanz eine geringere inhibitorische Aktivität auf andere Mitglieder dieser Enzymfamilie wie CYP2D6 und CYP2C9 (Xu et al., 2010).

Der neue Wirkstoffverstärker wurde zunächst im Rahmen der nicht verblindeten Phase-I-Studie NCT01619527 an gesunden Probanden getestet, die 800mg Darunavir in Kombination mit 150mg Cobicistat einmal täglich einnahmen. In dieser Studie wurde getestet, inwiefern sich die gleichzeitige Nahrungsaufnahme sowie die Co-Formulierung der beiden Wirkstoffe auf die Bioverfügbarkeit der Substanzen auswirkt. Es zeigte sich, dass die Aufnahme von Darunavir durch gleichzeitige Gabe von Nahrung gesteigert, die Aufnahme von Cobicistat jedoch nicht beeinflusst wird. Die Co-Formulierung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Blutspiegelkurven der beiden Wirkstoffe (Kakuda et al., 2014).

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei der täglichen Gabe von 150mg Cobicistat in Kombination mit insgesamt 800mg Darunavir plus Sockeltherapie aus zwei NRTI wurden von Tashima et al. in der 48-wöchigen Phase IIIb-Studie GS-US-216-0130 an überwiegend therapienaiven Erwachsenen mit einer Viruslast von mindestens 1.000 Kopien pro mL untersucht. Alle 313 Probanden erhielten Cobicistat als Wirkstoffverstärker; es handelte sich um eine unverblindete Studie ohne Kontrollarm. 96 Prozent der Teilnehmer erhielten als Sockeltherapie Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin,

vier Prozent andere Kombinationen von NRTI. 94 Prozent der Probanden waren therapieunerfahren. Der primäre Endpunkt, das Absinken der Viruslast auf weniger als 50 Kopien pro mL, wurde nach 48 Wochen von 81 Prozent aller Teilnehmer erreicht. Ein direkter Vergleich gegenüber einer Therapie, die Ritonavir anstelle von Cobicistat beinhaltet, konnte wegen des fehlenden Kontrollarmes nicht erzielt werden (Tashima et al., 2014).

In der Phase II-Studie GS-US-216-0105 untersuchten Elion et al. Wirksamkeit und Sicherheit der Gabe von 150mg Cobicistat in Kombination mit Atazanavir und einer Sockeltherapie aus Tenofovirdisproxil plus Emtricitabin gegenüber einer Vergleichstherapie, die stattdessen 100mg Ritonavir als pharmakokinetischen Verstärker enthielt. Alle therapienaiven, erwachsenen Probanden besaßen bei Studienbeginn eine Viruslast von mindestens 5.000 Kopien pro mL. 50 Probanden erhielten Cobicistat und 29 Probanden Ritonavir als Pharmakoenhancer. Nach 48 Wochen wurde der primäre Endpunkt, definiert durch das Erreichen der Senkung der Viruslast auf weniger als 50 Kopien pro mL, in der Gruppe, die Cobicistat erhalten hatte, von 82 Prozent der Teilnehmer erreicht (vs. 86 Prozent in der Kontrollgruppe) und es konnte eine Nicht-Unterlegenheit von Cobicistat festgestellt werden (Elion et al., 2011).

Gallant et al. untersuchten in der Phase III-Nicht-Unterlegenheitsstudie GS-US-216-0114 ebenfalls die Wirksamkeit und Sicherheit von 150mg Cobicistat zur Boosterung von 300mg Atazanavir gegenüber einer Therapie mit 100mg Ritonavir an therapienaiven Erwachsenen mit einer Viruslast von mindestens 5.000 Kopien pro mL. Sowohl die 344 Probanden der Untersuchungsgruppe als auch die 346 Probanden der Kontrollgruppe erhielten zudem eine Sockeltherapie aus Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin. Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen traten in den beiden Studiengruppen in etwa gleich häufig auf (10 Prozent vs. 7 Prozent in der Vergleichsgruppe). Der primäre Endpunkt, eine Senkung der Viruslast auf weniger als 50 Kopien pro mL, wurde bei Einnahme von Cobicistat nach 48 Wochen in 85 Prozent der Fälle erreicht (vs. 87 Prozent in der Vergleichsgruppe) und somit die Nicht-Unterlegenheit der weiterentwickelten Substanz belegt. Der prozentuale Anteil der Personen, die den primären Endpunkt erreicht haben, wird im zeitlichen Verlauf der Studie in keiner der beiden Gruppen signifikant schneller erreicht als in der anderen. Die Verlaufskurven sind nahezu deckungsgleich (Gallant et al., 2013).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Tybost® ist das Arzneimittel Norvir® des Herstellers Abbvie definiert worden, das den einzigen anderen zur HIV-Therapie zugelassenen Pharmakoenhancer Ritonavir enthält. Der G-BA sah in seiner Bewertung des neuen Arzneimittels keinen Beleg für einen Zusatznutzen in der Anwendung von Cobicistat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Gilead Sciences hatte das entsprechende Dossier nicht vollständig eingereicht und auch keinen Zusatznutzen für sein neues Präparat propagiert. Der pharmazeutische Hersteller hat darauf verzichtet, einen möglicherweise vorhandenen medizinischen Nutzen oder Zu-

satznutzen in ausreichender Form herauszuarbeiten und darzustellen. Der G-BA bemängelte das unvollständige Dossier öffentlich und stellte klar, dass die einzureichenden Dossiers grundsätzlich vollständig sein sollten, auch wenn die Preisfestsetzung auf Grundlage der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Hersteller bereits akzeptabel sei (G-BA, 2014c).

Tybost® wurde mit einem Apothekenverkaufspreis von 57,48 € für 30 Filmtabletten eingeführt. Die Preisberechnung beruht auf einem Herstellerabgabepreis in Höhe von 36,77 € und 2,56 € gesetzlichem Herstellerrabatt. Da der pharmazeutische Hersteller nie einen Zusatznutzen für das Präparat propagiert hatte, wurde das Arzneimittel bereits bei seiner Markteinführung auf dem Preisniveau der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeführt. Im Rahmen des AMNOG-Prozesses kam es daher nicht zu weiteren Kosteneinsparungen. Seit Februar 2015 steht zudem auch eine Packung mit insgesamt 90 Filmtabletten zur Verfügung, die zu einem Verkaufspreis von 150,44 € erhältlich ist (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

2.7.5 Vitekta®

Das Arzneimittel Vitekta® wird von Gilead Sciences vertrieben und ist zugelassen zur Behandlung von Erkrankungen mit HIV-1 bei Erwachsenen in Kombination mit Proteasehemmstoffen, die coformuliert mit Ritonavir verabreicht werden, und anderen antiretroviral wirksamen Arzneimitteln und enthält den Integrasehemmstoff Elvitegravir. Das Arzneimittel darf nicht angewandt werden, wenn Resistenzen gegenüber Elvitegravir vorliegen. Der pharmazeutische Unternehmer vertreibt das Arzneimittel in der Stärke mit 150mg und 85mg Elvitegravir pro Filmtablette. Vitekta® ist in Deutschland als Arzneimittel zugelassen, jedoch nicht im Handel erhältlich (EMA, 2013).

Kern der Zulassung ist die klinische Studie GS-US-183-0145, die bereits in Abschnitt 2.7.3 dieser Arbeit erläutert wurde und die sich mit der Anwendung an therapieerfahrenen Erwachsenen beschäftigt. Da innerhalb dieser Studie die einzunehmende Menge an Elvitegravir pro Tag unter Berücksichtigung der Co-Medikation angepasst wird, erscheint es nachvollziehbar, dass nicht nur Tabletten zu 150mg Elvitegravir, sondern auch zu 85mg Elvitegravir angeboten werden. Diese Flexibilität wird in der fixen Kombination nicht gewährleistet werden (Molina et al., 2012). Darüber hinaus werden Wirksamkeit und Sicherheit durch weitere klinische Studien belegt, beispielsweise die ebenfalls in Abschnitt 2.7.3 dieser Arbeit erwähnte Studie von Zolopa et al. (EMA, 2013; Zolopa et al., 2010).

2.7.6 Tivicay®

Dolutegravir ist ein HIV-1-Integrase-Strangtransfer-Inhibitor und der wirksame Bestandteil des Arzneimittels Tivicay®. Die Filmtabletten enthalten den sauren Arzneistoff Dolutegravir in Form

seines Natriumsalzes, entsprechend 10mg, 25mg oder 50mg Dolutegravir pro Einheit und werden von ViiV Healthcare in Deutschland seit Anfang 2014 vertrieben. Der für den Replikationszyklus von HIV-1 erforderliche Schritt des Strangtransfers wird durch Bindung des Wirkstoffs ans aktive Zentrum der viralen Integrase unterbrochen und die Integration der proviralen DNA ins humane Erbgut verhindert. Das Präparat ist zunächst zur Behandlung einer HIV-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zugelassen worden und wurde nachträglich um die Gruppe der Kinder ab einem Alter von sechs Jahren ergänzt. Das Arzneimittel wird unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen, je nach Indikation einmal oder zweimal täglich. (ViiV Healthcare, 2017b). Obwohl der Hersteller keine Vorschriften zur gleichzeitigen Nahrungsaufnahme zusammen mit der Einnahme macht, beeinflusst der Fettgehalt einer eingenommenen Mahlzeit die Aufnahme von Dolutegravir erheblich. Eine sehr fetthaltige Mahlzeit kann die Resorption des Wirkstoffes um rund 66 Prozent steigern. Laut Angaben des Herstellers hat diese Tatsache jedoch keine Relevanz bei der Anwendung des Arzneimittels (Song et al., 2012).

Im Rahmen der 48-wöchigen Dosisfindungsstudie SPRING-1 aus der Phase IIb wurde die Wirksamkeit von Dolutegravir an therapienaiven Anwendern untersucht. 205 Patienten erhielten entweder 10mg, 25mg oder 50mg des neuen Wirkstoffs oder aber 600mg Efavirenz, das als Vergleichstherapie diente. Als *backbone* wurde der Therapie entweder Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin hinzugefügt. Die Kombination aus Abacavir/Lamivudin wurde in etwa bei einem Drittel aller Teilnehmer angewandt und verteilte sich auf die vier Testgruppen gleichmäßig. Die Testpersonen waren alle Erwachsene mit einer Viruslast von mindestens 1.000 Kopien pro mL. Nach 16 Wochen erreichten unter Therapie des Integrasehemmers mindestens 90 Prozent der Patienten den primären Endpunkt der Studie und hatten eine Viruslast von weniger als 50 Kopien pro mL, unabhängig von der Dosis. Mit insgesamt 96 Prozent wurde der Endpunkt bei Einnahme von nur 10mg Dolutegravir am häufigsten erreicht, wohingegen im Kontrollarm nur in 60 Prozent der Fälle dieses Ergebnis erreicht wurde. Nach insgesamt 48 Wochen lag das virologische Ansprechen der Efavirenz-Gruppe bei 82 Prozent und somit unter den Werten der Dolutegravir-Gruppen, die im Mittel bei etwa 90 Prozent lagen. Obwohl die Wirksamkeit bei der Gruppe, die 10mg erhalten hatte, am stärksten ausgeprägt war, entschied sich der Hersteller in weiteren Studien für Tabletten, die 50mg Dolutegravir enthalten, da Wirksamkeit, Verträglichkeit und Arzneimittelsicherheit über alle drei Gruppen in etwa gleich stark ausgeprägt waren (van Lunzen et al., 2012).

Aufbauend auf SPRING-1, führten Raffi et al. die 48-wöchige Phase III-Studie SPRING-2 durch, in der jeweils 411 erwachsene, therapienaive Studienteilnehmer entweder einmal täglich 50mg Dolutegravir oder zweimal täglich 400mg Raltegravir, also einen bereits zugelassenen Integrasehemmstoff zusätzlich zu einem *backbone*, bestehend aus Tenofovirdisoproxil plus

Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin, einnahmen. Die Kombination aus Abacavir/Lamivudin wurde in beiden Gruppen weniger oft bevorzugt und nur in 40 Prozent der Fälle genutzt. Ziel der Studie war die Nicht-Unterlegenheit von Dolutegravir zu belegen und primärer Endpunkt die Senkung der Viruslast auf weniger als 50 Kopien pro mL, ausgehend von einem Wert, der mindestens 1.000 Kopien pro mL betragen hatte. Dies gelang bei Einnahme von Dolutegravir nach 48 Wochen bei insgesamt 88 Prozent der Probanden (vs. 85 Prozent in der Kontrollgruppe) und zeigte dadurch, dass der Arzneistoff dem bereits zugelassenen Arzneimittel weder unterlegen noch überlegen war (Raffi et al., 2013).

Innerhalb der unverblindeten Nicht-Unterlegenheitsstudie FLAMINGO aus der Phase IIIb wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von einmal täglich 50mg Dolutegravir gegenüber einer Kombination aus 800mg Darunavir plus 100mg Ritonavir als Booster an therapienaiven, erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von mindestens 1.000 Kopien pro mL getestet, die in beiden Studienarmen zudem ein *backbone* aus zwei NRTI erhielten. Diese Sockeltherapie bestand in beiden Gruppen in einem Drittel der Fälle aus Abacavir plus Lamivudin, während zwei Drittel der Patienten eine Kombination aus Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin einnahmen. Jeder Studienarm bestand aus 242 Personen. Primärer Endpunkt war das Absinken der Viruslast auf unter 50 Kopien pro mL nach 48 Wochen. Bei Einnahme von Dolutegravir konnte dieser Endpunkt von 90 Prozent der Teilnehmer erreicht werden gegenüber 83 Prozent in der Vergleichsgruppe. Ein Abfallen der Viruslast auf weniger als 50 Kopien pro mL war zudem bereits bei 80 Prozent der Probanden, die Dolutegravir einnahmen, nach nur vier Wochen erreicht. In der Vergleichsgruppe lag der Anteil hingegen nur bei rund zehn Prozent und steigerte sich im Studienverlauf insgesamt deutlich langsamer. Unerwünschte Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf. Allerdings kam es unter Behandlung von Dolutegravir häufiger zu Fällen schwerer Nebenwirkungen (elf Prozent vs. fünf Prozent) (Clotet et al., 2014).

In der Phase III-Studie SINGLE verglichen Walmsley et al. die Wirksamkeit und Sicherheit des neuen Wirkstoffs Dolutegravir in einer Dosis von einmal täglich 50mg zusammen mit einer fixen Kombination aus 600mg Abacavir und 300mg Lamivudin gegenüber einer Vergleichstherapie aus 600mg Efavirenz, 245mg Tenofovirdisoproxil und 200mg Emtricitabin in fixer Kombination an therapienaiven Erwachsenen mit einer Viruslast von mindestens 1.000 Kopien pro mL. Primärer Endpunkt war das Erreichen einer Viruslast von weniger als 50 Kopien pro mL nach 48 Wochen. Von den 844 Studienteilnehmern erhielt exakt die Hälfte die Vergleichstherapie. Der primäre Endpunkt nach 48 Wochen wurde in der Gruppe, die Dolutegravir eingenommen hatte, signifikant häufiger erreicht (88 Prozent vs. 81 Prozent) und belegt für diese Patientengruppe eine Überlegenheit des neuen Wirkstoffs. Auffällig ist außerdem, dass die Viruslast unter Dolutegravir deutlich schneller abnahm als in der Vergleichsgruppe. Nach acht Wochen betrug der Anteil der Patienten, deren Viruslast unter 50 Kopien pro mL lag, bei Einnahme von Dolutegravir bereits bei rund 70

Prozent (vs. circa 30 Prozent in der Vergleichsgruppe). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten zudem insgesamt häufiger in der Gruppe auf, die Efavirenz eingenommen hatte und deutet auf eine bessere Verträglichkeit der neuen Therapieoption hin (Walmsley et al., 2013).

Cahn et al. hingegen untersuchten in der randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studie SAILING die Wirksamkeit von Dolutegravir bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, die Resistenzen gegen mindestens zwei Wirkstoffklassen vorwiesen, zuvor noch keinen Integrase-Inhibitor erhalten hatten und deren Viruslast nicht unter der Nachweisgrenze lagen. Primärer Endpunkt der Studie war die Senkung der Viruslast auf weniger als 50 Kopien pro mL nach 48 Wochen. Von den 715 Studienteilnehmern erhielten 354 Patienten einmal täglich 50mg Dolutegravir und 361 Patienten zweimal täglich 400mg Raltegravir als Vergleichstherapie. Da die Patienten vorbehandelt waren und zum Teil diverse Resistenzen des Erregers gegenüber einzelnen Wirkstoffen oder Wirkstoffgruppen vorlagen, erhielten die Teilnehmer der Studie unterschiedliche Substanzen als Sockeltherapie. Diese bestand nicht zwingend aus zwei NRTI, sondern auch aus eher ungewöhnlichen Kombinationen wie durch Ritonavir geboostertes Darunavir plus Tenofovirdisoproxil (in insgesamt 19 Prozent der Fälle), oder durch Ritonavir geboostertes Darunavir plus Maraviroc und keine NRTI (in insgesamt sechs Prozent der Fälle). Die Auswahl der Sockeltherapie unterschied sich in beiden Vergleichsgruppen nicht nennenswert. Der primäre Endpunkt wurde unter Dolutegravir zu einem höheren Anteil erreicht als in der Vergleichsgruppe (71 Prozent vs. 64 Prozent) und zeigte eine Überlegenheit gegenüber der Vergleichstherapie (Cahn et al., 2013).

In der Phase II-Studie VIKING wurde die Wirksamkeit von Dolutegravir an erwachsenen, antiretroviral vorbehandelten Patienten mit einer Viruslast von mehr als 1.000 HIV-1-Kopien pro mL über einen Zeitraum von insgesamt 24 Wochen untersucht. Alle Teilnehmer waren mit Raltegravir vortherapiert worden und wiesen zu Beginn der Studie eine Resistenz gegenüber diesem Wirkstoff und gegenüber mindestens einer weiteren Klasse von antiretroviral wirksamen Mitteln (Proteaseinhibitoren, *Entry*-Inhibitoren, NNRTI, NRTI) auf. Die Studienteilnehmer erhielten entweder einmal (n=27) oder zweimal (n=24) täglich 50mg Dolutegravir plus ein individuelles *backbone* aus zwei NRTI. Dieses *backbone* ist zudem während der Einnahme von Dolutegravir individuell angepasst worden. Als primärer Endpunkt wurde eine Absenkung der Viruslast auf weniger als 400 Kopien pro mL oder um ≥0.7 log10 gegenüber dem Ausgangswert nach elf Tagen festgelegt. Erreicht wurde dieser Wert in 78 Prozent bei einmal täglicher bzw. in 96 Prozent bei zweimal täglicher Gabe. Nach insgesamt 24 Wochen erreichten 75 Prozent der Kohorte, die zweimal täglich 50mg Dolutegravir einnahm, eine Viruslast von weniger als 50 Kopien pro mL gegenüber 41 Prozent der anderen Kohorte. Das verbesserte virologische Ansprechen ging mit einer Erhöhung der Anzahl an Arzneimittelnebenwirkungen einher (67 Prozent vs. 48 Prozent). Zum Therapieversagen nach 24 Wochen wegen Nichtansprechen auf die Therapie kam es in bei einmal täglicher Gabe von

Dolutegravir signifikant häufiger als bei zweimal täglicher Gabe (44 Prozent vs. 21 Prozent) (Eron et al., 2013).

Castagna et al. untersuchten in der Phase-III-Studie VIKING III, aufbauend auf den Ergebnissen von VIKING, die Wirksamkeit von zweimal täglich verabreichtem Dolutegravir bei therapieerfahrenen, erwachsenen Patienten, deren Viren Resistenzen gegen Raltegravir und/oder Elvitegravir sowie gegenüber zwei anderen Klassen antiretroviraler Hemmstoffe aufwiesen. Ähnlich wie bei VIKING ersetzte Dolutegravir den entsprechend unwirksamen Integrasehemmstoff und wurde zusammen mit dem bereits bekannten *backbone* eingesetzt. In einer zweiten Phase, ab Tag acht, wurde ebenfalls das *backbone* patientenindividuell optimiert. Innerhalb dieser Studie gab es keine Kontroll- oder Vergleichsgruppe. Als primäre Endpunkte wurde das virologische Ansprechen an Tag acht und nach 24 Wochen bewertet. Der Endpunkt galt nach 24 Wochen als erreicht, wenn weniger als 50 Kopien von HIV-1 pro mL Blut gefunden wurden. Insgesamt nahmen 183 Personen an der Studie teil. Bei rund 69 Prozent der Teilnehmer galt der primäre Endpunkt nach 24 Wochen als erreicht. Hervorzuheben ist, dass bereits bei 54 Prozent der Patienten nach einer Einnahmedauer von vier Wochen weniger als 50 Kopien pro mL vorzufinden war. Zu Arzneimittelnebenwirkungen kam es in 55 Prozent der Fälle, die jedoch nicht alle direkt auf die Einnahme von Dolutegravir zurückzuführen waren. Zahlenmäßig wurden Kopfschmerzen und Diarrhoe am häufigsten genannt (Castagna et al., 2014).

Im Rahmen der Studie IMPAACT 1093 untersuchten Wiznia et al. die Wirksamkeit und Sicherheit von Dolutegravir an Kindern im Alter von sechs bis zwölf Jahren. Innerhalb der nicht verblindeten Phase I/II-Studie erhielten die elf vorbehandelten Probanden, die jedoch noch niemals zuvor mit einem Integrasehemmstoff behandelt worden waren, und deren aktuelle Therapie entweder seit vier Wochen abgesetzt oder aber seit zwölf Wochen nicht ausreichend war, zunächst Dolutegravir als funktionelle Monotherapie. Im Anschluss wurde dann die Sockeltherapie optimiert. In einem zweiten Teil der Studie erhielten nicht nur die elf Probanden, sondern weitere zwölf Personen, also insgesamt 23 Probanden, Dolutegravir plus eine aus zwei NRTI bestehende Sockeltherapie. Nach 48 Wochen erreichten rund 91 Prozent der Probanden den primären Endpunkt der Studie und wiesen eine Viruslast von weniger als 50 Kopien pro mL auf. Die Therapie war im Allgemeinen gut verträglich und es kam zu keinen Therapieabbrüchen auf Grund schwerer Arzneimittelnebenwirkungen (Wiznia et al., 2016).

Peng et al. konnten durch ein rechnerisches Modell zeigen, dass sich bei Einnahme von dolutegravirhaltigen Arzneimitteln im Vergleich zu einer Therapie, die stattdessen Efavirenz enthält, die Anzahl qualitätskorrigierter Lebensjahre nicht wesentlich erhöht (0,12 Jahre), sich die Therapie hingegen um ein Vielfaches verteuert (Peng et al., 2015). In einer ähnlichen Studie, die vom pharmazeutischen Unternehmer ViiV Healthcare finanziert worden ist, konnte mit 0,47 Jahren

für therapienaive und 0,6 Jahren für vorbehandelte Patienten ein höherer Wert ermittelt werden (Despiégel et al., 2015).

Der G-BA sieht einen beträchtlichen Zusatznutzen des Arzneimittels Tivicay® in der Anwendung bei therapienaiven Erwachsenen, insbesondere wegen der niedrigeren Anzahl an Arzneimittelnebenwirkungen, als belegt an. Für antiretroviral vorbehandelte Patienten, für die ein Integrasehemmstoff die erste Option darstellt, wird hingegen nur ein geringer Zusatznutzen attestiert. Für alle anderen Patientenkollektive wie Jugendliche (therapienaiv oder -erfahren) oder auch Patienten, die eher nachrangig mit einem Integrasehemmstoff behandelt werden sollten, ergibt sich laut G-BA kein Zusatznutzen. Die beiden Studien VIKING und VIKING-3 sind in die Entscheidung des G-BA nicht eingeflossen, da diese formale Kriterien aufgrund ihrer kurzen Dauer von nur 24 Wochen nicht erfüllten. Zur Bewertung sind lediglich die Studien SINGLE, SAILING sowie SPRING-1 herangezogen worden. Ein beträchtlicher Zusatznutzen ist für therapienaive Erwachsene nach Angaben des G-BA nicht belegt, da Unsicherheiten für den Endpunkt des virologischen Ansprechens bestünden und darüber hinaus kein Beweis für einen Vorteil von Dolutegravir in Bezug auf eine Senkung der Mortalität und der Vermeidung AIDS-definierender Symptome vorliege. Ähnlich begründet wird der lediglich als gering eingeschätzte Zusatznutzen bei vorbehandelten Erwachsenen, für die die Behandlung mit einem Integrasehemmstoff die erste Option darstellt. Da das Nebenwirkungsprofil jedoch besser als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie sei, könnte ein geringer Zusatznutzen gerechtfertigt werden (G-BA, 2014d)

Tivicay® wurde mit einem Apothekenverkaufspreis von 2.719,54 € (bzw. 2172,00 € Herstellerabgabepreis) für 90 Filmtabletten in die Lauer-Taxe aufgenommen, abzüglich 152,04 € Herstellerrabatt sowie dem gültigen Apothekenrabatt. In Folge des AMNOG-Prozesses wurde ein Erstattungsbetrag von 1.695,00 € ausgehandelt, aus dem ein Verkaufspreis von insgesamt 2.134,88 € resultiert und der seit Mitte Februar 2015 in der Lauer-Taxe enthalten ist. Unter Berücksichtigung des vorher anfallenden Herstellerrabattes entspricht dies einer Verbilligung um knapp 15 Prozent (Lauer-Taxe, Stand: Januar 2018).

2.7.7 Triumeq®

Triumeq® enthält die beiden NRTI Lamivudin (300mg) und Abacavir (als Sulfatsalz, entsprechend 600mg Abacavir) sowie den Integrasehemmstoff Dolutegravir-Natrium (entsprechend 50mg Dolutegravir), wird von ViiV Healthcare vertrieben und ist zugelassen zur Behandlung von Patienten ab einem Alter von zwölf Jahren, die mit HIV-1 infiziert sind und mindestens 40kg Körpergewicht aufweisen. Da Patienten, die einen bestimmten Genmarker aufweisen (HLA-B*5701) eine Überempfindlichkeitsreaktion auf den Wirkstoff Abacavir zeigen könnten, wird vor Therapiebeginn eine Untersuchung auf diesen Genmarker empfohlen und bei positivem Testergebnis von der

Anwendung von Triumeq® abgeraten. Die Filmtabletten müssen einmal täglich, unabhängig von einer Mahlzeit, eingenommen werden. Markteinführung in Deutschland war Ende 2014 (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018; ViiV Healthcare, 2016d).

Als Belege für die Wirksamkeit und Sicherheit der fixen Kombination Triumeq® werden die Studien SINGLE sowie SPRING-1, SPRING-2 und FLAMINGO angeführt. Diese Studien sind bereits in Abschnitt 2.7.6 dieser Arbeit erörtert worden.

Die fixe Kombination aus Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin ist weiterhin Gegenstand klinischer Studien. So konnten Trottier et al. im Rahmen der unverblindeten Phase-IIIb-Studie STRIIVING, an der sich insgesamt 554 antiretroviral vorbehandelte Erwachsene beteiligten, eine Nicht-Unterlegenheit bezogen auf die Wirksamkeit gegenüber verschiedenen Therapievarianten feststellen. Die Probanden, die alle bei Studienbeginn eine Viruslast von weniger als 50 Kopien pro mL aufwiesen, wurden entweder sofort oder im Falle der Vergleichsgruppe nach einem Zeitraum von 24 Monaten von ihrer herkömmlichen Therapie auf Triumeq® umgestellt. Zuvor hatten diese meist einen Proteasehemmstoff oder aber andere antiretroviral wirksame Substanzen eingenommen. Die Sockeltherapie hatte in beiden Gruppen zu mehr als drei Vierteln der Beteiligten aus einer Kombination von Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin bestanden. Nach insgesamt 48 Wochen lag der Anteil der Probanden, der weiterhin eine Viruslast von weniger als 50 Kopien pro mL aufwies, bei 83 Prozent bzw. bei 92 Prozent in der Gruppe, die erst nach 24 Wochen auf das neue Arzneimittel umgestellt worden war (Trottier et al., 2017).

Der G-BA sieht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Anwendung an therapienaiven Erwachsenen einen Hinweis, jedoch keinen Beleg für einen geringen Zusatznutzen. Für therapienaive oder therapieerfahrene Jugendliche ab einem Alter von zwölf Jahren, antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt sowie für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt, sieht der G-BA keinen Zusatznutzen. Triumeq® schneidet bei der Gesamtbewertung damit insgesamt schlechter ab als Tivicay®, das auch den neuen Integrasehemmstoff Dolutegravir enthält. Insbesondere die SAILING-Studie, die seitens des pharmazeutischen Unternehmers einen Zusatznutzen belegen sollte, sei nach Auffassung des G-BA zwar geeignet für Tivicay®**,** nicht jedoch für Triumeq®**,** einen Zusatznutzen zu belegen. Innerhalb dieser Studie hatten zwar alle Teilnehmer der zu untersuchenden Gruppe Dolutegravir erhalten, jedoch nur ein kleiner Teil das in Triumeq® enthaltene *backbone* aus Abacavir und Lamivudin (G-BA, 2015c). Dies bedeutet letztlich, dass Dolutegravir auch in Kombination mit anderen Sockeltherapien, zum Beispiel zwei anderen NRTI, ebenso wirksam wäre wie mit Abacavir plus Lamivudin zusammen.

Triumeq® wurde mit einem Einführungspreis von 4.837,55 € für 90 Filmtabletten in die Lauer-Taxe aufgenommen, abzüglich 273,00 € Herstellerrabatt sowie dem gültigen Apothekenrabatt. Der Herstellerabgabepreis lag zunächst bei 3.900,00 €, wurde aber bereits im Mai 2015 auf 3.510,00 € abgesenkt. In Folge des AMNOG-Prozesses wurde ein Erstattungsbetrag von zunächst 2.997,00 € ausgehandelt, der seit Oktober 2015 in der Lauer-Taxe gelistet ist aus dem ein Verkaufspreis von insgesamt 3.730,75 € resultiert. Im Zuge weiterer Verhandlungen wurde dieser Erstattungsbetrag auf mehrfach korrigiert und liegt seit April 2018 bei 2.835,00 €, der Apothekenverkaufspreis bei 3.532,18 €. Der Herstellerabgabepreis hat sich somit um mehr als 20 Prozent seit Markteinführung verringert (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

2.7.8 Genvoya®

Das Fertigarzneimittel Genvoya® enthält als wirksame Bestandteile 150mg des Integrasehemmstoffes Elvitegravir, 150mg des pharmakokinetischen Verstärkers Cobicistat sowie als *backbone* 200mg Emtricitabin plus 10mg Tenofoviralafenamid, vorliegend als Fumarsäuresalz, in fixer Kombination. Die Filmtabletten sind zugelassen zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren und mindestens 35kg Körpergewicht. Liegen Resistenzen gegen die enthaltenen Wirkstoffe vor, darf das Arzneimittel nicht eingenommen werden. Da die Bioverfügbarkeit, insbesondere die des in Genvoya® enthaltenen Integrasehemmstoffes, bei gleichzeitiger Einnahme einer fettreichen Mahlzeit stark zunimmt, muss eine Tablette täglich zum Essen eingenommen werden (Gilead Sciences, 2017c).

Genvoya® unterscheidet sich von Stribild®, das ebenfalls als Kombinationspräparat zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 zugelassen ist, insbesondere durch den Ersatz von Tenofovirdisoproxil durch Tenofoviralafenamid. Das neue Salz war von Gilead Sciences entwickelt worden, um eine bessere Verträglichkeit der Arzneimittelgabe zu erreichen. Die neue Variante kann niedriger dosiert werden (10mg vs. 245mg), da Tenofoviralafenamid im Gegensatz zur Vorgängersubstanz im Plasma weitestgehend stabil ist und erst intrazellulär aktiviert wird. Tenofoviralafenamid wird vorrangig durch Cathepsin A oder Carboxyesterasen in Abhängigkeit des Zelltyps gespalten und reichert sich insbesondere in lymphoiden Zellen an. Tenofovirdisoproxil hingegen wird von Esterasen im Blutplasma gespalten, wodurch die Wirkform Tenofovir in der Peripherie in höherer Konzentration vorliegt. Tenofoviralafenamid und Tenofovirdisoproxil sind Prodrugs der eigentlichen Wirkform Tenofovirdiphosphat, die durch intrazelluläre Phosphorylierung von Tenofovir entsteht (Callebaut et al., 2015).

Sax et al. untersuchten in den beiden doppelblinden Phase-III-Studien GS-US-292-0104 sowie GS-US-292-0111 die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Genvoya® an insgesamt 1.733 therapienaiven Erwachsenen mit einer Creatinin-Clearance von mindestens 50mL/min, deren Virenstämme

bei Therapiebeginn keine Resistenzen gegen Elvitegravir, Emtricitabin und Tenofovir aufwiesen. Die Probanden erhielten entweder einmal täglich Genvoya® oder im Falle der Vergleichsgruppe ein Arzneimittel, in dem das in Genvoya® enthaltene Tenofoviralafenamid durch 245mg Tenofovirdisoproxil ersetzt worden war. Die Autoren werteten beide klinischen Studien gemeinsam aus. Primärer Endpunkt war die Senkung der Viruslast auf weniger als 50 Kopien pro mL, der nach 48 Wochen bei 92 Prozent der Probanden erreicht werden konnte (vs. 90 Prozent in der Vergleichsgruppe). Bei Patienten, die eine Viruslast von mehr als 100.000 Kopien pro mL bei Studienbeginn aufwiesen, waren beide Therapieoptionen etwas weniger gut wirksam (87 Prozent erreichten den primären Endpunkt, vs. 89 Prozent in der Vergleichsgruppe). Die Nicht-Unterlegenheit der neuen Therapieoption konnte insgesamt gezeigt werden. Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen gehörten Diarrhoe (17 Prozent vs. 19 Prozent in der Vergleichsgruppe), Übelkeit (15 Prozent vs. 17 Prozent) und Kopfschmerzen (14 Prozent vs. 13 Prozent). Gegenüber der Vergleichstherapie konnte eine signifikant geringere Schädigung bezüglich der Knochendichte festgestellt werden. Unter Anwendung von Tenofovirdisoproxil nahm die Dichte, gemessen am Hüftknochen, stärker ab als bei Gabe von Tenofoviralafenamid. Auch die Nierenfunktion betreffende Parameter wie die Abnahme der Creatinin-Clearance, das Auftreten von Albuminurie oder Proteinurien im Allgemeinen traten signifikant seltener bzw. in geringerem Ausmaß bei Gabe von Genvoya® auf (Sax et al., 2015).

Sax et al. untersuchten ebenfalls in der doppelblinden Phase-II-Studie GS-US-292-0102 die Wirksamkeit und Sicherheit der Fixkombination Genvoya® an therapienaiven, mit HIV-1 infizierten Erwachsenen, die eine Viruslast von mindestens 5.000 Kopien pro mL aufwiesen. Insgesamt 112, also rund zwei Drittel der 170 Probanden, erhielten das neue Arzneimittel, während 58 Studienteilnehmer eine zweckmäßige Vergleichstherapie, die aus gleichen Mengen Elvitegravir, Cobicistat und Emtricitabin bestand, jedoch anstelle von 10mg Tenofoviralafenamid 245mg Tenofovirdisoproxil enthielt. Als primärer Endpunkt wurde das Unterschreiten der Viruslast auf weniger als 50 Kopien pro mL definiert. Nach 24 Wochen erreichten 87,5 Prozent der Teilnehmer, die die neue Therapieoption erhalten hatten, diesen Endpunkt (vs. 89,7 Prozent in der Vergleichsgruppe) und nach 48 Wochen 88,4 Prozent (vs. 87,9 Prozent in der Vergleichsgruppe). Die Nicht-Unterlegenheit konnte somit gezeigt werden. Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignisse zählten Übelkeit (21 Prozent vs. 12 Prozent in der Vergleichsgruppe), Diarrhoe (16 Prozent in beiden Gruppen) sowie Infektionen der oberen Atemwege (15 Prozent vs. 21 Prozent in der Vergleichsgruppe). Schwere Nebenwirkungen traten in der Gruppe, die Tenofoviralafenamid eingenommen hatte, häufiger auf (25 Prozent vs. 17 Prozent in der Vergleichsgruppe). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Knochendichte bei Anwendung von Tenofoviralafenamid weniger stark sank als bei Gabe von Tenofovirdisoproxil. Außerdem stiegen die Creatininspiegel weniger stark an, was auf eine weniger starke Schadwirkung auf die Nieren schließen lässt (Sax et al., 2014).

In der unverblindeten, einarmigen Phase II/III-Studie GS-US-292-0106 untersuchten Gaur et al. die neue Arzneimittelkombination an 50 therapienaiven, mit HIV-1-infizierten Jugendlichen im Alter von zwölf bis 18 Jahren mit einer Viruslast von mindestens 1.000 Kopien pro mL und einem Körpergewicht von mindestens 35kg. Vor Studienbeginn wurde sichergestellt, dass die Virusstämme der Probanden keine Resistenzen gegenüber den in Genvoya® enthaltenen Arzneistoffen aufwiesen. Auch bei den Probanden dieser Gruppen zählten Übelkeit (24 Prozent), Infektionen der oberen Atemwege (24 Prozent) sowie Diarrhoe (22 Prozent) zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen. Nach 24 Wochen lag der Anteil der Teilnehmer, deren Viruslast auf weniger als 50 Kopien pro mL abgesunken war, bei 90 Prozent (Gaur et al., 2016).

Mills et al. konnten in der unverblindeten Phase-III-Studie GS-US-292-0109 die Nicht-Unterlegenheit von Tenofoviralafenamid gegenüber Tenofovirdisoproxil an therapieerfahrenen Erwachsenen mit einer Viruslast von weniger als 50 Kopien pro mL bei Studienbeginn nachweisen. Die Medikation der insgesamt 1.436 Probanden, die alle mit einem Tenofovirdisoproxil enthaltenen Therapieregime seit mindestens 96 Wochen vorbehandelt worden waren, wurde bei 959 Teilnehmern auf Genvoya® umgestellt. Die übrigen 477 Probanden setzten ihre bisherige Therapie, die in jedem Fall Tenofovirdisoproxil enthielt, fort und bildeten die Vergleichsgruppe. Die Umstellung auf Genvoya® erfolgte unabhängig von der Vormedikation. Eine große Anzahl an Probanden, rund 48 Prozent, hatte vorher bereits eine Kombination, die auch Elvitegravir enthalten hatte, eingenommen und der Wechsel beinhaltete somit lediglich die Umstellung von Tenofovirdisoproxil auf Tenofoviralafenamid. Mehr als die Hälfte der Probanden war zuvor mit anderen Mitteln wie zum Beispiel Efavirenz oder geboostertem Atazanavir vorbehandelt worden. Durch Teilnahme an der Studie sind die Probanden somit zusätzlich von einem Proteasehemmstoff oder NNRTI auf einen Integrasehemmstoff umgestellt worden. Nach 48 Wochen lag der Anteil der Studienteilnehmer, die weiterhin eine Viruslast von weniger als 50 Kopien pro mL aufwiesen, bei Anwendung von Genvoya® bei 97 Prozent (vs. 93 Prozent in der Vergleichsgruppe). Durch die Umstellung auf Tenofoviralafenamid konnten die Nierenfunktion betreffende Parameter wie beispielsweise das Serumcreatinin verbessert werden. Die Ergebnisse suggerieren daher einer weniger schädigende Wirkung der neuen Tenofovirvariante auf dieses Organ. Auch in Bezug auf die Knochendichte konnten Verbesserungen durch die Umstellung erzielt werden (Mills et al., 2016).

Im Fokus der einarmigen, unverblindeten Studie GS-US-292-0112 standen die Auswirkungen von Tenofoviralafenamid auf die Nierenfunktion sowie die Knochendichte bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance von 30-69 mL/min) über einen Zeitraum von 48 Wochen. Pozniak et al. verabreichten den 242 Probanden einmal täglich Genvoya® anstelle ihrer bisherigen Medikation, die aus unterschiedlichen Arzneimitteln bestanden hatte. Bei rund 65 Prozent der Teilnehmer beinhaltete diese Tenofovirdisoproxil, bei 22 Prozent Abacavir und fünf Prozent nahmen vor der Umstellung keine NRTI. Alle Probanden

hatten seit mindestens sechs Monaten vor Studienbeginn eine Viruslast von weniger als 50 Kopien pro mL. Primärer Endpunkt dieser Studie bildete die Veränderung der Creatinin-Clearance. Nach 24 bzw. 48 Wochen konnten signifikante Verbesserungen in Bezug auf die Nierenfunktion festgestellt werden. Proteinurien, Albuminurien und tubuläre Proteinurien konnten durch die Umstellung deutlich gemildert werden. Dieser Effekt trat jedoch lediglich bei Patienten auf, die vorher Tenofovirdisoproxil eingenommen hatten. In den anderen Subgruppen der Studie zeigte sich keine signifikante Verbesserung. Die Creatinin-Clearance hatte sich nach 48-wöchiger Einnahme weder verbessert noch verschlechtert. Die Knochendichte erhöhte sich in ebenfalls in der mit Tenofovirdisoproxil vorbehandelten Subgruppe signifikant (Zuwachs um 1,47 Prozent, gemessen am Hüftknochen, bzw. 2,29 Prozent, gemessen an der Wirbelsäule) durch die Umstellung auf Genvoya®. Bei mit anderen Arzneimitteln vorbehandelten Patienten stagnierten diese Werte lediglich. In Bezug auf die Wirksamkeit des Arzneimittels konnte ermittelt werden, dass nach 48 Wochen 92 Prozent der Teilnehmer weiterhin eine Viruslast von weniger als 50 Kopien pro mL aufwies (Pozniak et al., 2016).

Der G-BA sieht in der Anwendung von Genvoya® an therapienaiven oder vorbehandelten Erwachsenen oder Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren einen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber einer entsprechenden, zweckmäßigen Vergleichstherapie. Gilead Sciences hatte in keiner Studie das neue Arzneimittel mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, die zum Beispiel Efavirenz enthält, verglichen, sondern als „Brückenkomparator“ lediglich einen Vergleich gegen sein eigenes Arzneimittel, Stribild®, durchgeführt und somit die Anforderungen des G-BA nicht erfüllt. Stribild® war vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zugelassen worden (G-BA, 2016a).

Genvoya® wurde mit einem Apothekenverkaufspreis Anfang 2016 von 3.440,06 € für 90 Filmtabletten bzw. einem Herstellerabgabepreis in Höhe von 2.759,85 € in die Lauer-Taxe aufgenommen, abzüglich 193,19 € Herstellerrabatt sowie dem gültigen Apothekenrabatt. In Folge des AMNOG-Prozesses wurde ein Erstattungsbetrag ausgehandelt, der dem bei Markteinführung geltenden Herstellerabgabepreis entspricht. Preislich gibt es somit keine Unterschiede zwischen Stribild® und Genvoya® (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

2.7.9 Descovy®

Das Arzneimittel Descovy® enthält die beiden antiretroviralen Wirkstoffe Emtricitabin und Tenofoviralafenamid, vorliegend als Fumarsäuresalz, in einer Dosis von 200mg plus 10mg oder 200mg plus 25mg. Beide Wirkstoffe zählen zur Substanzklasse der NRTI, sodass das Arzneimittel vorwiegend als *backbone* eingesetzt wird. Das Arzneimittel ist zugelassen zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren und

einem Körpergewicht von mindestens 35kg und wird seit Mitte 2016 in Deutschland vertrieben. Welche der beiden Varianten von Descovy® eingesetzt werden muss, hängt von dem Arzneimittel ab, das zusätzlich im Rahmen der antiretroviralen Therapie eingenommen wird. Da die Bioverfügbarkeit von Tenofoviralafenamid um etwa den Faktor 2,2 bei gleichzeitiger Einnahme von Cobicistat oder Ritonavir gesteigert wird, sinkt die zu applizierende Dosis bei Verabreichung von geboosterten Proteasehemmstoffen wie zum Beispiel Atazanavir. Da diese Wechselwirkung durch eine Interaktion mit P-GP zustande kommt, muss eine Dosisanpassung auch bei Co-Medikation mit anderen Wirkstoffen wie zum Beispiel Ciclosporin erfolgen. Descovy® muss einmal täglich, unabhängig von einer Mahlzeit, eingenommen werden (Gilead Sciences, 2017a).

Als Beleg für die Wirksamkeit und Sicherheit führt der pharmazeutische Hersteller hauptsächlich die beiden Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 an, die bereits in Abschnitt 2.7.8 dieser Arbeit erörtert worden sind, sowie die im selben Abschnitt diskutierten Studien GS-US-292-0106 und GS-US-292-0102.

In der doppelblinden Phase-III-Studie GS-US-299-0102 untersuchten Mills et al. die Wirksamkeit und Sicherheit von Descovy® in Kombination mit Darunavir plus Cobicistat gegenüber einer Vergleichstherapie, die anstelle von 10mg Tenofoviralafenamid 245mg Tenofovirdisoproxil enthielt. Von den 153 therapienaiven, erwachsenen Probanden, die bei Studienbeginn eine Viruslast von mindestens 5.000 Kopien pro mL aufwiesen, erhielten rund zwei Drittel das neue Arzneimittel, in Form einer einzigen, einmal einzunehmenden Tablette. Die Virusvarianten wiesen keine Resistenzen gegenüber den verabreichten Arzneistoffen auf. Nach 24 Wochen war der Anteil der Probanden, die eine Viruslast von weniger als 50 Kopien pro mL aufwiesen, in den Gruppen vergleichbar (74,8 Prozent vs. 74,0 Prozent in der Vergleichsgruppe). Dieser stieg nach 48 Wochen jedoch insbesondere bei Gabe von Tenofoviralafenamid weniger stark an (76,7 Prozent vs. 84,0 Prozent). Die Autoren der Studie führen an, dass innerhalb der Gruppe, die Tenofoviralafenamid erhalten hatte, mehr Probanden vorzeitig aus der Studie ausgeschieden waren und das Ergebnis formal verzerrten, jedoch zuletzt eine Viruslast von weniger als 50 Kopien pro mL aufgewiesen hatten. Wie bereits in den zuvor zitierten Studien, konnten auch Mills et al. feststellen, dass Tenofoviralafenamid sich weniger schädlich auf die Nierenfunktionsparameter und auf die Knochendichte der Probanden auswirkt. Im Gegensatz dazu wirkte sich Tenofovirdisoproxil bei Betrachtung der Parameter LDL oder Gesamtcholesterol signifikant besser auf das Lipidprofil der Probanden aus als Tenofoviralafenamid (Mills et al., 2015).

In der doppelblinden Phase-III-Studie GS-US-311-1089 untersuchten Gallant et al. Tenofoviralafenamid an 668 antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast von weniger als 50 Kopien pro mL bei Studienbeginn, deren bisheriges Therapieregime Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil enthalten hatte. 333 Probanden erhielten, abhängig von weiteren Bestand-

teilen der Therapie, 10mg oder 25mg Tenofoviralafenamid anstelle des bisher eingenommenen Tenofovirdisoproxils. In der Vergleichsgruppe erfolgte kein Wechsel der Medikation. Nach 48 Wochen lag der Anteil der Probanden, die weiterhin eine Viruslast von weniger als 50 Kopien pro mL aufwies, bei 94 Prozent (vs. 93 Prozent in der Vergleichsgruppe) (Gallant et al., 2016).

Der G-BA sieht keinen Beleg für einen Zusatznutzen für therapienaive oder antiretroviral vorbehandelte Erwachsene oder Jugendliche ab einem Alter von zwölf Jahren und mindestens 35kg Körpergewicht in der Anwendung von Descovy® gegenüber einer zweckmäßigen Therapie. Keine der vom Hersteller eingereichten Studien entsprachen den formalen Vorgaben des G-BA. Die zweckmäßige Vergleichstherapie, die als dritte wirksame Substanz Efavirenz, Rilpivirin oder Dolutegravir enthalten muss, kam in keiner der Studien zum Einsatz. Der G-BA akzeptierte den Ersatz durch die Substanzen Darunavir und Elvitegravir nicht und leitete daher aus den Studien auch keinen Zusatznutzen ab. Darüber hinaus erfüllten einige der Studien wegen des fehlenden Kontrollarmes ebenfalls nicht die formalen Kriterien für eine positive Bewertung (G-BA, 2016b).

Descovy® wurde mit einem Apothekenverkaufspreis von 2.454,85 € bzw. Herstellerabgabepreis in Höhe von 1956,05 € für 90 Filmtabletten in die Lauer-Taxe aufgenommen, abzüglich 136,92 € Herstellerrabatt sowie dem gültigen Apothekenrabatt. In Folge des AMNOG-Prozesses wurde ein Erstattungsbetrag von 1.527,00 € ausgehandelt, aus dem ein Verkaufspreis von insgesamt 1.928,97 € resultiert und der seit Mai 2015 in der Lauer-Taxe gelistet ist. Unter Berücksichtigung des vorher anfallenden Herstellerrabattes entspricht dies einer Preissenkung von rund 15 Prozent (Lauer-Taxe, Stand: Januar 2018).

2.7.10 Odefsey®

Das Arzneimittel Odefsey® enthält 200mg Emtricitabin und 25mg Tenofoviralafenamid als Sockeltherapie sowie 25mg des NNRTI Rilpivirin. Die Filmtabletten, die einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden müssen, sind zugelassen zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren, sofern diese mindestens 35 Kilogramm Körpergewicht aufweisen. Die gemessene Viruslast darf bei Therapiebeginn die Grenze von 100.000 Kopien pro mL nicht überschreiten. Liegen Mutationen des zu behandelnden Virustyps vor, die typischerweise zu Resistenzen gegen einen der wirksamen Bestandteile führen, darf das Arzneimittel ebenfalls nicht eingenommen werden (Gilead Sciences, 2017e).

Für die Zulassung des Arzneimittels legte der pharmazeutische Unternehmer, Gilead Sciences, keine neuen, klinischen Studien vor, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit der Dreifachkombination untersucht worden sind. Es existieren jedoch Bioäquivalenzstudien, die Bezug auf Präparate nehmen, die die einzelnen, in Odefsey® enthaltenen Wirkstoffe Emtricitabin, Tenofoviralafenamid

oder Rilpivirin enthalten. Zu den von Gilead Sciences zitierten Studien gehören beispielsweise GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111, die maßgeblich entscheidend für die Zulassung des Arzneimittels Genvoya® waren und in Abschnitt 2.7.8 erläutert worden sind. Auch wird Bezug auf Studien genommen, die für die Zulassung rilpivirinhaltiger Arzneimittel (Edurant® und Eviplera®) geführt hatten, zum Beispiel die ECHO- und die THRIVE-Studie, die in Abschnitt 2.7.1 dieser Arbeit diskutiert worden sind. Odefsey® kann somit auch als eine Art Weiterentwicklung von Eviplera® verstanden werden, das anstelle von Tenofovirdisoproxil Tenofoviralafenamid enthält, ansonsten aber keine Neuerungen mit sich bringt (EMA, 2016).

Der G-BA sieht in der Anwendung von Odefsey® für therapieerfahrene und therapienaive Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von zwölf Jahren und mindestens 35kg Körpergewicht keinen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer hatte keine neuen Daten aus klinischen Studien für die Bewertung vorgelegt. Zu beachten ist darüber hinaus, dass die Substanz Rilpivirin neben Efavirenz und Dolutegravir als möglicher Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt (G-BA, 2017b).

Odefsey® wurde Mitte 2016 mit einem Apothekenverkaufspreis in Höhe von 3.609,40 € für 90 Filmtabletten bzw. Herstellerabgabepreis in Höhe von 2898,00 € in die Lauer-Taxe aufgenommen, abzüglich 202,86 € Herstellerrabatt sowie dem gültigen Apothekenrabatt. In Folge des AMNOG-Prozesses wurde ein Erstattungsbetrag von 2.828,91 € ausgehandelt, aus dem ein Verkaufspreis von insgesamt 3.524,71 € resultiert. Die Ersparnis aus den Verhandlungen des GKV-Spitzenverbandes haben demnach zu einer eher geringen Ersparnis pro Packung geführt (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

2.7.11 Rezolsta®

Das Arzneimittel Rezolsta® enthält als wirksame Bestandteile 800mg des HIV-Proteasehemmers Darunavir sowie 150mg Cobicistat als pharmakokinetischen Verstärker. Die fixe Kombination ist zugelassen zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei Erwachsenen mit weiteren antiretroviral wirksamen Substanzen. Das Arzneimittel ist einmal täglich zu einer Mahlzeit einzunehmen. Die Arzneistoffe Darunavir und Cobicistat waren bereits vor der Einführung des neuen Präparates erhältlich (Darunavir in Prezista®, Cobicistat als Monosubstanz in Tybost® sowie in weiteren fixen Kombinationen), jedoch bisher nicht in fixer Kombination. Rezolsta® ist innerhalb der Europäischen Union zugelassen, wird aktuell jedoch in Deutschland nicht vertrieben (EMA, 2014).

Maßgeblich für die Zulassung von Rezolsta® war die Studie GS-US-216-0130 von Tashima et al., die bereits in Abschnitt 2.7.4 dieser Arbeit erörtert worden ist. Die überwiegend therapienaiven

Studienteilnehmer zeigten ein virologisches Ansprechen, das vergleichbar war von Personen, die durch Ritonavir verstärktes Darunavir erhalten hatten (EMA, 2014; Tashima et al., 2014).

Als Beleg für die Wirksamkeit des Proteasehemmstoffs Darunavir wird zudem die unverblindete ARTEMIS-Studie angeführt, in der fast 700 erwachsene, therapienaive Probanden entweder 800mg dieser Substanz, verstärkt durch 100mg Ritonavir, oder aber 800mg, verstärkt durch 200mg Ritonavir, einmal täglich zu einer aus Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin bestehenden Sockeltherapie einnahmen. Primärer Endpunkt der Studie war die Senkung der Viruslast, die bei allen Probanden bei mindestens 5.000 Kopien pro mL zu Studienbeginn gelegen hatte, auf einen Wert von weniger als 50 Kopien pro mL. Dieser Endpunkt wurde nach 48 Wochen in der Gruppe, die auch Darunavir eingenommen hatte, in 84 Prozent der Fälle erreicht (vs. 78 Prozent in der Vergleichsgruppe) und zeigte die Nicht-Unterlegenheit von Darunavir. In der Subgruppe der Personen, die eine Viruslast von mehr als 100.000 Kopien pro mL bei Studienbeginn aufgewiesen hatte, zeigte sich ein signifikant besseres Ansprechen auf Darunavir als auf Lopinavir (79 Prozent vs. 67 Prozent). Zu unerwünschten Arzneimittelereignissen, beispielsweise zu Diarrhoe, kam es zudem seltener bei Einnahme von Darunavir. Insbesondere schwere Nebenwirkungen traten seltener auf. Außerdem gab es unter Therapie von Lopinavir stärkere Anstiege im Bereich der Triglyceride (Ortiz et al., 2008).

Auch in der ODIN-Studie, innerhalb derer therapieerfahrene Erwachsene ohne vorhandene Resistenz gegenüber Darunavir entweder einmal täglich 800mg Darunavir plus 100mg Ritonavir oder zweimal täglich 600mg Darunavir plus 100mg Ritonavir, jeweils plus optimierte Sockeltherapie, erhielten, wird als Wirksamkeitsnachweis angeführt. In jeder der beiden Gruppen wurden knapp 300 Probanden erfasst. Da nach 48 Wochen die Viruslast in der Gruppe, die nur einmal täglich Darunavir eingenommen hatte, in rund 72 Prozent der Fälle (vs. circa 71 Prozent in der Vergleichsgruppe) unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien pro mL gesenkt werden konnte, zeigt dies, dass der Proteasehemmstoff auch bei einmal täglicher Gabe hinreichend wirksam ist. Die einmal tägliche Gabe wirkte sich zudem weniger stark auf den Anstieg von Triglyceriden aus (Cahn et al., 2011).

2.7.12 Evotaz®

Die aus 300mg Atazanavir und 150mg Cobicistat bestehende fixe Kombination Evotaz® ist zugelassen zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 zusammen mit weiteren, antiretroviral wirksamen Arzneimitteln bei Erwachsenen. Sofern eine Resistenz gegenüber dem Proteasehemmstoff Atazanavir vorliegt, sollte das Arzneimittel nicht angewendet werden. Evotaz® muss einmal täglich zum Essen eingenommen werden. Die Arzneistoffe Atazanavir und Cobicistat waren bereits vor der Einführung des neuen Präparates erhältlich (Atazanavir in Reyataz®, Cobicistat als Monosub-

stanz in Tybost® sowie in weiteren fixen Kombinationen), jedoch bisher nicht in fixer Kombination. Evotaz® ist innerhalb der Europäischen Union zugelassen, wird aktuell jedoch in Deutschland nicht vertrieben (EMA, 2015).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Evotaz® werden durch die klinischen Studien GS-US-216-0105 und GS-US-216-0114 belegt, die bereits in Abschnitt 2.7.4 dieser Arbeit erörtert worden sind.

3 Chronische Hepatitis C - Erkrankung

Eine akute Infektion mit HCV zeigt sich nach einer durchschnittlichen Inkubationszeit von sechs bis acht Wochen in Form einer Leberentzündung, die in vielen Fällen einen leichten Verlauf nimmt und oftmals gänzlich unbemerkt bleibt. Diese Infektion kann von verschiedenen Viren ausgelöst werden, die alle als Hepatitis C - Virus bezeichnet werden. Das Genom dieser Viren unterscheidet sich zwar voneinander, doch die Erkrankung nimmt ihren Verlauf in der Regel genotypunabhängig. In Bezug auf den zeitlichen Verlauf, den Anteil einer Chronifizierung oder die Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie scheint es jedoch Unterschiede zu geben. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, dass die Infektion nach einer akuten Phase vollständig ausheilt oder aber, dass sich chronisch-persistierende bzw. chronisch-reaktivierende Virushepatitiden bilden, die zu einer Chronifizierung der Erkrankung bei rund 50 bis 85 Prozent der Betroffenen führen. In diesem Fall ist virales Erbgut im Blut des Infizierten nachweisbar. Die chronische Entzündung der Leber zeigt sich in Form von meist unspezifischen Symptomen wie Oberbauchschmerzen, Müdigkeit oder auch Juckreiz. Unbehandelt führt sie in vielen Fällen zu einer Leberzirrhose oder auch zu einem Lebercarcinom. Eine spontane Ausheilung der chronischen Hepatitis C - Erkrankung ist zwar grundsätzlich möglich, jedoch äußerst unwahrscheinlich (Modrow et al., 2010; RKI, 2014).

Problematisch ist daher weniger die Infektion an sich, die häufig sogar in späteren Stadien unentdeckt bleibt, sondern die aus ihr resultierenden Folgeerkrankungen wie die Leberzirrhose oder auch das Lebercarcinom. Knapp 400.000 Todesfälle konnten noch im Jahr 2015 weltweit auf die Spätfolgen der chronischen Hepatitis C - Erkrankung zurückgeführt werden. Insbesondere Personen aus bestimmten Hochrisikogruppen sind daher angehalten, sich regelmäßig Tests zu unterziehen, auch wenn sie keinerlei Symptome bemerken (RKI, 2018; WHO, 2018).

Gesichert ist, dass die Wahrscheinlichkeit, sowohl eine Leberzirrhose als auch ein hepatozelluläres Carcinom, dessen Entwicklung stark an das Vorhandensein einer Leberzirrhose gekoppelt ist, mit jedem Jahr der Infektion ansteigt. Anders als bei vielen anderen Erkrankungen ist die im Blut nachzuweisende Viruskonzentration kein geeigneter Parameter um abzuschätzen, wie weit die Erkrankung fortgeschritten ist oder wie hoch das Risiko liegt ein Carcinom zu entwickeln. Als Promotor der Hepatitis C - Infektionen konnten allerdings Co-Infektionen mit HIV, mit Hepatitis B oder auch das Auftreten der akuten Infektion im höheren Lebensalter ermittelt werden. Liegen diese Umstände vor, so ist ein rasches Fortschreiten der Erkrankung zu erwarten. Auch Diabetes mellitus wird als Risikofaktor diskutiert. Als externe Faktoren begünstigen Rauchen und chronischer Alkoholismus die Entwicklung der Zirrhose und in Folge auch von Leberkrebs (Seeff, 2002).

Der genaue Mechanismus der Onkogenese ist bis heute nicht vollständig geklärt. In Mausmodellen konnte jedoch gezeigt werden, dass das HCV-Kapsid die Bildung einer Fettleber, die wiederum einen Risikofaktor für Leberkrebs darstellt, fördert. Dieses Protein löst durch Erhöhung des oxidativen Stresses ferner Schäden am Erbgut der Zellen aus, die ihrerseits die Entstehung von Carcinomen ermöglichen. Auch die Zellteilung von Hepatocyten wird angeregt. Zelluläre Mechanismen, die in erkrankten Zellen die Apoptose einleiten, werden zudem teilweise ausgeschaltet (Cinatl/Michaelis, 2009).

Eine Infektion mit HCV ist der häufigste Grund für eine Lebertransplantation und die Entwicklung von Behandlungsmöglichkeiten dieser Erkrankung aus volkswirtschaftlicher Sicht dementsprechend wichtig. HCV kommt weltweit vor, jedoch besonders häufig in Nord- und Zentralafrika, teilweise auch in asiatischen Ländern. In insgesamt 31 Staaten, darunter drei Staaten der Europäischen Union, leben 80 Prozent der weltweit mit Hepatitis C infizierten Menschen. Die Prävalenz ist besonders hoch in Ägypten (22 Prozent) und einigen anderen afrikanischen Staaten sowie in Pakistan und China, in denen jeweils zwischen drei und fünf Prozent der Bevölkerung mit HCV infiziert sind. In Europa sind Infektionen mit dem Erreger eher selten – für Deutschland wird ein Wert von 0,1 - 0,3 Prozent angegeben (Gower et al., 2014; RKI, 2014; Shepard et al., 2005).

Weltweit wird die Anzahl erkrankter Personen auf circa 71 Millionen Menschen geschätzt; entsprechend ist rund ein Prozent der Gesamtbevölkerung betroffen. Obwohl inzwischen Therapien zur Behandlung entwickelt worden sind, lag noch im Jahre 2015 die Anzahl der Neuinfektionen mit insgesamt rund 1,75 Millionen Menschen über der der Todesfälle und der erfolgreich behandelten Patienten (knapp 850.000) (WHO, 2018). Als Neuinfizierter gilt grundsätzlich jede Person, ohne Unterscheidung, ob bereits in der Vergangenheit eine Hepatitis C - Erkrankung bestanden hat oder nicht, da es möglich ist, sich nach einer erfolgreichen Therapie erneut anzustecken. Als „therapieerfahren“ wird hingegen nur der Personenkreis angesehen, der bereits eine erfolglose Pharmakotherapie mit unzureichendem Ergebnis durchgeführt hat. Es wird nicht unterschieden zwischen so genannten *relapsern*, *non-respondern* oder partiellen *respondern*.

Die Bundesrepublik Deutschland ist mit einem Anteil von etwa 0,1 - 0,3 Prozent der Bevölkerung unterdurchschnittlich stark betroffen. 2017 infizierten sich in Deutschland weniger als 5.000 Personen neu mit Hepatitis C. Die höchste Rate an Neuinfektionen tritt geographisch, wie bereits in den Vorjahren, in der Hauptstadt Berlin auf. Allgemein sind Männer mehr als doppelt so oft von der Diagnose betroffen wie Frauen, und allgemein existiert eine Häufung zwischen dem 30. und dem 40. Lebensjahr. In mehr als 75 Prozent der Fälle lässt sich keine Infektionsquelle verlässlich ermitteln (RKI, 2018).

Allerdings gilt es als gesichert, dass HCV hauptsächlich auf dem parenteralen Weg von Wirt zu Wirt gelangt. Direkter Kontakt mit kontaminiertem Blut durch Bluttransfusionen, insbesondere aber über verunreinigte Spritzen beim Konsum illegaler Drogen oder im Rahmen von Schutzimpfungen stellt den Hauptübertragungsweg des Virus dar. Möglich ist eine Ansteckung auch durch sexuellen Kontakt oder auf vertikalem Wege bei der Geburt. In vielen Fällen bleibt der genaue Ansteckungsweg jedoch unklar (Shepard et al., 2005).

Als besonders gefährdet gelten die Anwender intravenös zu verabreichender Substanzen, gefolgt von Empfängern von Fremdblutprodukten oder auch MSM. Dass Berlin innerhalb Deutschlands die höchste Rate an Neuerkrankungen aufweist, ist vermutlich auch dadurch zu erklären, dass dort bekanntlich überdurchschnittlich viele Menschen leben, die bi- oder homosexuell orientiert sind sowie durch die hohe Dichte an entsprechenden Clubs, die sich in der größten Stadt des Landes befinden. Innerhalb dieses Kulturkreises ist der Gebrauch illegaler Substanzen, insbesondere von Methamphetamin und Cocain, besonders stark verbreitet. Weiterhin sind Zuwanderer aus insbesondere osteuropäischen Staaten und Russland statistisch häufiger betroffen als die hiesige Bevölkerung, zurückzuführen auf höhere Prävalenzraten in ihren jeweiligen Herkunftsstaaten. Auch Asylsuchende, vorwiegend aus Georgien, Pakistan und Russland, weisen höhere Durchseuchungsraten auf. Für Georgien und Pakistan wird eine Prävalenz von fast sieben Prozent in Bezug auf die Gesamtbevölkerung angegeben (Gower et al., 2014; Greenaway et al., 2015; Kelly et al., 2013).

Auffällig erscheint, dass, wie bereits in Kapitel 2 dieser Arbeit beschrieben, Männer, die Sex mit Männern haben, ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhtes Risiko tragen, sich nicht nur mit HIV, sondern auch mit HCV zu infizieren, obwohl HCV vorrangig durch direkten Blutkontakt übertragen wird und andere Körperflüssigkeiten zumindest aktuell nicht im Verdacht stehen, Auslöser der Infektion zu sein. Dennoch konnte innerhalb einer Studie, die sich thematisch mit der Präexpositionsprophylaxe in Bezug auf HIV - Infektionen in den Niederlanden beschäftigt, bei Beginn der Studienteilnahme bei knapp fünf Prozent der Probanden eine Hepatitis C - Infektion nachgewiesen werden. Dieser Wert liegt deutlich über dem für Mitteleuropa üblichen Durchschnittswert. Da die Probanden alle seronegativ bzgl. HIV waren, besteht an dieser Stelle kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen HIV und HCV (Hoornenborg et al., 2017). Stattdessen sind mögliche Kausalzusammenhänge zwischen bestimmten sexuellen Praktiken und dem Erwerb einer HCV-Infektion bereits 2011 im Rahmen einer kleineren Fall-Kontroll-Studie postuliert worden. Sämtliche Teilnehmer der Studie waren sowohl mit HCV als auch mit HIV infiziert und wurden zu ihrem Sexualverhalten befragt. Die Autoren der Studie erklären die erhöhte Infektionswahrscheinlichkeit für HIV-positive Männer, die Sex mit Männern haben, einerseits durch Sexualpraktiken, die mit sichtbaren oder auch kleineren, unsichtbaren Blutungen des Betroffenen einhergehen wie rezeptiven Analverkehr, so genanntes *fisting* ohne geeignete Handschuhe, durch Gruppensex sowie den Gebrauch chemischer Substanzen. Speziell der nasale Konsum von z.B. Methamphetamin wird

hierbei erwähnt. Außerdem wurden überdurchschnittlich viele Sexualkontakte mit wiederum überdurchschnittlich vielen unterschiedlichen Sexualpartnern von den Befragten angegeben (Schmidt et al., 2011).

Um die Hepatitis C - Erkrankung in Deutschland bzw. Mitteleuropa dauerhaft zu bekämpfen, ggf. sogar auszurotten, wäre es notwendig, jeden Betroffenen zu ermitteln und zu behandeln sowie Immigranten und Besucher des Landes innerhalb eines Screenings zu testen. Insbesondere bei Touristen dürfte sich dies allerdings als höchst schwierig erweisen. Von großflächigen Testaktionen würden zudem nur solche Betroffene profitieren, die ihre Infektion noch nicht vor allzu langer Zeit erworben haben und bei denen die Verzögerung oder sogar Vermeidung von Spätfolgen der Infektion noch medizinisch sinnvoll erscheint. Hingegen würden Erkrankte, auf die dies nicht oder nicht mehr zutrifft, womöglich zusätzlich psychisch durch ihre Diagnose belastet. Eine der Hochrisikogruppen, die Nutzer intravenös zu verabreichender Substanzen, ist zudem schwer zu erfassen. Der erleichterte Zugang zum öffentlichen Gesundheitswesen und das Angebot eines entsprechenden Tests speziell an die Risikogruppen, beispielsweise über Vereine und Initiativen, könnten jedoch dazu beitragen, insbesondere an diese oft nur schwer zugänglichen Personenkreise heranzutreten.

3.1 Systematik, Historie und Entdeckung des Hepatitis C - Virus

Als erste einer Reihe hepatotroper Viren sind in den 1970er Jahren das Hepatitis A - und das Hepatitis B - Virus entdeckt worden. Insbesondere nach Bluttransfusionen traten jedoch bei Patienten Hepatitiden auf, die auf keinen der bis dahin bekannten Erreger zurückgeführt werden konnten. In Ermangelung eines direkten Erregernachweises wurden diese Infektionen auf einen weiteren, unbekannten Erreger zurückgeführt, der zunächst als „non-A-non-B-Hepatitis-Virus“ bezeichnet wurde. Mittels chemischer und biochemischer Methoden wurde das neue Virus charakterisiert und schließlich durch molekularbiologische Untersuchungen Ende der 1980er Jahre identifiziert. Dieser Erreger wird seither als Hepatitis C - Virus bezeichnet (Bartenschlager, 2009, Choo et al., 1989). Das Virus gehört zur Familie der *Flaviviridae*, ist behüllt und enthält einen einzelnen RNA-Strang. Es ist, mit Ausnahme von Retroviren, das einzige derzeit bekannte RNA-Virus, das eine chronische Infektion hervorrufen kann. Es existieren aktuell insgesamt sechs Genotypen (GT) dieses Virus, deren Genome bis zu einem Drittel voneinander abweichen. Das Virus ist einer hohen Mutationsrate ausgesetzt, da die für die Vermehrung benötigte RNA-Polymerase über keine *proof reading*-Funktion verfügt (Modrow et al., 2010). Auch die Existenz eines siebten Subtyps wurde vor kurzer Zeit postuliert, hat sich jedoch noch nicht fest in der Wissenschaft etabliert und ist bisher nur in Einzelfällen in Zentralafrika nachgewiesen worden (Murphy et al., 2015). Auch die einzelnen Genotypen können wiederum in Subtypen unterteilt werden, deren Verteilung weltweit stark variiert.

In Deutschland ist, wie auch im übrigen Europa, vorwiegend Genotyp 1b besonders stark vertreten, während in Nordamerika eher der Genotyp 1a dominiert. Einige Genotypen (3 und 4) sind fast ausschließlich in Afrika aufzufinden, während andere, wie Genotyp 1a und 1b, ubiquitär vorkommen, wenn auch nicht überall vorrangig (RKI, 2014). HCV unterschiedlichen Genotyps entscheiden sich hinsichtlich der Abfolge ihrer Nukleinsäuresequenz. Daraus resultieren folglich auch Unterschiede in der Aminosäuresequenz, die durch Translation entsteht. Die einzelnen Struktur- und Nicht-Strukturproteine unterscheiden sich somit ebenfalls von Genotyp zu Genotyp. Virustatika, die sich gegen Strukturen richten, die sich durch Mutation verändern können, ohne dass es gleichzeitig zu einem Funktionalitätsverlust des Proteins kommt, können deshalb gegen bestimmte Genotypen von HCV unwirksam oder weniger wirksam sein. Die unterschiedlichen Genotypen stehen alle in einem engen Verwandtschaftsverhältnis und gehen zum Teil auseinander hervor. Daher ist die Darstellung der Genotypen eine phylogenetische Momentaufnahme. Bedingt durch Mutation, entstehen neue Genotypen mit wiederum neuen Zielstrukturen für Arzneimittel. Die Genotypen mit ihren jeweiligen Subgruppen kommen daher zwar geographisch gehäuft in bestimmten Erdregionen vor, sind allerdings durch den freien Personenverkehr nicht voneinander abgeschottet (Simmonds et al., 2005).

3.2 Replikationszyklus

Als hepatotropes Virus vermehrt sich das Hepatitis C - Virus hauptsächlich in Hepatocyten. Sekundär werden aber auch Zellen des peripheren Immunsystems wie B- und T-Zellen befallen. Nach dem erfolgreichen Eindringen in die Zielzelle beginnt die Virusreplikation mit großer Geschwindigkeit. Da im Regelfall viele Zellen gleichzeitig innerhalb des Gewebes infiziert sind, kann nur grob geschätzt werden, wie viele neue Virionen pro Tag erzeugt werden. Pro Zelle und Tag wird jedoch ein Schätzwert von 50 Viruspartikeln angegeben. Die Replikation verläuft dabei zwar durchaus zügig, jedoch auf Grund fehlender *proof reading*-Komponente der beteiligten Enzyme auch mit relativ hoher Fehlerquote. Auf diese Weise entsteht im Infizierten eine Art Quasispezies, die den effektiven Einsatz antiviraler Arzneistoffe erschweren kann, sofern die Zielstruktur eines Arzneistoffs nicht in sämtlichen Virusvarianten vorliegt (Bartenschlager/Lohmann, 2000).

Der Replikationszyklus des Virus beginnt mit dem Andocken des Virions an die Zielstruktur einer zu befallenden Zelle. Im Falle von Hepatitis C - Viren werden mehrere *targets* auf der Oberfläche von Zellen diskutiert, die das Eindringen des Virus ermöglichen. Der genaue Mechanismus der Interaktion ist weiterhin Gegenstand der Forschung. Im Fokus stehen LDL-Rezeptoren sowie CD81 (Bartenschlager/Lohmann, 2000). Das behüllte Viruspartikel wird durch Endocytose in die Zelle aufgenommen und durch die Verschmelzung der beiden Doppelmembranen liegt dann das

Virion innerhalb der Zelle frei vor. Nach Freisetzung der viralen Strukturen in der Zelle via *uncoating* wird die virale RNA, die als einzelner Strang positiver Polarität vorliegt, unmittelbar translatiert und ein Polyprotein erzeugt. Dieses wird von zellulären Enzymen sowie an einigen Stellen autokatalytisch in seine einzelnen Bestandteile aufgespalten. Die resultierenden Nicht-Strukturproteine (NS) initiieren in einem nächsten Schritt die Transkription der viralen RNA. Sobald eine für die Vermehrung ausreichende Menge an viralem Erbgut zur Verfügung steht, werden von der infizierten Zelle Strukturproteine gebildet. Im gesamten biochemischen Prozess sind die vielen Nicht-Strukturproteine in zahlreicher zum Teil bekannter, aber auch zum Teil unbekannter Funktion beteiligt. Üblicherweise wird deshalb von einem viralen Replikationskomplex gesprochen, der am rauen endoplasmatischen Retikulum lokalisiert und teilweise in dieser Struktur verankert ist. Nach erfolgter Glykosylierung vermögen die Strukturproteine die virale RNA auf Grund ihrer elektrischen Ladung zu binden und der gebildete Komplex verlässt über den Golgi-Apparat schließlich als neues, infektiöses Partikel die Zelle (Bartenschlager/Lohmann, 2000; Kim/Chang, 2013; Moradpour et al., 2007; Preciado et al., 2014). Genau wie der Eintritt in die Zelle, sind auch die genauen Mechanismen des Zusammenbaus neuer, funktioneller Virionen und die Freisetzung in den extrazellulären Raum nicht vollständig bekannt. Gesichert ist hingegen eine Verknüpfung der Virusreplikation mit dem Lipidstoffwechsel der Wirtszelle. HCV reorganisiert die Verteilung feiner Lipidtröpfchen in der Zelle und baut eine Art virales Netzwerk oder auch Viroplasma auf, innerhalb dessen die eigentliche Transkription dann erst stattfindet (Kim/Chang, 2013).

3.3 Medikamentöse Therapie der Hepatitis C - Erkrankung und Zielstrukturen

Die erste, noch heute zur Behandlung chronischer Hepatitis C - Infektionen gebräuchliche Substanz, die nicht zu den direkten antiviralen Wirkstoffen gehört, ist das Ribavirin. Diese Substanz wurde bereits 1972 und somit noch vor der Entdeckung des HCV bzw. der Hepatitis C - Erkrankung an sich entwickelt. Seine antiviral wirksame Eigenschaft war zu diesem Zeitpunkt jedoch bereits bekannt (Witkowski et al., 1972). Chemisch handelt es sich um ein Analogon von Guanosin, das gegen eine Vielzahl von DNA- und RNA-Viren wirksam ist. Der Wirkmechanismus ist nicht abschließend geklärt und auch aktuell noch Gegenstand der Forschung. Verschiedene Modelle, von einer gesteigerten Immunmodulation, der direkten Hemmung der viralen Synthesewege bis hin zu einer Steigerung der Fehlerrate bei der Nucleinsäurereplikation, werden diskutiert und sind auch teilweise miteinander kombinierbar, so dass eine Vielzahl von Möglichkeiten existiert, wie das Molekül tatsächlich auf die Viren wirkt. Ribavirin ist ein Prodrug und wird intrazellulär über Intermediate zu Ribavirintriphosphat metabolisiert. Zu den Viren, die von Ribavirin in ihrer Replikation gehemmt werden, zählt neben HCV z.B. auch das Influenzavirus (Te et al., 2007).

Zu Beginn des neuen Jahrtausends wurde Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C - Erkrankung schließlich in Kombination mit Peginterferon zugelassen. Ribavirin muss zwei Mal täglich in Abhängigkeit des Körpergewichts peroral eingenommen werden, zusammen mit einer Mahlzeit, die die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes deutlich erhöht. Möglich ist außerdem eine Gabe als parenterale Lösung oder auch per Inhalation. Ohne Interferongabe ist die Substanz nicht ausreichend wirksam. Im Vergleich zu später zugelassenen Substanzen kommt es bei Gabe von Ribavirin vergleichsweise häufig zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen und die einzunehmende Dosis ist mit bis zu 1.200mg täglich relativ hoch. Als besonders gefährlich erweisen sich durch den Wirkstoff ausgelöste hämolytische Anämien, die durch die extreme Anreicherung innerhalb der Erythrocyten zu erklären ist. Die eigentliche Wirkform kann aus diesen zellulären Blutbestandteilen nicht aktiv heraustransportiert werden, wodurch die Konzentration bis zu Faktor 100 über dem Serumspiegel liegen kann und einen toxischen Bereich erreicht. Schließlich folgt die Lyse der Erythrocyten. Bei Auftreten einer solchen Anämie stellt die Gabe von Erythropoietin eine mögliche Option dar (Thomas, 2012).

Interferone, die zur oben beschriebenen Therapie zusammen mit Ribavirin kombiniert werden, sind eigentlich körpereigene Stoffe, die den Cytokinen zugerechnet werden und immunstimulierende Wirkung besitzen. Sie werden von unterschiedlichen Zellen produziert, insbesondere von Zellen des körpereigenen Immunsystems. Alle Interferone bestehen aus einer Aminosäuresequenz, und die unterschiedlichen Interferongruppen unterscheiden sich oft nur geringfügig in der entsprechenden Abfolge. Werden Interferone als Therapeutikum eingesetzt, die gentechnologisch in Zellkulturen produziert werden, so bietet sich eine vorherige Behandlung mit Polyethylenglykol an, wodurch pegyliertes Interferon entsteht, das eine weitaus längere Halbwertszeit als sein Ausgangsstoff besitzt. Der verlangsamte Abbau der Substanz durch die Pegylierung resultiert insbesondere aus dem Schutz vor zellulären Proteasen. Peginterferon muss daher in der Regel nur einmal pro Woche subcutan appliziert werden (Chung et al., 2008; Veronese/Pasut, 2005).

Von ihrem reinen Wirkprinzip her, könnten alle verfügbaren Interferone eingesetzt werden. Diese unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihrer Wirksamkeit, gemessen in der Bestimmung der Viruslast nach Beendigung der Therapie, mitunter erheblich. Etliche Interferonarten sind wegen fehlender Wirksamkeit schlichtweg ungeeignet. Interferon-alpha (unpegyliert) zeigte lediglich eine dauerhafte Senkung der Viruslast in Bezug auf HCV bei sechs bis zwölf Prozent der Patienten nach sechsmonatiger bzw. 16 - 20 Prozent bei zwölfmonatiger Anwendung. In Kombination konnten Werte von knapp 40 Prozent erreicht werden und durch die Verwendung pegylierten Interferons sogar von knapp 60 Prozent. Zudem kommt es bei Anwendung der Interferon/Ribavirin-Therapie häufig zu einem Wiederauftreten der Erkrankung (*relapse*), obwohl die Viruslast zwischenzeitlich unter die Nachweisgrenze herabsinkt. Wodurch es zu diesem Phänomen kommt, ist auch weiterhin ungeklärt. Das Ansprechen auf die Arzneimittel hängt zudem sehr vom Genotypen des Erregers ab

(der in Europa häufig vorkommende Genotyp 1 schlägt deutlich schlechter auf die Therapie an als die dort eher unüblichen GT 2 und GT 3). Der genaue Wirkmechanismus von Interferon ist komplex und nicht abschließend geklärt. Der Wirkstoff ist jedoch nur indirekt antiviral wirksam (Feld/Hoofnagle, 2005).

Problematisch an der Kombinationstherapie aus Interferonen und Ribavirin sind jedoch nicht nur die vergleichsweise niedrigen Ansprechraten auf die Therapie an sich, sondern auch die diversen Kontraindikationen, die vor Beginn der Therapie zu beachten sind sowie die unerwünschten Arzneimittelereignisse, die während der relativ langen Behandlungsdauer von bis zu einem Jahr auftreten können. So konnte ein prozentualer Anteil von 17 Prozent aller HCV-positiver Patienten errechnet werden, der mindestens eine Kontraindikation für eine Behandlung mit Interferon aufweist. Diese bestehen z.B. im Vorliegen einer bipolaren, psychischen Erkrankung, Anämien oder einer bestehenden Schwangerschaft. Auch dekompensierte Nieren- und Leberinsuffizienz (insbesondere eine Leberinsuffizienz liegt häufig bei HCV-Infektionen vor), limitiert den Einsatz dieser Substanzen (Talal et al., 2013). Aus diesem Grund konnte sich eine Kombinationstherapie aus Ribavirin und Interferon nur für eine vergleichsweise kurze Zeit als Therapiestandard halten. Selbst die Addition eines dritten Wirkstoffs (Boceprevir bzw. Telaprevir), der sich direkt gegen virale Strukturen richtete, führte zwar zu besseren Heilungschancen, schränkte aber das Patientenkollektiv, das sich einer antiviralen Therapie unterziehen konnte, noch weiter ein. Insbesondere bei weit fortgeschrittenen Leber- oder Nierenerkrankungen stand für lange Zeit überhaupt keine Therapie zur Verfügung, da das Risiko den zu erwartenden Nutzen häufig überstieg. Aus diesem Grunde bestand die Notwendigkeit der Entwicklung von Pharmaka, die besser verträglich und möglichst auch besser wirksam sein sollten als die bisher genutzten, meist nur indirekt wirksamen Therapeutika (Maasoumy et al., 2013).

In Abgrenzung zu den lediglich indirekt gegen HCV wirksamen Interferonen und Ribavirin werden und wurden inzwischen einige neue Arzneistoffe entwickelt, deren Zielstrukturen einzelne, virale Bestandteile sind. Diese bilden in ihrer Gesamtheit eine eigene Arzneimittelklasse, die sich, je nach Zielstruktur, einzeln untergliedern lässt und die alle als direkt antivirale Agentien (DAA) bezeichnet werden.

3.3.1 Proteaseinhibitoren

Das Nichtstrukturprotein (NS) 3 stellt ein Protein dar, das diverse Funktionen innerhalb der Virusreplikation ausübt. Einerseits besitzt es enzymatische Aktivität als RNA-Helicase bei der Transkription, andererseits jedoch auch als Serinprotease, welches durch Bindung von Zinkionen stabilisiert wird. NS4A dient als Co-Faktor für die Proteaseaktivität. Alle Wirkstoffe, deren Zielstruktur NS3 darstellt, blockieren seine Funktion als Protease, die das HCV-Polyprotein an vier verschiede-

nen Stellen spaltet. In seiner Funktion als Helicase wird es jedoch nicht inhibiert. Durch das enge Zusammenspiel von NS3 und NS4A werden Arzneistoffe, die diesen Komplex behindern, als NS3/4A-Inhibitoren bezeichnet (Raney et al., 2010). Diese Wirkstoffe setzen in einem frühen Stadium des Replikationszyklusses an, da der NS3/NS4A-Komplex an der Spaltung des Polyproteins beteiligt ist. Dieser wird teilweise durch zelluläre, jedoch auch autokatalytisch durch die einzelnen, viralen Proteasen zerlegt. Ohne Einwirkung der Serinprotease kommt die Virusreplikation somit bereits früh zum Erliegen und ein virales Netzwerk wird in der Zelle nicht aufgebaut (Modrow et al., 2010).

Im Jahre 2011 wurden zunächst mit Victrelis® im Herbst und einige Monate später mit Incivo® die ersten beiden Hemmstoffe der NS3/4A-Protease in Deutschland in den Markt eingeführt (Lauer-Taxe, Stand: Februar 2018). Diese Wirkstoffe stellen somit nicht nur die ersten einer neuen Substanzklasse dar, sondern gleichzeitig auch die ersten direkt gegen Hepatitis C - Viren gerichteten Arzneistoffe und somit ein innovatives Therapieprinzip. Als Zielstruktur dient das aktive Zentrum im NS3, hauptsächlich ein Serinrest im Protein, während dieses noch innerhalb des Polyproteins mit den anderen Proteinen über Peptidbindungen verknüpft ist. Von diesem Serinrest geht die autokatalytische Spaltung des Proteins aus. Durch Inhibition der Spaltung erfolgt keine Lyse der Peptidbindungen und keine Zerlegung in die einzelnen, funktionellen Proteine. Die Bindetasche des Enzyms ist ausgesprochen flach ausgebildet und besitzt in Abgrenzung zu vergleichbaren Enzymen keine tief gelegene Bindetasche, die in das Makromolekül nach innen eingestülpt ist. Stattdessen liegt die Substratbindestelle in einer Art Spalte nahe der Oberfläche. Mit Boceprevir und Telaprevir sind zwei peptidomimetische Arzneistoffe entwickelt worden, die sich strukturell und in ihrer pharmakodynamischen Wirkung sehr stark ähneln. Beide Moleküle besitzen einen linearen Aufbau mit einem Ketoamid als Pharmakophor, der mit dem aktiven Zentrum von NS3 eine kovalente, reversible Bindung zu knüpfen vermag. Auch wenn es sich um einen umkehrbaren, chemischen Vorgang handelt, ist die Stabilität des Komplexes ausreichend, um die Virusreplikation empfindlich zu stören. Unterschiede zwischen Boceprevir und Telaprevir zeigen sich allerdings in der Halbwertszeit des Komplexes. Für Telaprevir wird ein Wert von rund einer Stunde, für Boceprevir hingegen von zehn bis 20 Stunden angegeben. Telaprevir ist ein insgesamt längeres Molekül und geht mit einigen zusätzlichen Aminosäuren von NS3 Wechselwirkungen ein. An diesem Arzneistoff findet sich bereits eine Cyclopropyl-Partialstruktur, die bei Boceprevir nicht vorhanden ist (Francesco et al., 2003; Malcolm et al., 2006; Perni et al., 2006; Raney et al., 2010). Sowohl Telaprevir als auch Boceprevir sind in Deutschland aktuell nicht mehr verfügbar. Obwohl die Stabilität der Bindung mit dem *target* stark zwischen den beiden Wirkstoffen abweicht, musste Incivo® dreimal täglich in Form von zwei Filmtabletten pro Dosis, Victrelis® in Form von ebenfalls dreimal täglich vier Kapseln pro Dosis, jeweils zusammen mit einer Mahlzeit, eingenommen und außerdem mit Ribavirin oder Peginterferon kombiniert werden. Eine Wirksamkeit der Substanzen beschränkt sich auf HCV-GT1 (Janssen-Cilag, 2011; MSD, 2015).

Olysio® (Simeprevir) wurde zur Behandlung von Infektionen mit HCV-GT1 und GT4 seit Mitte 2014 in Deutschland von Janssen-Cilag vertrieben. In Kombination mit weiteren Wirkstoffen muss eine Einnahme einmal täglich zu einer Mahlzeit erfolgen, damit die Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs ausreichend hoch ist. Abhängig von der Krankheitssituation des Patienten, ist eine Kombination mit Interferon bzw. mit Ribavirin notwendig, sodass die Gesamtdauer der Therapie bis zu 48 Wochen andauern kann. Die Einnahme von Olysio® selbst ist jedoch nicht über den gesamten Zeitraum, sondern in der Regel nur für zwölf Wochen notwendig (Janssen-Cilag, 2017). Simeprevir unterscheidet sich strukturell bereits stark von den Wirkstoffen seiner Substanzklasse, die zum Teil nur wenige Jahre vorher kommerziell vermarket wurden. Anstelle eines linearen Aufbaus beinhaltet das Molekül einen Makrozyklus und auch das in Boceprevir und Telaprevir vorhandene Ketoamid ist als funktionelle Gruppe nicht mehr vorhanden. Die inhibierende Wirkung auf NS3 erfolgt stattdessen durch eine nichtkovalente, reversible Bindung, die direkt im aktiven Zentrum des Enzyms erfolgt. Verantwortlich dafür ist die Acylsulfonamid-Partialstruktur, über die Wasserstoffbrückenbindungen zum peptidischen *backbone* im aktiven Zentrum aufgebaut werden. Der Cyclopropylrest verankert das Molekül durch weitere, intermolekulare Wechselwirkungen. Wie auch seine Vorgängersubstanzen kann Simeprevir als Peptidomimetikum bezeichnet werden, in dem einzelne, funktionelle Gruppe bioisoster ersetzt worden sind (Lin et al. 2009; Rosenquist et al., 2014). Der pharmazeutische Unternehmer hat Olysio® inzwischen vom Markt genommen. Seit Mai 2018 ist das Präparat in Deutschland somit nicht mehr erhältlich (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

Paritaprevir ist der in Viekirax® enthaltene Proteasehemmstoff und wurde in fixer Kombination mit weiteren Arzneistoffen seit Anfang 2015 in Deutschland von Abbvie vertrieben. Die empfohlene Einnahme liegt bei zwei Filmtabletten einmal täglich, zusammen mit einer Mahlzeit, bei Vorliegen einer Infektion von HCV-GT1 oder GT4. Vorgesehen ist eine Kombination mit Dasabuvir, Ribavirin oder einer Kombination aus beiden Wirkstoffen, jedoch nicht mit Interferon (Abbvie, 2017d). Paritaprevir ähnelt Simeprevir strukturell stark und stellt ebenfalls einen peptidomimetischen Makrozyklus dar. Der Wirkmechanismus entspricht dem von Simeprevir. Unterschiede finden sich im heterozyklischen Rest, der am Makrozyklus angebunden ist, durch Substitution der Cyclopentan-Partialstruktur durch Pyrrolidin und durch Hinzufügen eines weiteren, heterozyklischen Rests an eine Stelle, an der beim Simeprevir lediglich ein einfaches Carbonsäureamid vorliegt. Die pharmakologisch aktive Acylsulfonamid-Partialstruktur ist hingegen bei beiden Wirkstoffen identisch. Aus der ähnlichen molekularen Struktur ergibt sich für Paritaprevir ein Wirkspektrum, das im Wesentlichen dem von Simeprevir gleicht. Die einzunehmende Dosis (150mg einmal täglich) und das Wirkspektrum (Genotyp 1 und 4) ist bei Paritaprevir und Simeprevir identisch. Allerdings darf Paritaprevir gemäß Fachinformation auch ohne Interferon angewendet werden. Nachteilig ist hingegen, dass Paritaprevir zur Erreichung einer besseren Bioverfügbarkeit mit Ritonavir gemeinsam appliziert wird, das seinerseits für Wechselwirkungen bekannt ist. Grund dafür ist der Abbau von Paritaprevir über CYP3A4 (Cummings et al., 2010;

Pilot-Matias et al., 2015; Rosenquist et al., 2014). Seit September 2017 vertreibt der pharmazeutische Unternehmer Viekirax in Deutschland nicht mehr. Als Reimport ist das Arzneimittel teilweise noch erhältlich (Lauer-Taxe, Stand: Februar 2018).

Grazoprevir ist ein weiterer makrozyklischer Proteasehemmstoff, der zwar nach dem gleichen Wirkprinzip wie seine Vorgängersubstanzen zu Simeprevir und Paritaprevir die Virusreplikation zu hemmen vermag und als Pharmakophor auch weiterhin eine Cyclopropyl-Acylsulfonamid-Partialstruktur aufweist, im Makrozyklus jedoch deutlich abgewandelt worden ist. Die diversen Modifikationen führen zu verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften, zu einer Wirksamkeit auch gegenüber vielen Mutanten, die Resistenzen gegen bisher verfügbare Proteasehemmstoffe gebildet haben und zu einem Ansprechen auch gegenüber Genotypen, für die Simeprevir, Paritaprevir, Boceprevir und Telaprevir nicht zugelassen worden sind. Insbesondere die hohe Lipophilie des sterisch großen Makrozyklusses führt außerdem dazu, dass der Wirkstoff optimal auf die Hepatocyten einwirken kann. Dennoch existieren auch Virusvarianten, gegen die Grazoprevir nur schwach wirksam zu sein scheint (Harper et al., 2012; Romano et al., 2012). Der Wirkstoff wird seit Ende 2016 in Kombination mit Elbasvir (Zepatier®) angeboten. Die Dosis pro Filmtablette liegt nur bei 100mg; eine Kombination mit Interferon ist nicht vorgesehen. Obwohl Grazoprevir gegen mehrere Genotypen wirksam ist, darf die fixe Kombination nur bei HCV-GT1 und GT4 angewendet werden (MSD, 2017).

3.3.2 NS5A-Inhibitoren

Das HCV-Nichtstrukturprotein 5A ist Bestandteil des Polyproteins, das innerhalb einer infizierten Zelle durch Translation des viralen Genoms produziert wird. Durch virale und zelluläre Proteasen wird NS5A aus diesem Gebilde herausgelöst und innerhalb der Zelle prozessiert. Das Protein scheint selbst keine enzymatische Funktion zu besitzen, jedoch als Co-Faktor anderer Enzyme zu dienen und moduliert Schritte der Replikation des Virus, beispielsweise durch Interaktion mit NS5B. NS5A enthält mehrere schwefelhaltige Aminosäuren, die für die Funktion des Proteins essentiell wichtig sind. Der Austausch dieser Elemente durch Mutation oder bewusste Manipulation im Labor führt zur Ausbildung nicht vermehrungsfähiger Viren. Es konnte gezeigt werden, dass über die Aminosäurereste Zinkionen koordinativ gebunden werden und dass es sich somit bei NS5A um ein Metalloprotein mit jedoch bisher nicht endgültig geklärter Funktion handelt (Tellinghuisen et al., 2004).

Durch seine Beteiligung an unterschiedlichen, für das Virus wichtigen Prozessen, kommt NS5A somit eine Schlüsselrolle im Replikationszyklus von HCV zu. Es ist beteiligt an der RNA-Replikation, dem Zusammenbau der Virionen, koordiniert Interaktionen mit zellulären Komponenten und dient als Co-Faktor für andere, an der Vermehrung beteiligter Enzyme. Außerdem dient

NS5A dem Aufbau des membranösen Netzwerks, einer Art Viroplasma, das durch HCV selbst innerhalb der Zelle aufgebaut wird und in dem die Vermehrung des Virus stattfindet. Auf Grund dieser Vielzahl von Funktionen stellt das Protein eine optimale Zielstruktur für die Pharmakotherapie dar (Appel et al., 2008; Gitto et al., 2017).

Die Gruppe der NS5A-Hemmstoffe wird in zwei Subgruppen unterteilt: Die Wirkstoffe der ersten Generation sind zwar gut wirksam, haben jedoch im Vergleich zu Mitteln der zweiten Generation eine niedrigere Resistenzbarriere. Kommt es in Folge von Mutationen zur Substitution einzelner oder mehrerer Aminosäure innerhalb des Proteins, so führt dies in vielen Fällen, insbesondere bei älteren Vertretern dieser Wirkstoffgruppe, zu einer geringeren Affinität zur Zielstruktur und somit zum teilweise oder vollständigen Wirkverlust. Eine offizielle Unterteilung in die beiden Generationen existiert allerdings nicht (Gitto et al., 2017; Nakamoto et al., 2014).

Der erste Vertreter dieser Wirkstoffklasse ist mit Daclatasvir (Daklinza®) im Jahre 2014 von Bristol-Myers Squibb in Deutschland eingeführt worden. Der Arzneistoff hat mehrere Wirkweisen, die bisher nicht vollständig aufgeklärt werden konnten. Der in seinem Aufbau gestörte Komplex kann seine Funktion nicht mehr ausüben, wenn das NS5A mit Daclatasvir interagiert. In Folge dieser Schadwirkung auf das virale Protein kann einerseits die RNA-Replikation und andererseits der Zusammenbau neuer, funktionaler Virionen nahezu vollständig unterbunden werden. Daklinza® muss einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Wirksamkeit besteht gegen HCV-GT1-4; die Einnahmedauer liegt je nach Fallart bei zwölf oder 24 Wochen (Bristol-Myers Squibb, 2017; Guedj et al., 2013; Nakamoto et al., 2014).

Daclatasvir und alle anderen verfügbaren Wirkstoffe seiner Substanzklasse unterscheiden sich nur geringfügig in ihrem Aufbau. Die Arzneistoffe enthalten dasselbe Grundgerüst, das eine Prolin- und Imidazol-Partialstruktur enthält. In den Seitenketten ist neben Prolin auch eine Carbamatfunktion enthalten. Auch NS5A als Zielstruktur ist ein äußerst prolinhaltiges Makromolekül. Die Substituenten insbesondere in der Mitte des Grundgerüsts der unterschiedlichen Substanzen bestimmten die Potenz des Wirkstoffes. Die Art der Substitution beeinflusst darüber hinaus, gegen welchen Genotypen des Virus eine Wirksamkeit gegeben ist sowie die Resistenzschwelle. Bei Daclatasvir besteht der aromatische Mittelteil aus einer symmetrischen Bisphenylstruktur. Ziel der Entwicklung neuer Arzneimittel war ein Molekül, das möglichst hoch potent gegen alle Genotypen wirksam ist und gegen das nur schwer eine Resistenz ausgebildet werden kann (Bristol-Myers Squibb, 2017; Tong et al., 2016).

Harvoni®, das Gilead Sciences in Deutschland seit Ende 2014 vertreibt, enthält Ledipasvir als NS5A-Hemmstoff sowie Sofosbuvir als zweite Komponente. Auf Grund der langen Halbwertszeit der Wirkstoffe ist eine einmal tägliche Gabe unabhängig von den Mahlzeiten möglich. Die Anwen-

dung der fixen Kombination richtet sich insbesondere gegen Infektionen mit HCV-GT1 und GT4, kann aber auch bei HCV-GT3, GT5 und GT6 erfolgen. Die Therapie muss unter Berücksichtigung des Leberstatus um Ribavirin ergänzt werden und die Therapiedauer liegt zwischen acht und 24 Wochen, je nachdem, welcher Genotyp und ob eine Leberzirrhose vorliegt. Chemisch ähnelt Ledipasvir dem ersten Wirkstoff seiner Substanzklasse, Daclatasvir, wurde aber in den seitlichen Elementen marginal modifiziert. Das mittlere, aromatische Element wurde darüber hinaus zweifach fluoriert und enthält anstelle eines Imidazolringes eine Benzimidazoleinheit. Das Molekül zeigt in sich keine Symmetrie. Die Verabreichung von Ledipasvir erfolgt zusammen mit einer weiteren Substanz, weil die genetische Resistenzbarriere tendenziell eher niedrig zu sein scheint (Gentile et al., 2014; Gilead Sciences, 2017d).

Genau wie Daclatasvir und Ledipasvir, wird auch Ombitasvir der ersten Generation der NS5A-Inhibitoren zugerechnet. Strukturell liegen die Unterschiede zu den beiden anderen Substanzen nur im mittleren Teil des Moleküls vor. Zentrales Element ist N-Phenyl-Pyrrolidin, das zu beiden Seiten hin einen Anilinrest trägt. Diese Aromaten sind über eine Amidbindung an den Rest des gesamten Moleküls verknüpft. Ombitasvir ist ebenfalls pangenotypisch wirksam, muss aber im Gegensatz zu den bereits diskutierten Substanzen mit Nahrung zusammen eingenommen werden. Ombitasvir steht lediglich in fixer Kombination (Viekirax®) mit Paritaprevir und Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker zur Verfügung. Es wurde von Abbvie seit Anfang 2015 in Deutschland vertrieben. Das Arzneimittel muss außerdem mit Dasabuvir, Ribavirin oder beiden Substanzen kombiniert werden, je nachdem, welcher Genotyp und welcher Zirrhosestatus vorliegt. Die Therapiedauer beträgt mindestens acht und maximal 24 Wochen. Eine Zulassung liegt nur zur Behandlung von Infektionen mit HCV-GT1 und GT4 vor. Ombitasvir ist nach der Marktrücknahme von Viekirax® ist inzwischen nicht mehr in Deutschland erhältlich (Abbvie, 2017d; De Goey et al., 2014; Krishnan et al., 2015; Lauer-Taxe, Stand: Februar 2018).

Velpatasvir ist im Fertigarzneimittel Epclusa® enthalten und nach Ledipasvir der zweite NS5A-Inhibitor, der in fixer Kombination mit Sofosbuvir zur Behandlung chronischer Hepatitis C - Erkrankungen von Gilead Sciences seit Mitte 2016 vertrieben wird. Zugelassen ist das Präparat bei Infektionen unabhängig vom Genotypen des Erregers und die Therapiedauer liegt stets bei zwölf Wochen. Liegt eine dekompensierte Leberzirrhose vor, so sollte zusätzlich eine Gabe von Ribavirin erfolgen. Dies kann auch bei Infektionen mit HCV-GT3 und Vorliegen einer kompensierten Leberzirrhose zu einer verstärken Wirksamkeit der Therapie führen. Die Einnahme der Fixkombination sollte einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Der mittlere Teil des Moleküls ist, genau wie bei Ledipasvir, nicht symmetrisch aufgebaut (Gilead Sciences, 2017b).

Elbasvir als NS5A-Inhibitor wird zusammen mit dem Wirkstoff Grazoprevir als fixe Kombination Zepatier® seit Ende 2016 in Deutschland von MSD vertrieben. Das Arzneimittel ist wirksam gegen HCV-GT1 und GT4. Die Einnahme der Filmtabletten muss einmal täglich über einen Zeitraum von zwölf Wochen erfolgen. Das Arzneimittel kann mit Ribavirin kombiniert werden, sofern GT4 und eine sehr hohe Viruslast oder aber GT1a und Varianten, die zur geringeren Wirksamkeit von Elbasvir führen, vorliegen. In diesen Fällen muss abweichend eine Therapiedauer von 16 Wochen gewählt werden. In Elbasvir ist im mittleren Teil des Moleküls ein asymmetrischer Aromat, der eine Indol-Partialstruktur enthält, eingebaut. Elbasvir selbst ist pangenotypisch wirksam (Coburn et al., 2013; MSD, 2017).

3.3.3 NS5B-Inhibitoren

Das Nichtstrukturprotein 5B hat die Aufgabe, aus einem RNA-Strang positiver Polarität, der in dem Virion vorlag, das die Zielzelle infiziert hat, zunächst einen Strang negativer Polarität und aus diesem wiederum mehrere Kopien positiver Polarität zu erzeugen, die dann zum Aufbau neuer Virionen genutzt werden können. NS5B fungiert als RNA-abhängige RNA-Polymerase und besitzt eine enzymatische Aktivität. Vom Aufbau her ähnelt NS5B der Reversen Transkriptase des HI-Virus und enthält einen funktionellen „Finger“, „Daumen“ und eine „Handfläche“. Eine Korrekturlesefunktion fehlt, sodass sich auch bei HCV-Infizierten eine Art Quasispezies findet. Als Co-Faktoren dienen dem Enzym zweiwertige Kationen wie Magnesium oder Mangan. Insbesondere durch das Vorliegen von Mangan-Ionen kann die Enzymaktivität stark erhöht werden. NS5B ist Teil des HCV-Replikationskomplexes und interagiert mit mehreren viralen Proteinen. Das Protein ist Teil des Polyproteins, das bei der Translation des viralen Erbguts im Zytoplasma erstellt wird. Bei NS5B handelt es sich um ein membrangebundenes Protein, das im endoplasmatischen Retikulum verankert ist. Wird das Enzym in seiner Funktion gehemmt, wird keine virale RNA mehr erzeugt und die Virusreplikation erheblich gestört (Ranjith-Kumar/Cheng Kao, 2006; Schmidt-Mende et al., 2001).

Die Wirkstoffe, die NS5B als Zielstruktur haben, lassen sich grundsätzlich in die Gruppen nucleosidischer und nicht-nucleosidischer NSB5-Inhibitoren unterteilen:

Sofosbuvir ist der bisher einzige Vertreter der nucleosidischen NS5B-Inhibitoren, der in Deutschland zugelassen ist. Der Arzneistoff ist pangenotypisch wirksam und war zunächst nur als Monopräparat (Sovaldi®) erhältlich, steht inzwischen aber auch in einigen Fixkombinationen, zum Beispiel mit Ledipasvir oder Velpatasvir, zur Verfügung. Sovaldi® ist seit Anfang 2014 in Deutschland erhältlich und wird von Gilead Sciences vertrieben. Sofosbuvir muss einmal täglich eingenommen werden (Lauer-Taxe, Stand: Februar 2018). Da der Aufbau des aktiven Zentrums von NS5B sich über alle Genotypen hinweg nur geringfügig unterscheidet, zeigt Sofosbuvir eine Wirksamkeit

gegenüber allen HCV-Genotypen. Der Wirkstoff bindet im aktiven Zentrum, das nur selten von Mutationen betroffen ist, die zu einem Wirksamkeitsverlust gegenüber nucleosidischen NS5B-Inhibitoren führen. Zufällige Veränderungen des aktiven Zentrums sind meist nicht nur mit einer Resistenz gegenüber Sofosbuvir, sondern auch gleichzeitig mit einem Funktionalitätsverlust des gesamten enzymatischen Komplexes verbunden. Dennoch existieren NS5B, deren aktive Zentren so verändert sind, dass Sofosbuvir keine Wirkung mehr zeigt, die aber dennoch über katalytische Wirkung verfügen. Die genetische Resistenzbarriere kann insgesamt als „hoch“ eingestuft werden. Sofosbuvir selbst liegt als Prodrug vor und wird erst intrazellulär in seine Wirkform überführt. Es ahmt ein natürliches Substrat der RNA-Polymerase, Uridin-5‘-Triphosphat, nach, enthält aber selbst eine Methylgruppe und einen Fluorsubstituenten anstelle einer Hydroxylgruppe und eines Wasserstoffatoms. Durch den Einbau des Antimetaboliten kommt es zum Kettenstrangabbruch. Der Wirkstoff liegt bereits als Monophosphat vor, da die erste der insgesamt drei Phosphorylierungen der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieser Wirkklasse ist (Murakami et al., 2010; Svarovskaia et al., 2016).

Mit Dasabuvir (Exviera®) ist Anfang 2015 der erste nicht-nucleosidische Inhibitor der RNA-abhängigen NS5B-RNA-Polymerase zugelassen worden. Das Produkt wurde von Abbvie vertrieben, vom Hersteller inzwischen aber vom Markt genommen. Exviera® musste gemäß Zulassung zweimal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen und mit Viekirax® kombiniert werden. Daten zur Wirksamkeit liegen nur für Infektionen mit HCV-GT1 vor. Zur Monotherapie ist das Arzneimittel nicht geeignet (Abbvie, 2017a). Der Wirkstoff ist selbst nicht Substrat des Enzyms, welches es inhibiert. Dasabuvir bindet an eine von mehreren bekannten, allosterischen Zentrum von NS5B, welches daraufhin seine Konformation unter Verlust der katalytischen Aktivität ändert. Die Synthese neuer, viraler RNA wird dadurch verhindert. Mutationen, die das aktive Zentrum der RNA-Polymerase verändern, beeinflussen die Wirksamkeit von Dasabuvir nicht, da dieses an einer anderen Stelle seine Zielstruktur findet. Bei bestimmten Mutationen, die eine Resistenz gegenüber Sofosbuvir bewirken, kann Dasabuvir somit trotzdem noch wirksam sein (Kati et al., 2015).

3.4 Leitlinien und Therapiekonzepte

Die Zweckmäßigkeit aktueller Leitlinien wurde bereits in Abschnitt 2.5 dieser Arbeit dargelegt. Auch zur Behandlung chronischer Hepatitis C - Erkrankungen werden und wurden weltweit Leitlinien veröffentlicht, die nicht zuletzt auf Grund der vergleichsweise hohen Preise für entsprechende Präparate auch notwendig sind, um einerseits einen Therapieerfolg möglichst wahrscheinlich zu machen und andererseits die Gesundheitssysteme in wirtschaftlicher Hinsicht zu schonen. Die Be-

trachtung der Therapie chronischer Hepatitis C - Infektionen offenbart allerdings nicht nur Unterschiede hinsichtlich der genutzten Pharmaka, sondern darüber hinaus auch voneinander abweichende Therapieansätze an sich:

Im deutschsprachigen Raum existiert eine Leitlinie, die von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in Zusammenarbeit mit mehreren anderen Fachgesellschaften herausgegeben wird. In kompakter Form eines Addendums wurde Anfang 2015 von Sarrazin et al. eine Übersicht publiziert, die die evidenz- und konsensbasierte Pharmakotherapie entsprechender Erkrankungen darstellt, jedoch inzwischen (Stand: Juni 2018) nicht mehr den aktuellen Stand der Forschung beinhaltet. Die aufgeführten Therapieregime sind teilweise in Deutschland bereits nicht mehr erhältlich und werden demnach auch nicht mehr angewendet. Die Auswahl der Pharmaka erfolgt anhand des vorliegenden Genotypen des Virus, dem Zirrhosestatus, Geschlecht, Viruslast und der Vormedikation (Sarrazin et al., 2015). Ende 2017 wurde die aktualisierte Form der Leitlinie veröffentlicht. Grundsätzlich soll jedem Patienten, bei dem eine chronische Hepatitis C - Erkrankung besteht, eine Behandlung angeboten werden. Im Gegensatz dazu besteht auf Grund der hohen Ausheilungsraten Konsens darüber, akute Hepatitiden nicht zu behandeln, sondern abzuwarten, ob eine Chronifizierung eintritt. In der Leitlinie wird generell eine interferonfreie Therapie empfohlen. In Abhängigkeit zahlreicher Faktoren, die im Wesentlichen auch im zuvor genannten Addendum zu finden waren, werden bei Vorliegen von HCV-GT1 Kombinationen aus Ledipasvir plus Sofosbuvir über einen Zeitraum von acht oder zwölf Wochen, Velpatasvir plus Sofosbuvir für zwölf Wochen, Paritaprevir plus Ritonavir plus Ombitasvir plus Dasabuvir und ggf. Ribavirin für acht oder zwölf Wochen, Grazoprevir plus Elbasvir für zwölf Wochen sowie die beiden Kombinationen aus Dasabuvir, Sofosbuvir und plus ggf. Ribavirin und Simeprevir, Sofosbuvir plus ggf. Ribavirin, jeweils über einen Zeitraum von zwölf Wochen, empfohlen (Sarrazin/Zimmermann et al., 2017).

Liegt hingegen eine Infektion mit HCV-GT2 vor, so werden lediglich zwei Kombinationen, Velpatasvir plus Sofosbuvir für zwölf Wochen (unabhängig von der Vormedikation und einer ggf. vorliegenden kompensierten Leberzirrhose) sowie Sofosbuvir plus Ribavirin für zwölf Wochen bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose berücksichtigt (Sarrazin/Zimmermann et al., 2017).

Ein ähnliches Bild ergibt sich zur Behandlung von HCV-GT3: Leitliniengerecht wäre eine Gabe über zwölf Wochen von Velpatasvir plus Sofosbuvir (unabhängig von der Vormedikation und einer kompensierten Leberzirrhose) oder aber Daclatasvir plus Sofosbuvir bei therapienaiven Patienten ohne Leberzirrhose (Sarrazin/Zimmermann et al., 2017).

HCV-GT4 kann gemäß Leitlinie mit sechs verschiedenen Therapieregimen behandelt werden (Velpatasvir plus Sofosbuvir; Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir plus Ribavirin; Ledipasvir plus

Sofosbuvir; Grazoprevir plus Elbasvir; Simeprevir plus Sofosbuvir; Daclatasvir plus Sofosbuvir und ggf. Ribavirin, jedoch nur zur Behandlung therapienaiver Patienten ohne Zirrhose). Die Behandlung soll in jedem Fall über einen Zeitraum von insgesamt zwölf Wochen erfolgen.

Bei Vorliegen von HCV-GT 5 und 6 werden die Kombinationen aus Velpatasvir plus Sofosbuvir oder auch Ledipasvir plus Sofosbuvir über einen Zeitraum von insgesamt zwölf Wochen empfohlen, unabhängig von einer kompensierten Leberzirrhose des Anwenders (Sarrazin/Zimmermann et al., 2017).

Liegt allerdings eine dekompensierte Leberzirrhose vor, so wird von der Anwendung eines Proteaseinhibitors abgeraten und hingegen Velpatasvir plus Sofosbuvir und ggf. Ribavirin oder Daclatasvir plus Sofosbuvir und ggf. Ribavirin für zwölf oder 24 Wochen unabhängig vom Genotyp des Erregers oder aber Ledipasvir, Sofosbuvir und ggf. Ribavirin für den gleichen Zeitraum bei Vorliegen des GT 1, 4, 5, oder 6 empfohlen (Sarrazin/Zimmermann et al., 2017).

Da die Kombination aus Paritaprevir/Ritonavir und Ombitasvir ebenso wie die Wirkstoffe Dasabuvir und Simeprevir in Deutschland mittlerweile nicht mehr erhältlich ist, wird auf die tabellarische Darstellung an dieser Stelle verzichtet. Auch die Gabe von Ribavirin wird nicht berücksichtigt (sofern variabel hinzuzufügen), da dieser Wirkstoff nur bei Vorliegen bestimmter Indikatoren empfohlen wird. Zusammengefasst ist die Anwendung folgender Kombinationen in Deutschland Mitte 2018 leitliniengerecht:

Wirkstoffnamen	Handelsnamen	Pharmazeutischer Unternehmer	Genotyp	Therapiekosten
Velpatasvir plus Sofosbuvir	Epclusa®	Gilead Sciences	alle	34.957,44 € (zwölfwöchige Anwendung)
Ledipasvir plus Sofosbuvir	Harvoni®	Gilead Sciences	1, 4, 5, 6	52.436,16 € (zwölfwöchige Anwendung)
Elbasvir plus Grazoprevir	Zepatier®	MSD	1, 4	26.000,01 € (zwölfwöchige Anwendung)
Daclatasvir plus Sofosbuvir	Daklinza® plus Sovaldi®	Bristol-Myers Squibb plus Gilead Sciences	1, 3, 4	74.447,91 € (zwölfwöchige Anwendung)

Wirkstoffnamen	Handelsnamen	Pharmazeutischer Unternehmer	Genotyp	Therapiekosten
Sofosbuvir plus Ribavirin	Sovaldi ® plus Copegus® und Generika	Gilead Sciences plus Roche und Generika	2	49.684,14 € (zwölfwöchige Anwendung; 1.000mg Ribavirin pro Tag)

Arzneimittelpreisberechnung anhand der Lauer-Taxe. Erstattungsbeträge und Herstellerrabatte werden berücksichtigt, während Apothekenrabatt und eventuell anfallende Rabatte durch Selektivverträge (Rabattverträge) unberücksichtigt bleiben, da nicht alle Kostenträger diese Rabatte in gleicher Höhe erhalten und diese nicht offengelegt werden. Die Berechnung erfolgt anhand von Originalia oder, falls vorhanden, anhand des jeweils preisgünstigsten Generikums. Reimporte werden nicht berücksichtigt. Die Jahrestherapiekosten beziehen sich auf den Erwerb der Arzneimittel in Deutschland. Stand der Preisberechnung: Juni 2018

Tabelle 8: Mögliche Therapieregime zur Behandlung von Erkrankungen mit HCV gemäß Leitlinie deutscher Fachgesellschaften

Während in Deutschland eine Therapie der chronischen Hepatitis C - Erkrankung quasi jederzeit indiziert ist, gibt es bereits innerhalb der Europäischen Union erhebliche Unterschiede und teilweise sogar Restriktionen. Marshall et al. untersuchten die Maßgaben für eine Verordnung antiviraler Stoffe und zeigten, dass in fast der Hälfte der Mitgliedsstaaten eine Leberzirrhose vom Status „F2“, knapp einem Drittel sogar „F3“ und in Malta der Zirrhosestatus „F4“ vorliegen muss, damit eine Behandlung als medizinisch indiziert gilt. Nur in gut einem Drittel der Staaten gebe es überhaupt keine Einschränkungen bei Therapiebeginn. Einige Länder, wie z.B. Norwegen, machen Restriktionen auch vom Genotypen des Erregers oder dem Alter des Patienten abhängig. In diesem Land wird als Besonderheit eine Therapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin empfohlen, falls der Patient jünger als 40 Jahre alt, frei von einer Leberzirrhose sowie mit HCV-GT 2 oder 3 infiziert ist. In wenigen Ländern existieren Versorgungseinschränkungen für drogen- bzw. alkoholabhängige Personen (gefordert wird eine mehr als sechsmonatige Abstinenz). Besonders streng legt Kroatien den Maßstab an und fordert begleitend zur Therapie entsprechende Untersuchungen. In Rumänien muss die Teilgruppe der neben mit HCV auch mit HIV infizierten Patienten einen negativen Drogentest aufweisen, um die Hepatitis C therapieren zu dürfen (in keinem anderen Staat der Staatengemeinschaft existiert für diese Subgruppe eine Besonderheit). Darüber hinaus soll europaweit die Behandlung von einem Spezialisten durchgeführt werden; nur in einzelnen Staaten (zu denen auch Deutschland zählt) dürfen auch Allgemeinmediziner die hochpreisige Therapie verordnen (Marshall et al., 2018).

Zwar werden in der Schweiz Patienten mit chronischer HCV-Infektion mit den gleichen Wirkstoffen behandelt wie in Deutschland, doch herrschte hier in der Anfangszeit eine Rationierung der

vergleichsweise teuren Präparate. Von 2013 bis Mitte 2017 durften die antiviralen Mittel zu Lasten des öffentlichen Gesundheitssystems nur dann verordnet werden, wenn der Gesundheitszustand des Patienten im begründeten Einzelfall eine Anwendung zwingend notwendig machte. Eine „stabile", chronische Infektion ohne Leberzirrhose hingegen war nach Ansicht der Behörden nicht automatisch behandlungsbedürftig. Erst in der zweiten Jahreshälfte 2017 gewährten die pharmazeutischen Unternehmen nacheinander größere Rabatte auf ihre jeweiligen Präparate. Die Behörden beendeten daraufhin die Rationierung und seither steht eine Behandlung jedem Versicherten offen. Die Rationierung war seitens Patientenverbänden stark kritisiert worden (Horowitz/Haerry, 2017). Ähnlich wird auch in den USA verfahren: Auch hier erhalten nur Personen eine Therapie, wenn diese aus medizinischen Gründen im Einzelfall notwendig erscheint. Die Diagnose „chronische Hepatitis C" ist hierfür nicht ausreichend. Auslöser dieser Restriktion sind, wie auch in der Schweiz, wirtschaftliche Gründe. In einem rechnerischen Modell konnte jedoch ermittelt werden, dass es kostengünstiger sei, unabhängig vom Einzelfall allen Betroffenen eine Therapie zu ermöglichen. Insbesondere würden schwere Langzeitfolgen einer unbehandelten Lebererkrankung wie Lebercarcinome, aber auch Transplantationen, vermieden werden, die ihrerseits mit teuren Behandlungen verbunden sind. Insbesondere bösartige Veränderungen an der Leber sind ihrerseits mit hochpreisigen Pharmaka behandelbar und bieten zudem ungünstige Langzeitprognosen. Die Autoren plädieren daher auch aus volkswirtschaftlicher Sicht für einen breiten Einsatz der modernen Pharmaka (Chidi et al., 2016).

Die Weltgesundheitsorganisation WHO spricht eine Empfehlung abhängig vom Genotypen und dem Zirrhosestatus aus. In Abhängigkeit des Genotypen werden Kombinationen aus Daclatasvir und Sofosbuvir, Ledipasvir und Sofosbuvir (beide Regime können bei Vorliegen einer Leberzirrhose um Ribavirin ergänzt werden) oder Sofosbuvir und Ribavirin für zwölf oder 24 Wochen empfohlen. Andere Therapieregime, die auch Peginterferon enthalten können, werden nachrangig als Alternative zu einer Standardtherapie genannt. Die Empfehlung der WHO ist, generell alle Personen, die positiv auf HCV-RNA getestet worden sind, zu behandeln. Die Leitlinie wurde Anfang 2016 veröffentlicht (WHO, 2016b).

In der nigerianischen Leitlinie, die neben der chronischen Hepatitis C auch Hepatitis B - Infektionen thematisch umfasst, werden als erste Wahl deutlich andere Kombinationen bevorzugt als beispielsweise in Deutschland. Zu beachten ist, dass die Prävalenz für chronische Hepatitis C - Infektionen in diesem afrikanischen Land mit 0,5 - 4 Prozent eher moderat ist. Nach Angaben der Ende 2015 publizierten Leitlinie soll eine Behandlung bei positivem Erregernachweis bzw. zwölf Wochen nach Entdeckung einer akuten Infektion erfolgen, sofern kein Abfall des HCV-RNA-Titers messbar ist, und entspricht in dieser Hinsicht auch der deutschen Leitlinie. Genotypübergreifend wird eine Kombination aus Peginterferon, Ribavirin und Sofosbuvir über einen Zeitraum von ins-

gesamt zwölf Wochen empfohlen. Für einige Genotypen werden außerdem Simeprevir, Daclatasvir oder auch Ledipasvir empfohlen (Malu et al., 2015).

3.5 Auswirkungen der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V auf zugelassene Arzneimittel mit Wirkung gegen HCV

Die grundsätzliche Thematik der Frühen Nutzenbewertung wurde bereits in Abschnitt 2.7 dieser Arbeit erörtert. Im Gegensatz zu den antiretroviral wirksamen Substanzen sind im Bereich der Hepatitis C - Therapeutika alle Wirkstoffe erst nach 2010 zugelassen worden, sofern man die zur Behandlung nicht mehr gebräuchlichen Interferone sowie Ribavirin vernachlässigt. Die modernen Arzneimittel stehen somit im direkten Vergleich nebeneinander.

Als Bewertungsmaßstab für den Therapieerfolg hat sich der Surrogatparameter SVR (*sustained virologic response*) etabliert und wird als Endpunkt für klinische Studien genutzt. In der Regel wird zwölf und 24 Wochen nach Beendigung der Therapie untersucht, ob die Viruslast dauerhaft unterdrückt werden konnte und der Patient somit auch weiterhin als erfolgreich therapiert gilt. Die SVR kann mittels labortechnischer Untersuchung vergleichsweise einfach erhoben werden und ein direkter Zusammenhang zwischen SVR und Mortalität gilt als belegt (Pearlman/Traub, 2011; van der Meer et al., 2012). Die Erhebung auch nach scheinbar erfolgreich verlaufenen Therapien ist notwendig, da aus bisher unbekannter Ursache das Wiederauftreten hoher Mengen viralen Erbguts beobachtet werden konnte (*relapse*). In diesem Fall gilt die Therapie als gescheitert. Gleiches gilt für Patienten, deren Viruslast durch die Arzneimittelgabe überhaupt nicht (*non-responder*) oder nur unzureichend (partielle *responder*) absinkt. Die Behandlung entsprechend vortherapierter Personen gilt als besonders schwierig (Pearlman/Sjogren, 2010).

Bereits das erste der neuen, direkt wirksamen Mittel gegen HCV-Infektionen, Victrelis®, das nur in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin verabreicht werden durfte, musste die Frühe Nutzenbewertung durchlaufen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie bestand zu diesem Zeitpunkt aus einer Kombination von Peginterferon plus Ribavirin allein (G-BA, 2012c). Je nach Patientenpopulation, Zirrhosestatus sowie Genotyp des Erregers, leiten sich unterschiedliche Vergleichstherapien ab. Sowohl Boceprevir und Telaprevir, jeweils in Kombination mit Peginterferon plus Ribavirin, wurden selbst Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, z.B. im Verfahren von Sovaldi® (G-BA, 2014b). Der darin enthaltene Wirkstoff Sofosbuvir löste dann diesen Therapiestandard ab, in fixer Kombination mit Ledipasvir (Harvoni®) als einzige Kombination für den in Europa hauptsächlich vorkommenden GT1. Weiterhin bestehen für andere Patientengruppen definierte Standards aus Sofosbuvir plus Ribavirin oder auch Sofosbuvir plus Velpatasvir (G-BA, 2018b).

Für eine kurze Zeit galt außerdem auch die Kombination aus Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir und Dasabuvir, ggf. plus Ribavirin als Standard (G-BA, 2018b). Diese Kombination wurde jedoch vom pharmazeutischen Unternehmen vom Markt genommen und im Herbst 2017 stattdessen das neue Arzneimittel Maviret® zeitgleich eingeführt (Lauer-Taxe, Stand: Januar 2018). Das pharmazeutische Unternehmen, Abbvie, hat somit dem Markt eine bis dahin übliche zweckmäßige Vergleichstherapie entzogen und stattdessen eine für dieselbe Erkrankung zugelassene Alternative ohne Nutzenbewertung angeboten, für die, im Gegensatz zur bereits erhältlichen Kombination, noch kein Erstattungsbetrag in Kraft getreten war.

3.5.1 Victrelis®

Das Fertigarzeimittel Victrelis® enthält den wirksamen Bestandteil Boceprevir, einen Protease–hemmstoff, in einer Dosis von 200mg pro Hartkapsel. Es ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischen Hepatitis C - Erkrankungen, die auf den Genotyp 1 zurückzuführen sind, in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin. Eine eventuell vorhandene Leberzirrhose muss zudem kompensiert sein. Vier Kapseln müssen täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Das erst im Herbst 2011 in Deutschland eingeführte Arzneimittel wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers vom Markt genommen und ist in Deutschland nicht mehr regulär erhältlich (MSD, 2015; Lauer-Taxe, Stand: November 2017).

In der doppelblinden Studie SPRINT-2 wurde Boceprevir an 1.097 therapienaiven Erwachsenen getestet, die mit HCV-GT1 infiziert waren und mindestens 10.000 Einheiten an HCV-RNA aufwiesen. Alle Probanden erhielten zunächst über einen Zeitraum von vier Wochen subcutan Peginterferon alfa sowie Ribavirin. Von Beginn der fünften Behandlungswoche an erhielt rund ein Drittel der Probanden zusätzlich dreimal täglich Boceprevir für einen Zeitraum von maximal 24 Wochen, ein weiteres Drittel hingegen für einen Zeitraum von maximal 44 Wochen. Darüber hinaus erhielt eine Kontrollgruppe dreimal täglich ein wirkstofffreies Placebo. Die reine „Sockeltherapie“ aus Peginterferon und Ribavirin wurde über alle Gruppen hinweg über einen Gesamtzeitraum von 48 Wochen appliziert (Poordad et al., 2011).

Bacon et al. untersuchten hingegen die Sicherheit und die Wirksamkeit von Boceprevir an vorbehandelten, mit HCV-GT1 erkrankten Patienten in der offenen Studie RESPONSE-2. Die Patienten erhielten zunächst vier Wochen lang Ribavirin plus Peginterferon alfa-2b. Im Anschluss erhielt jeweils rund ein Drittel der Probanden für weitere 44 Wochen diese Therapie zuzüglich einem Placebo oder aber Boceprevir für bis zu 32 oder 44 Wochen. Es zeigte sich, dass der Zusatz von Boceprevir der Duotherapie überlegen war und eine längere Behandlungsdauer mit diesem Wirkstoff zu den besten Ergebnissen hinsichtlich einer Ausheilung führte (75 Prozent vs. 69 Prozent vs. 29 Prozent in der Vergleichsgruppe). Die Einnahme von Boceprevir korrelierte jedoch auch mit

einem vermehrten Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Dies betraf auch schwere Nebenwirkungen. Von Anämien (46/43 Prozent vs. 20 Prozent) waren die Studienteilnehmer deutlich häufiger betroffen, wenn sie nicht der Vergleichsgruppe angehörten, und ebenso traten Hautausschläge, Neutropenien und Störungen des Geschmackssinnes signifikant häufiger auf. Auch Bluttransfusionen oder die Gabe von Erythropoietin waren deutlich häufiger notwendig, wenn Boceprevir Bestandteil der Therapie war (Bacon et al., 2011).

Sowohl in der SPRINT-2 als auch in der Studie RESPONSE-2 waren Patienten, die an einer Co-Infektion mit dem HI-Virus litten, ausgeschlossen. (Bacon et al., 2011; Poordad et al., 2011).

Victrelis® wurde zu einem Apothekenverkaufspreis von 3.986,79 € (bzw. 3.200,00 € Herstellerabgabepreis) für 336 Hartkapseln in die Lauer-Taxe aufgenommen, abzüglich 512,00 € Herstellerrabatt sowie dem gültigen Apothekenrabatt. In Folge des AMNOG-Prozesses wurde Anfang 2013 ein erhöhter Herstellerrabatt in Höhe von 809,20 € vereinbart, der mehr als einem Viertel des Herstellerabgabepreises entspricht. Von April 2014 an entfiel der Herstellerrabatt zugunsten einer Absenkung des Herstellerabgabepreises auf 2.520,00 € (Apothekenverkaufspreis: 3.146,09 €) bis zur Marktrücknahme durch den Hersteller (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

3.5.2 Incivo®

Telaprevir ist der wirksame Bestandteil des Arzneimittels Incivo®, das vom pharmazeutischen Hersteller Janssen-Cilag einen Monat nach Victrelis® als zweiter Proteasehemmstoff zur Behandlung chronischer Hepatitis C - Erkrankungen mit GT1 bei Erwachsenen in Deutschland eingeführt worden ist. Das Arzneimittel muss ebenfalls mit Ribavirin und Peginterferon alfa kombiniert und dreimal täglich in Form von zwei Filmtabletten, die je 375mg Telaprevir enthalten, pro Arzneimittelgabe mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Incivo® ist, genau wie Victrelis®, in Deutschland aktuell nicht mehr erhältlich (Janssen-Cilag, 2011; Lauer-Taxe, Stand: November 2017).

Jacobsen et al. untersuchten Telaprevir im Rahmen einer doppelblinden Phase-III-Studie (ADVANCE) an 1.088 durch HCV-GT1-erkrankten, therapienaiven Erwachsenen, die zu Beginn der Studie eine Viruslast von mindestens 800.000 Einheiten an HCV-RNA pro mL aufwiesen. In den drei Studienarmen, die jeweils mehr als 360 Personen umfassten, wurde entweder Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin plus ein Placebo (Kontrollgruppe) oder zusätzlich zur Basismedikation Telaprevir für acht bzw. für zwölf Wochen verabreicht. Die Basistherapie wurde in Abhängigkeit der bereits erzielten Wirkung für weitere zwölf oder 36 Wochen, insgesamt als 24 bzw. 48 Wochen, fortgeführt und betrug für die Personen in der Kontrollgruppe insgesamt stets 48 Wochen. Nach einer Behandlungsdauer von 24 Wochen zeigte sich die Überlegenheit der Therapieschemata, die auch Telaprevir enthielten, gegenüber der Kontrollgruppe, da praktisch keine

HCV-RNA mehr bei 75 Prozent bei zwölfwöchiger Telaprevir bzw. 69 Prozent bei achtwöchiger Einnahme von Telaprevir mehr bei den Probanden nachgewiesen werden konnte. Der Anteil war in der Kontrollgruppe deutlich niedriger (44 Prozent). Auch 72 Wochen nach Therapiebeginn setzt sich diese Tendenz fort (73/67 Prozent vs. 44 Prozent in der Vergleichsgruppe). Viele Probanden, die sich einer Tripeltherapie unterzogen, galten außerdem besonders schnell, teilweise bereits nach vierwöchiger Anwendung, als ausgeheilt. Der Vorteil hinsichtlich besserer Wirksamkeit geht jedoch auch mit vermehrtem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen einher. Insbesondere gastrointestinale Beschwerden, Hautausschläge und Anämien traten bei Gabe von Telaprevir signifikant häufiger auf (Jacobsen et al., 2011).

Zeuzem et al. untersuchten in der Studie REALIZE die Wirksamkeit von Telaprevir an 663 vorbehandelten Erwachsenen, die unzureichend auf eine Therapie aus Ribavirin und Peginterferon angesprochen hatten. 266 Probanden erhielten Telaprevir für zwölf Wochen sowie eine Basistherapie aus Ribavirin und Peginterferon alfa für 48 Wochen, 264 weitere Probanden hingegen erhielten die gleiche Therapievariante, begann mit der Gabe von Telaprevir aber erst vier Wochen nach Therapiebeginn. Die 133 Teilnehmer der Kontrollgruppe hingegen erhielten über den Gesamtzeitraum von 48 Wochen lediglich die Basistherapie. In Bezug auf die Wirksamkeit zeigten sich die Therapiemodelle überlegen, die auch Telaprevir enthielten. Nach achtwöchiger Anwendung lag der Anteil der Probanden, in deren Blut keine HCV-RNA mehr nachgewiesen werden konnte, bei 64 bzw. 66 Prozent (vs. 17 Prozent in der Vergleichsgruppe). Anämien, Neutropenien, Hautausschläge und weitere unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen treten jedoch häufiger bei Gabe von Telaprevir auf. Außerdem gab es vermehrt Nebenwirkungen in diesen beiden Gruppen, die zum vorzeitigen Abbruch der Therapie führten (Zeuzem et al., 2011).

Telaprevir wurde darüber hinaus auch in einer Studie in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2b getestet. Die 189 therapienaiven Probanden, die mit HCV-GT1 infiziert waren, erhielten entweder über einen Zeitraum von zwölf Wochen Telaprevir plus über einen Gesamtzeitraum von 24 Wochen Ribavirin und Peginterferon alfa-2b (126 Probanden) oder in der Vergleichsgruppe (63 Probanden) für 48 Wochen die telaprevirfreie Basistherapie. Ein anhaltend nicht detektierbares Level an HCV-RNA konnte in der Gruppe, die auch Telaprevir eingenommen hatte, signifikant häufiger erreicht werden (73,0 vs. 49,2 Prozent in der Vergleichsgruppe). Insbesondere Anämien traten bei Gabe von Telaprevir häufiger auf (91,3 Prozent vs. 73,0 Prozent) und auch Thrombocytopenien wurden vermehrt beobachtet (64,3 Prozent vs. 36,5 Prozent). Unerwünschte Nebenwirkungen traten insgesamt öfter auf und führen auch in vielen Fällen zum Therapieabbruch. (Kumada et al., 2012).

Der G-BA sieht zwar einen Hinweis für einen Zusatznutzen von Incivo® bei der Behandlung von Hepatitis C - Erkrankungen, kann das Ausmaß jedoch nicht quantifizieren (G-BA, 2012c). Zu be-

achten ist, dass Telaprevir zwar die Wirksamkeit einer antiviralen Therapie erhöht, jedoch auch eine beachtliche Schadwirkung auslöst. Das IQWiG stuft die Schadwirkung als beträchtlich ein und den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar, da dieser sehr davon abhänge, in welcher Subgruppe ein Patient sich befindet, wohingegen die Schadwirkung nicht damit korreliert (IQWiG, 2012).

Incivo® wurde Ende 2011 mit einem Apothekenverkaufspreis von 12.154,29 € (bzw. 9.920,67 € Herstellerabgabepreis) für 168 Filmtabletten in die Lauer-Taxe aufgenommen, abzüglich 1.587,31 € Herstellerrabatt sowie dem gültigen Apothekenrabatt. In Folge des AMNOG-Prozesses wurde Anfang 2013 ein erhöhter Herstellerrabatt in Höhe von 2.272,58 € vereinbart, der knapp ein Viertel des Herstellerabgabepreises entspricht. Der speziell ausgehandelte „Nutzenbewertungsrabatt“ wurde zwischenzeitlich kurz erhöht und mündete schließlich in einen erniedrigten Herstellerabgabepreis in Höhe von 7.837,33 € (Apothekenverkaufspreis: 9.663,53 €) Anfang 2014 bzw. 7.589,31 € (Apothekenverkaufspreis 9.359,53 €) seit Jahresbeginn 2015 bis zur Marktrücknahme durch den Hersteller (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

3.5.3 Sovaldi®

Sovaldi® enthält 400mg Sofosbuvir, das zu den nucleotidischen NS5B-Polymerasehemmstoffen zählt und als erster Wirkstoff seiner Klasse im Jahre 2014 zugelassen worden ist. Das Präparat wird von Gilead Sciences vertrieben und ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren in Kombination mit anderen Arzneimitteln; eine Monotherapie wird nicht empfohlen. Sovaldi® muss einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Dauer der Therapie ist abhängig vom Genotyp des vorhandenen Virus sowie der Co-Medikation und beträgt zwölf oder 24 Wochen. Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten, können auch noch länger mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin behandelt werden. Gemäß Fachinformation wird Sofosbuvir mit Ribavirin oder Ribavirin plus Peginterferon alfa in Abhängigkeit des Genotyps und der individuellen Verfassung des Patienten kombiniert. Die Zulassung von Sovaldi® umfasst die Behandlung sämtlicher Genotypen (Gilead Sciences, 2017f).

In der NEUTRINO-Studie untersuchten Lawitz et al. die Wirksamkeit und Sicherheit von Sofosbuvir an therapienaiven Erwachsenen, die an einer chronischen Hepatitis C des Genotyps 1, 4, 5 oder 6 mit einer Viruslast von mindestens 10.000 Einheiten pro mL litten. Die Mehrheit der Patienten (89 Prozent) wies den Genotyp 1 auf. Die Arzneimittelgabe erfolgte unverblindet und die Studie war einarmig konstruiert. Zusätzlich zu 400mg Sofosbuvir pro Tag erhielten die 327 Probanden täglich eine gewichtsabhängige Dosis Ribavirin sowie einmal wöchentlich Peginterferon alfa-2a subcutan in einer Dosis von 180µg über eine Gesamtbehandlungsdauer von zwölf Wochen. Weitere zwölf Wochen nach Ende der Behandlung wiesen rund 90 Prozent der Probanden keine

quantifizierbaren Level an HCV-RNA im Blut mehr auf. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehörten Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlaflosigkeit oder das Auftreten von Anämien (Lawitz et al. 2013).

Weiterhin untersuchen die Autoren in der offenen Studie FISSION auch das virologische Ansprechen auf Patienten, bei denen der Genotyp 2 oder 3 festgestellt worden war. 499 Probanden erhielten entweder Sofosbuvir plus Ribavirin (256 Personen) über einen Zeitraum von zwölf Wochen oder aber Ribavirin plus Peginterferon alfa-2a (243 Personen) über einen Zeitraum von 24 Wochen innerhalb der Kontrollgruppe. Bei mehr als zwei Drittel der Testpersonen wurde zuvor der Genotyp 3 festgestellt. Kein quantifizierbares Level von HCV-RNA konnte in beiden Gruppen in 67 Prozent der Fälle zwölf Wochen nach Behandlungsende festgestellt werden. Zudem konnten die Autoren zeigen, dass Sofosbuvir besser wirksam war als die Vergleichstherapie, wenn das Virus den Genotyp 2 aufwies (nicht 3) und keine Leberzirrhose vorlag. Die interferonfreie Therapie war darüber hinaus mit einer niedrigeren Anzahl von unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden. Neutropenien traten beispielsweise unter Umgehung von Interferon überhaupt nicht auf (0 Prozent vs. 12 Prozent in der Vergleichsgruppe) (Lawitz et al., 2013).

Auch die doppelblinde POSITRON-Studie beschäftigte sich mit Infektionen, die durch das HCV mit dem Genotyp 2 oder 3 ausgelöst worden waren. An der Studie nahmen 278 Probanden teil, die aus medizinischen Gründen keine Therapie, die Interferon beinhaltete, erhalten konnten. Die Teilnehmer erhielten Sofosbuvir plus Ribavirin (201 Personen) über einen Zeitraum von zwölf Wochen. In der Kontrollgruppe, die aus insgesamt 71 Personen bestand, wurde ausschließlich ein Placebo verabreicht. Die beiden Genotypen waren in etwa gleich häufig festgestellt worden. Zwölf Wochen nach Ende der Behandlung hatten 78 Prozent der Probanden keine quantifizierbaren Level an HCV-RNA mehr im Blut gegenüber 0 Prozent in der Vergleichsgruppe. Erneut zeigte sich ein besseres Ansprechen, wenn Genotyp 2 und nicht Genotyp 3 vorlag (92 Prozent vs. 68 Prozent) (Jacobsen et al., 2013).

Dieselben Autoren untersuchten in der doppelblinden Studie FUSION ebenfalls den neuen Arzneistoff an Personen, bei denen zuvor eine interferonhaltige Therapie nicht entsprechend erfolgreich gewesen war. Von den 295 Teilnehmern erhielten 100 Personen eine Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin über einen Zeitraum von zwölf Wochen sowie im Anschluss vier Wochen lang ein Placebo und weitere 95 Personen die gleiche Medikation, jedoch über einen Zeitraum von 16 Wochen und ohne Placebophase. Zwölf Wochen nach Ende der Medikation konnten bei 50 Prozent bzw. bei 73 Prozent (Anwendung wirkstoffhaltiger Arzneimittel über 16 Wochen) keine quantifizierbaren Mengen von HCV-RNA mehr nachgewiesen werden. Wie bereits in der POSITRON-Studie konnten auch in der FUSION-Studie ein Unterschied in Bezug auf die Wirksamkeit ermittelt werden, der mit dem Vorliegen des Genotyps zusammenhängt. Die Hypothese, dass eine Leberzir-

rhose zu schlechteren Ergebnissen führt, konnte auch in dieser Studie bestätigt werden. Die Erhöhung des Behandlungszeitraumes von zwölf auf 16 Wochen war zudem mit signifikant besseren Ergebnissen verbunden, wenn eine Leberzirrhose, Genotyp 3 oder beide Faktoren gleichzeitig vorlagen (Jacobsen et al., 2013).

Zeuzem et al. untersuchten die Wirksamkeit von Sofosbuvir bei Vorliegen des HCV-Genotyps 3 bei therapienaiven und vorbehandelten Erwachsenen. Da in den oben genannten Studien insbesondere dieser Genotyp schlechter auf die neue Therapie angesprochen hatte, wurde innerhalb der VALENCE-Studie Sofosbuvir plus Ribavirin über einen Zeitraum von 24 Wochen verabreicht (250 Personen) und zum Vergleich einer kleineren Gruppe (11 Personen) die gleiche Medikation über 12 Wochen gegeben. 261 Probanden beteiligten sich an dieser Studie. Innerhalb der Studie nahmen zudem in separater Auswertung Personen teil, die den Genotyp 2 aufwiesen. Rund 85 Prozent der Probanden sprachen auf die Therapie an, wenn sie sich über einen Zeitraum von 24 Wochen erstreckte und lag somit deutlich oberhalb der Ergebnisse, die in den anderen, bereits zitierten Studien erzielt werden konnten und auch oberhalb des Prozentsatzes, der in der Vergleichsgruppe ermittelt werden konnte. Auf Grund der geringen Größe der Vergleichsgruppe und der damit kaum gegebenen Vergleichbarkeit der Messergebnisse bleibt der Wert an dieser Stelle unberücksichtigt (Zeuzem et al., 2014a).

Die in den oben genannten Studien vordergründig untersuchten Genotypen 1, 2 und 3 wurden in Kombination mit einer Infektion mit HIV-1 innerhalb der offenen Studie PHOTON-1 untersucht. Die 223 Teilnehmer dieser Studie waren alle erwachsen und teilweise antiretroviral behandelt. Die Probanden erhielten in Abhängigkeit ihres Genotyps und ihrer Vorbehandlung Sofosbuvir plus Ribavirin über einen Zeitraum von zwölf oder 24 Wochen. Das Ansprechen auf die Behandlung der Hepatitis C lag bei der Gruppe, die den Genotyp 1 aufwies, zwölf Wochen nach Ende der Therapie bei rund 76 Prozent. Bei der Behandlung von Infektionen mit dem HCV mit Genotyp 3 konnten ein Ergebnis von 94 Prozent erzielt werden, wenn über einen Zeitraum von 24 Wochen behandelt wurde. Bei verkürzter Behandlungsdauer von nur zwölf Wochen lag die Ansprechrate deutlich darunter (67 Prozent) und suggeriert somit den Vorteil einer etwas längeren Behandlungsdauer. Für den Genotypen 2 konnten ebenfalls hohe Ansprechraten gezeigt werden. Darüber hinaus war die Therapie in Kombination mit der antiretroviralen Therapie im Allgemeinen verträglich, da kein signifikanter Anstieg retroviralen Erbguts zu beobachten war (Sulkowski et al., 2014b).

Der G-BA sieht für einige Patientengruppen einen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, die aus Peginterferon alfa plus Ribavirin und ggf. plus Boceprevir oder Telaprevir besteht.

In Kombination mit Peginterferon alfa plus Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa plus Ribavirin plus Boceprevir oder Telaprevir kann für therapienaive Patienten ohne Zirrhose bei Infektion durch HCV mit dem Genotyp 1 laut G-BA ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gesehen werden. Das gleiche Ergebnis sieht der G-BA bei dieser Personengruppe auch bei Vorliegen einer Leberzirrhose, jedoch keinen Zusatznutzen bei therapieerfahrenen Personen mit dem Genotyp 1. Ein beträchtlicher Zusatznutzen wird Sofosbuvir in Kombination mit Interferon alfa plus Ribavirin bei Infektionen von therapienaiven Patienten mit dem HCV mit Genotyp 2 bescheinigt. Hingegen sieht der G-BA bei therapieerfahrenen Personen des gleichen Virustyps nur einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Für die Anwendung bei Trägern des HCV mit Genotyp 4, 5 oder 6 gilt der Zusatznutzen als nicht belegt. Unabhängig von der Art des Genotyps gilt ein geringer Zusatznutzen als belegt, wenn das neue Arzneimittel bei HIV-infizierten Personen angewandt wird. Bei Vorliegen des Genotyps 3 hängt die Bewertung des Zusatznutzens von der Art der Co-Medikation ab. Bei gleichzeitiger Gabe von Ribavirin wird ein geringer Zusatznutzen gegenüber einer Therapie aus Ribavirin plus Peginterferon attestiert. Nicht belegt werden kann laut G-BA ein Zusatznutzen für die gleiche Gruppe, wenn auch Peginterferon zur Therapie hinzugefügt wird (G-BA, 2014b).

Sovaldi® wurde Anfang 2014 mit einem Apothekenverkaufspreis von 19.999,46 € (bzw. 16.270,00 € Herstellerabgabepreis) für 28 Filmtabletten in die Lauer-Taxe aufgenommen, abzüglich 976,20 € Herstellerrabatt sowie dem gültigen Apothekenrabatt. Der gesetzliche Herstellerrabatt änderte sich gemäß den gesetzlichen Vorgaben zum April 2014 auf 1.138,90 €. In Folge des AMNOG-Prozesses wurde Anfang 2015 ein Erstattungsbetrag in Höhe von 14.520,84 € vereinbart und der gesetzliche Herstellerrabatt auf 1.016,46 € angepasst. Der Apothekenverkaufspreis liegt daher bei nur noch 17.855,51 €. Anfang 2016 erfolgte eine weitere Herabsetzung des Erstattungsbetrages auf 13.666,67 € (Herstellerrabatt: 956,67 €). Das Präparat ist zum daraus resultierenden Apothekenverkaufspreis in Höhe von 16.808,56 € erhältlich (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

3.5.4 Olysio®

Olysio® enthält 150mg des Proteasehemmstoffes Simeprevir und ist zugelassen zur Behandlung chronischer Hepatitis C - Erkrankungen, die durch HCV-GT1 oder GT4 ausgelöst werden, in Kombination mit weiteren Arzneimitteln, und muss einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Olysio® sollte mit Sofosbuvir, Ribavirin, Peginterferon alfa oder einer Kombination aus diesen Wirkstoffen zusammen angewandt werden. In Abhängigkeit des Therapieregimes muss Simeprevir über einen Zeitraum von zwölf oder 24 Wochen eingenommen werden (Janssen-Cilag, 2017).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Olysio® wurde in der doppelblinden, klinischen Studie QUEST-1 an 394 therapienaiven Erwachsenen getestet, die an einer durch HCV-GT1 ausgelösten chronischen Hepatitis C - Erkrankung litten und mehr als 10.000 Einheiten pro mL HCV-RNA aufwiesen. Die Probanden erhielten zunächst einmal täglich 150mg Simeprevir peroral plus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über einen Zeitraum von insgesamt zwölf Wochen. Weitere zwölf oder 36 Wochen lang erfolgte die Behandlung dann unter Aussparung von Simeprevir, je nachdem, ob bereits eine ausreichende Reduktion der HCV-RNA zu beobachten war. In der Vergleichsgruppe hingegen wurde immer über den Zeitraum vom insgesamt 48 Wochen lediglich mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin therapiert, plus entsprechendem Placebo. Es zeigte sich, dass die Hepatitis C - Erkrankung zwölf Wochen nach Therapieende in der Gruppe, die Simeprevir eingenommen hatte, in 80 Prozent der Fälle als ausgeheilt galt (vs. 50 Prozent in der Vergleichsgruppe). Dies illustriert die Überlegenheit der Tripeltherapie, die Simeprevir enthält, gegenüber einer Zweifachtherapie ohne dritten Wirkstoff. Unerwünschte Nebenwirkungen waren insgesamt in beiden Gruppen vergleichbar häufig vorhanden. Die Tripeltherapie war jedoch häufiger mit Juckreiz (24 Prozent vs. 13 Prozent in der Vergleichsgruppe) und Neutropenien (19 Prozent vs. 11 Prozent) verbunden (Jacobsen et al., 2014).

In der doppelblinden Studie QUEST-2 untersuchten Manns et al. ebenfalls an therapienaiven Erwachsenen, die mit HCV-GT1 infiziert waren, die Sicherheit und Wirksamkeit von Simeprevir. Den 391 Probanden wurde entweder Simeprevir plus Ribavirin plus Interferon alfa-2a oder 2b verabreicht oder, wenn sie der Vergleichsgruppe angehörten, anstelle von Simeprevir ein entsprechendes Placebo. Die Therapie dauerte bei Gabe von Simeprevir entweder 24 oder 48 Wochen, in der Vergleichsgruppe regelhaft 48 Wochen. Wie bereits in der beschriebenen Studie QUEST-1, erfolgte die Gabe von Simeprevir immer nur maximal zwölf Wochen lang unter Fortführung der Duotherapie. Im Gegensatz zur oben beschrieben Studie QUEST-1 wurden in QUEST-2 jedoch unterschiedliche Arten von Interferon eingesetzt. Die Tripeltherapie zeigte sich erneut überlegen (81 Prozent vs. 50 Prozent in der Vergleichsgruppe galten zwölf Wochen nach Therapieende als geheilt). Die Ansprechraten waren erhöht, wenn Interferon alfa-2a und nicht 2b Bestandteil der Therapie war, unabhängig davon, ob auch Simeprevir gegeben wurde (88 und 62 Prozent vs. 78 und 42 Prozent bei randomisierter Zuordnung der Interferone). Nebenwirkungen traten in allen Gruppen in etwa vergleichbar oft auf (Manns et al., 2014).

Forns et al. untersuchten in der doppelblinden, klinischen Studie PROMISE, ob Simeprevir auch bei 393 vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit HCV-GT1 sicher und wirksam ist. Die Patienten hatten alle in der Vergangenheit eine Therapie mit Interferon ausgetestet und wiesen erneut Werte von mindestens 10.000 Einheiten an HCV-RNA auf. Das Therapieregime entsprach dem Regime, das auch in der bereits beschriebenen Studie QUEST-1 genutzt worden ist und umfasste eine Medikation aus Simeprevir plus Interferon und Ribavirin plus einer simeprevirfreien Phase

oder bestand lediglich aus einer Duotherapie plus Placebo. Erneut zeigte sich eine Überlegenheit der Tripeltherapie (79,2 Prozent vs. 36,1 Prozent der Probanden galten zwölf Wochen nach Therapieende als ausgeheilt). Besonders sticht hervor, dass bereits vier Wochen nach Therapiebeginn bei Einsatz von Simeprevir sehr häufig keine nennenswerten Mengen an HCV-RNA mehr nachweisbar waren (77,2 Prozent vs. 3,1 Prozent). Die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen war in beiden Gruppen in etwa gleich hoch (Forns et al., 2014).

In Kombination mit Sofosbuvir wurde Simeprevir im Rahmen der unverblindeten COSMOS-Studie von Lawitz et al. untersucht. Alle 168 Studienteilnehmer waren erwachsen, therapienaiv, mit HCV-GT1 infiziert und wiesen mindestens ein Level von 10.000 Einheiten an HCV-RNA bei Studienbeginn auf. Innerhalb der Studie wurden insgesamt vier Gruppen gebildet: Verabreicht wurde entweder Simeprevir plus Sofosbuvir oder Simeprevir plus Sofosbuvir plus Ribavirin, über einen Zeitraum von zwölf oder 24 Wochen. In keiner der Gruppen wurden Interferone angewendet. In sämtlichen Gruppen konnten sehr hohe Ansprechtraten erzielt werden. Nebenwirkungen traten vergleichsweise selten auf, insbesondere im Vergleich zu Therapieregimen, die auch Interferon enthalten (Lawitz et al., 2014).

In Bezug auf HCV-GT4 wurde Simeprevir in der RESTORE-Studie untersucht. Die 107 erwachsenen, therapienaiven und therapieerfahrenen Probanden nahmen innerhalb dieser einarmigen, unverblindeten Studie einmal täglich Simeprevir über zwölf Wochen zusätzlich zu einer Gabe von Ribavirin und Peginterferon ein. Es folgte eine Weiterbehandlung über einen Zeitraum von zwölf oder 36 Wochen ohne Berücksichtigung von Simeprevir. Es zeigte sich, dass zwölf Wochen nach Therapieende in insgesamt 65,4 Prozent eine Heilung erreicht werden konnte. Bei therapienaiven Probanden war der Anteil deutlich höher (82,9 Prozent) und bei Patienten, bei denen sich eine Vortherapie bereits als unwirksam herausgestellt hatte, besonders niedrig (40,0 Prozent) (Moreno et al., 2015). In der OSIRIS-Studie konnte für ein vergleichbares Patientenkollektiv deutlich bessere Ergebnisse erzielt werden. Das Studiendesign war ebenfalls einarmig und offen, doch die 63 Probanden erhielten einmal täglich Simeprevir plus Sofosbuvir über einen Zeitraum von acht bzw. zwölf Wochen. Von einer Heilung konnte zwölf Wochen nach Therapieende in allen Fällen berichtet werden, unabhängig von der Vorbehandlung, wenn zwölf Wochen lang eine Therapie erfolgte. Bei achtwöchiger Arzneimittelgabe war der Anteil geringer und lag bei nur 75 Prozent bei Probanden ohne Leberzirrhose (El Raziky et al., 2017).

Dieterich et al. untersuchten Simeprevir in der Anwendung an mit HIV-1 und HCV-GT1-infizierten Probanden. Die 106 erwachsenen Teilnehmer waren teilweise bereits therapieerfahren; der überwiegende Teil der Teilnehmer nahm antiretroviral wirksame Substanzen ein. Innerhalb der Studie wurde einmal täglich Simeprevir verabreicht, plus Peginterferon und Ribavirin über einen variablen Zeitraum, der mindestens 24 Wochen umfasste, und je nach Subgruppe, bis zu 48 Wo-

chen betrug. Von einer Heilung konnte zwischen 79,2 Prozent der Fälle (therapienaive Patienten) und 57,1 Prozent (Patienten, die bereits unzureichend auf eine andere Therapie angesprochen hatten) berichtet werden. Über alle Gruppen hinweg lag der Anteil der zwölf Wochen nach Therapieende geheilten Personen bei 73,6 Prozent (Dieterich et al., 2014).

Der G-BA attestierte Olysio® (in Kombination mit Ribavirin plus Peginterferon alfa) für therapienaive und therapieerfahrene, mit HCV-GT1 infizierte Patienten einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, bestehend aus Ribavirin plus Peginterferon alfa. Auch für Non-Responder, bei denen als Vergleichstherapie Ribavirin, Peginterferon alfa plus Boceprevir oder Telaprevir herangezogen wird, wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen, wenn der Proteasehemmstoff gegen Simeprevir ausgetauscht wird. Liegt hingegen der GT4 vor oder liegt eine Co-Infektion von HIV und HCV-GT1 bzw. 4 vor, sieht der G-BA nur einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Als Grund hierfür wird vor allem die verkürzte Therapiedauer genannt, in deren Folge die vornehmlich durch das Interferon ausgelösten Nebenwirkungen weniger häufig auftreten (G-BA, 2014f).

Olysio® wurde Mitte 2014 mit einem Apothekenverkaufspreis von 16.245,96 € (bzw. 13.207,67 € Herstellerabgabepreis) für 28 Hartkapseln in die Lauer-Taxe aufgenommen, abzüglich 924,54 € Herstellerrabatt sowie dem gültigen Apothekenrabatt. In Folge des AMNOG-Prozesses wurde bereits Mitte Januar 2015 ein Erstattungsbetrag in Höhe von 7.589,31 € vereinbart. Der Apothekenverkaufspreis lag daher bei nur noch 9.359,53 €. Das Präparat war bis zu seiner Marktrücknahme Anfang 2018 zu diesem Preis erhältlich. Die Verhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband hatten, bezogen auf den Herstellerabgabepreis, insgesamt zu einer Preisreduktion von fast 40 Prozent geführt (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

3.5.5 Harvoni®

Das Kombinationspräparat Harvoni® enthält neben 400mg Sofosbuvir zusätzlich 90mg Ledipasvir, ein NS5B-Polymerasehemmstoff, und ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C - Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren. Eine Filmtablette muss einmal täglich unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden und kann mit Ribavirin kombiniert werden. Laut Angabe des pharmazeutischen Unternehmers liegen nur begrenzte Daten in Bezug auf die Wirksamkeit bei Infektion mit dem GT2, 5 und 6 des HCV vor. Das Arzneimittel sollte somit hauptsächlich bei GT1 und als Mittel der Reserve bei Genotyp 3 und 4 eingesetzt werden. Ledipasvir ist nach dem wenige Monate zuvor zugelassenem Daclatasvir (Daklinza®) der zweite Arzneistoff seiner Wirkstoffklasse und verringert durch die Co-Formulierung mit Sofosbuvir die einzunehmende Tablettenzahl um eine Applikationseinheit (Gilead Sciences, 2017d).

An 865 therapienaiven Erwachsenen mit einer Infektion durch HCV-GT1 wurde Harvoni® innerhalb der unverblindeten Studie ION-1 getestet. Die Probanden erhielten entweder Sofosbuvir plus Ledipasvir oder Sofosbuvir plus Ledipasvir plus Ribavirin. Beide Kombinationen wurden entweder über einen Zeitraum von zwölf oder über einen Zeitraum von 24 Wochen verabreicht, sodass insgesamt vier Probandengruppen miteinander verglichen werden können. Jede Gruppe bestand aus mehr als 210 Teilnehmern. Die Ansprechraten auf die Therapie waren über alle Gruppen verteilt außerordentlich hoch. Innerhalb der letzten Behandlungswoche waren mit Ausnahme einer einzelnen Person sämtliche Probanden frei von HCV-RNA. Bereits zwei Wochen nach Therapiebeginn lag der Anteil, bei denen kein HCV mehr nachgewiesen werden konnte, in allen Gruppen bei über 80 Prozent. Auch zwölf Wochen nach Beendigung der Arzneimittelgabe lag der Anteil der Patienten, die geheilt werden konnten, zwischen 97 und 99 Prozent. Signifikante Unterschiede gab es weder in Bezug auf die Behandlungsdauer noch auf die zusätzliche Gabe von Ribavirin. Auch die Gruppe, die nur über einen Zeitraum von zwölf Wochen behandelt worden war und nur Sofosbuvir plus Ledipasvir erhalten hatte, erreichte diese Werte. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren hauptsächlich Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Übelkeit. Es zeigte sich, dass diese häufiger auftraten, wenn Ribavirin Bestandteil der Therapie war. Die Anzahl an schwerwiegenden Nebenwirkungen war hingegen eher niedrig und lag in keiner Patientengruppe im zweistelligen Prozentbereich. Die Studie zeigt, dass eine Behandlungsdauer von zwölf Wochen mit Harvoni® ohne Zusatz von Ribavirin ausreichend ist, um Infektionen mit HCV-GT1 ausreichend zu behandeln (Afdhal et al., 2014b).

Afdhal et al. untersuchten ebenfalls die Wirksamkeit von Harvoni® an 440 Erwachsenen, die mit HCV-GT1 infiziert und bereits therapieerfahren waren und bei denen eine Kombination aus Peginterferon alfa plus Ribavirin nicht ausgereicht hatte, um die Infektion dauerhaft zu kurieren.

Innerhalb der ebenfalls unverblindeten Studie ION-2 erhielten diese Probanden, von denen rund 20 Prozent eine Leberzirrhose aufwies, einmal täglich Harvoni® oder einmal täglich Harvoni® plus zweimal täglich Ribavirin. Behandelt wurde über einen Zeitraum von zwölf oder 24 Wochen. Jede Probandengruppe bestand aus etwa 110 Personen. HCV-RNA war nach Beendigung der Therapie bei nahezu keinem Probanden mehr nachweisbar; die Ansprechrate auf die Arzneimittelgabe lag bei 99 bis 100 Prozent unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Zwölf Wochen nach Therapieende lag der Anteil der Personen, die als geheilt galten, zwischen 94 und 99 Prozent. Rückfälle traten nur in den Gruppen auf, die über zwölf Wochen therapiert worden waren. Patienten, die eine Leberzirrhose vorwiesen, profierten von einer mehr als zwölf Wochen andauernden Therapie (Ansprechraten 86/82 Prozent bei zwölfwöchiger bzw. 95/100 Prozent bei 24-wöchiger Therapiedauer) und ein die Heilung fördernder Effekt der Gabe von Ribavirin konnte nicht ermittelt werden. In Bezug auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen konnte im Vergleich zur Studie ION-1 keine gro-

ße Abweichung festgestellt werden; die Beschwerden entsprechen in etwa den Ergebnissen sowohl hinsichtlich Qualität als auch Quantität (Afdhal et al., 2014a).

Weitere 647 Probanden wurden in der offen durchgeführten, klinischen Studie ION-3 behandelt. Die Teilnehmer waren mit HCV-GT1 infiziert, therapienaiv und wiesen bei Therapiebeginn keine Leberzirrhose auf. Jeweils ein Drittel der Probanden erhielt Harvoni® über einen Zeitraum von acht Wochen, von zwölf Wochen oder Harvoni® plus Ribavirin über einen Zeitraum von acht Wochen. Es konnte gezeigt werden, dass zwölf Wochen nach Beendigung der Therapie der Anteil der Probanden, die als geheilt gelten konnten, zwischen 93 und 95 Prozent lag und sich nicht signifikant davon unterschied, wie lange therapiert worden war. Die Anzahl an Rückfällen war leicht erhöht in den Studienarmen, in denen nur über den Zeitraum von acht Wochen therapiert worden war (5/4 Prozent vs. 1 Prozent). Nebenwirkungen traten am häufigsten in der Gruppe auf, die auch Ribavirin einnehmen musste. Müdigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit wurden auch in ION-3 am häufigsten als Nebenwirkungen genannt. Eine Therapiedauer von acht Wochen mit Harvoni® allein, ohne Zusatz von Ribavirin, scheint hinsichtlich des virologischen Ansprechens bereits ausreichend zu sein und sollte hinsichtlich der weniger zu erwartenden Nebenwirkungen nach Meinung der Autoren entsprechend bevorzugt werden (Kowdley et al., 2014).

Naggie et al. untersuchten in der Studie ION-4 Harvoni® hinsichtlich seiner Sicherheit und Wirksamkeit an 335 erwachsenen Patienten, die sowohl an HCV-GT1 oder GT4 und HIV-1 erkrankt waren. Mehr als die Hälfte der Probanden war hinsichtlich der Hepatitis C - Erkrankung bereits therapieerfahren. Alle Teilnehmer erhielten Harvoni® über einen Zeitraum von zwölf Wochen zusätzlich zu ihrer antiretroviralen Therapie. Zwölf Wochen nach Therapieende konnte bei 96 Prozent der Probanden die Hepatitis C - Erkrankung geheilt werden. Bei Probanden, die mit HCV-GT4 infiziert waren, lag der Anteil sogar bei 100 Prozent. Es handelte sich allerdings um lediglich acht Teilnehmer (Naggie et al., 2015).

Innerhalb einer weiteren offen durchgeführten, monozentrischen Studie wurde die Wirksamkeit der neuen Fixkombination auch an Erwachsenen getestet, die zusätzlich zu einer Infektion mit HCV-GT1 auch mit HIV-1 infiziert waren. Die 50 therapienaiven Probanden ohne Leberzirrhose nahmen antiretroviral wirksame Arzneimittel ein und wiesen eine Viruslast von weniger als 50 Kopien pro mL auf oder waren unbehandelt. Alle erhielten in der einarmigen Studie Harvoni® über einen Zeitraum von zwölf Wochen und bei 98 Prozent der Probanden konnte weitere zwölf Wochen nach Therapieende keine HCV-RNA mehr nachgewiesen werden. Da interferonhaltige Therapieregime bei Co-Infektionen mit HIV normalerweise zu unterdurchschnittlich guten Ergebnissen führen, zeigt die Studie, dass diese Patientengruppe besonders von neuen Arzneimitteln profitieren könnte (Osinusi et al., 2015).

Auch an Patienten, deren Leber bereits Funktionsbeeinträchtigungen zeigt, wurde die Kombination aus Sofosbuvir und Ledipasvir getestet. Innerhalb der offenen Studie SOLAR-1 erhielten 337 entsprechende, erwachsene Probanden Harvoni® plus Ribavirin über einen Zeitraum von zwölf oder 24 Wochen. Auch Personen, die sich bereits einer Lebertransplantation hatten unterziehen müssen, wurden in die Studie eingeschlossen. Nahezu alle Teilnehmer waren mit HCV-GT1 infiziert; ein Prozent hingegen litt an einer durch HCV-GT4 hervorgerufenen Infektion. Grundsätzlich war die Kombination auch innerhalb dieser Patientengruppe gut wirksam. Es zeigte sich allerdings eine Korrelation zwischen dem Wirkungsgrad der Arzneimitteltherapie und der Leberfunktion bei Therapiebeginn. Innerhalb der Gruppe, in der auch die Patienten mit einer zuvor durchgeführten Lebertransplantation eingeschlossen waren, lag beispielsweise der Anteil der ausgeheilten Infektionen bei nahezu 100 Prozent, sofern keine oder eine kompensierte Leberzirrhose vorlag. Die Heilungsrate sank hingegen auf nur noch 60 - 75 Prozent ab, wenn schwere Leberschäden vorlagen. Die Studie zeigt allerdings insgesamt, dass eine Therapie mit Harvoni® auch für Personen geeignet ist, die zuvor auf Grund bestehender Kontraindikationen nahezu keine Therapieoptionen hatten (Charlton et al., 2015).

Erwachsene Patienten, die an einer Infektion mit HCV-GT4 litten, können ebenfalls mit Harvoni® behandelt werden, wie Kohli et al. zeigen konnten. Sie verabreichten innerhalb der offenen, monozentrischen Studie 21 Erwachsenen ohne dekompensierter Leberzirrhose die Kombination aus Sofosbuvir und Ledipasvir über einen Zeitraum von zwölf Wochen. 95 Prozent der Studienteilnehmer wies zwölf Wochen nach Ende der Therapie keine HCV-RNA mehr auf (Kohli et al., 2015).

Gane et al. verabreichten Harvoni® innerhalb einer offenen Studie 126 Erwachsenen, bei denen eine Infektion mit HCV-GT3 oder GT5 nachgewiesen worden war. Die Probanden erhielten entweder Harvoni® oder Harvoni® plus Ribavirin über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Therapienaive Patienten mit GT3 konnten durch das zusätzlich einzunehmende Ribavirin deutlich profitieren, denn zwölf Wochen nach Therapieende lag der Anteil derer, die als geheilt galten, bei 64 Prozent ohne bzw. 100 Prozent mit zusätzlicher Gabe dieses Arzneistoffs. Bei den therapieerfahrenen Personen lag dieser Anteil bei 82 Prozent. Lag der GT6 vor, so konnte in 96 Prozent der Fälle eine Heilung erzielt werden. Allerdings waren alle einzelnen Subgruppen mit Probandenzahlen von rund 25 Personen vergleichsweise klein (Gane et al., 2015).

Der G-BA sieht in der Anwendung von Harvoni® einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Therapie von Infektionen mit dem GT1 für Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, die aus Ribavirin, Peginterferon alfa plus ggf. Boceprevir oder Telaprevir besteht. Liegt hingegen der GT3 vor, sieht der G-BA den Zusatznutzen gegenüber einer Therapie aus Ribavirin und

Peginterferon alfa als nicht belegt an und bei GT4 einen geringen Zusatznutzen. Liegt eine Coinfektion mit HIV-1 vor, so beurteilt der G-BA den Zusatznutzen bei einer Therapie des GT1 als nicht quantifizierbar, ebenso bei GT1 und einer dekompensierten Leberzirrhose (G-BA, 2015d).

Harvoni® wurde Ende 2014 mit einem Apothekenverkaufspreis von 22.260,88 € (bzw. 18.115,00 € Herstellerabgabepreis) für 28 Filmtabletten in die Lauer-Taxe aufgenommen, abzüglich 1.268,05 € Herstellerrabatt sowie dem gültigen Apothekenrabatt. In Folge des AMNOG-Prozesses wurde Ende 2015 ein Erstattungsbetrag in Höhe von 16.291,67 € vereinbart und der Herstellerrabatt auf 1.140,42 € abgesenkt. Der Apothekenverkaufspreis lag daher bei nur noch 20.026,02 €. Mitte 2017 erfolgte eine Reduktion des Erstattungsbetrages auf 15.333,34 € und der Herstellerrabatt wurde gleichzeitig gestrichen. Nach einer Änderung des Herstellerabgabepreises ohne Änderung des Erstattungsbetrages beträgt der Apothekenverkaufspreis für das Arzneimittel seit Mitte 2017 17.478,72 € (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

3.5.6 Daklinza®

Daklinza® wird vom pharmazeutischem Unternehmer Bristol-Myers Squibb in Deutschland seit August 2014 vertrieben. Die Filmtabletten enthalten den Wirkstoff Daclatasvir und sind in einer Dosierung von 30mg und 60mg erhältlich. Das Arzneimittel ist zugelassen zur Behandlung chronischer Hepatitis C - Erkrankungen in Kombination mit weiteren antiviralen Substanzen; zur Monotherapie ist das Mittel ungeeignet. Daclatasvir kann bei Infektionen mit HCV-GT1, GT3 und GT4 angewendet werden. Abhängig vom Leberzustand des Anwenders sowie des Genotypen des verursachenden Virus sollte eine Behandlung mit Daklinza® über einen Zeitraum von zwölf oder 24 Wochen in Kombination mit Sofosbuvir oder Sofosbuvir plus Ribavirin erfolgen. Außerdem kann Daclatasvir auch mit Peginterferon alfa plus Ribavirin bei Infektionen mit dem HCV-GT4 gegeben werden, jedoch eher nachrangig. Standardmäßig muss Daklinza® einmal täglich in einer Dosis von 60mg unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (Bristol-Myers Squibb, 2017; Lauer-Taxe, Stand: November 2017).

Sicherheit und Wirksamkeit der neuen Substanz wurden in der unverblindeten Studie AI444040 an 211 therapienaiven und bereits vortherapierten, erwachsenen Probanden untersucht. 126 der Probanden litten an einer Infektion mit HCV-GT1, waren therapienaiv und stellten die größte Subgruppe innerhalb der Studie. Die übrigen Probanden waren teilweise bereits vortherapiert und wiesen andere Genotypen des Erregers auf (GT2 oder GT3). Alle Probanden erhielten 60mg Daclatasvir einmal täglich plus Sofosbuvir, ebenfalls einmal täglich. Einige Personen mussten zudem körpergewichtsabhängig auch Ribavirin einnehmen. Innerhalb der mehrarmigen Studie gab es keine Kontrollgruppe, die sich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie unterzog, oder einen Placeboarm. Die Therapiedauer lag je nach Gruppe zwischen zwölf oder 24 Wochen. Zwölf Wo-

chen nach Ende der Therapie lag der Anteil der Probanden, bei denen keine HCV-RNA mehr nachweisbar war, bei den therapienaiven Probanden, die den GT2 oder GT3 aufwiesen, bei durchschnittlich 89 Prozent und bei GT1 bei 100 Prozent. Auch bei einer nur zwölfwöchigen Therapiedauer wurden sehr gute Ergebnisse erzielt. Therapieerfahrene Nutzer erreichten hingegen einen Wert von 95 Prozent (Infektion mit HCV-GT1). Die einzelnen Subgruppen waren allerdings mit teilweise nur 20 Probanden relativ klein und erschweren daher die Bewertung der neuen Substanz. Zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen kam es insgesamt nicht sehr häufig und die beobachteten Fälle waren nur sehr selten schwerwiegend. Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Übelkeit wurden besonders oft genannt (Sulkowski et al., 2014a).

In der doppelblinden, placebokontrollierten Studie AI444010 wurden 395 therapienaive Probanden, die mit dem HCV-GT1 oder GT4 infiziert waren, mit Daclatasvir, Peginterferon alfa sowie Ribavirin behandelt. Das Peginterferon plus Ribavirin erhielten alle Probanden, jedoch erfolgte eine zusätzliche Gabe von 20mg bzw. 60mg Daclatasvir in zwei Armen der Studie und die Placebogabe im Kontrollarm. Die Therapiedauer war abhängig von Zwischenergebnissen hinsichtlich des Ansprechens auf die Arzneimitteltherapie und lag zwischen 24 und 48 Wochen. Der Kontrollarm beinhaltete zahlenmäßig die Hälfte an Probanden in den beiden anderen Studienarmen. Nur 30 Probanden insgesamt litten an einer Infektion mit HCV-GT4. Zwölf Wochen nach Ende der Therapie lag der Anteil der Probanden, die als geheilt galten, signifikant höher, wenn auch Daclatasvir eingesetzt worden war, unabhängig vom Genotyp des Erregers. HCV-GT1 konnte in 64,6 Prozent (20mg Daclatasvir), 60,3 Prozent (60mg Daclatasvir) erfolgreich eradiziert werden (vs. 36,1 Prozent in der Vergleichsgruppe). Für HCV-GT4 liegen die entsprechenden Ergebnisse bei 75,0 Prozent (20mg Daclatasvir) bzw. 100,0 Prozent (60mg Daclatasvir) vs. 50,0 Prozent in der Vergleichsgruppe. Die Überlegenheit der Tripeltherapie gegenüber der Duotherapie konnte somit für beide Genotypen gezeigt werden. Außerdem scheint insbesondere bei HCV-GT4 die Dosis von 60mg Substanz besser wirksam zu sein. Das Patientenkollektiv für den GT4 war jedoch relativ klein und eine exakte Beurteilung ist daher in diesem Falle schwierig. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren über alle drei Studienarme in etwa gleich verteilt und sind daher vermutlich eher auf die Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin zurückzuführen als auf die Testsubstanz. Während für die Gruppe der Patienten mit dem HCV-GT4 die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie eingehalten wurde, weichen die Autoren für den GT1 vom festgelegten Schema ab, das an dieser Stelle den Vergleich gegen eine Tripeltherapie mit Telaprevir oder Boceprevir fordert (G-BA, 2015a; Hézode et al., 2015b).

In ALLY-2, einer unverblindeten Studie ohne Kontrollarm, nahmen 151 therapienaive und 52 therapieerfahrene Probanden teil, die neben einer Infektion mit HCV auch an einer Infektion mit HIV-1 litten, deren Viruslast jedoch unter 50 Kopien pro mL lag. Als Genotyp wurde in mehr als 80 Prozent aller Studienteilnehmer GT1, nachrangig GT2 und GT3 sowie in fünf Fällen GT4 ermittelt.

Auch einige Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose wurden für die Studie zugelassen. Das Therapieregime für die Hepatitiserkrankung bestand aus 60mg Daclatasvir plus 400mg Sofosbuvir einmal täglich zusätzlich zur antiretroviralen Therapie, die fortgeführt wurde. In Abhängigkeit der konkret genutzten antiretroviralen Mittel, wurde die Dosis Daclatasvir auf 30mg bzw. 90mg angepasst. Zwei Drittel der therapienaiven Probanden erhielten die zusätzliche Arzneimittelgabe über einen Zeitraum von zwölf Wochen, die übrigen Probanden für lediglich acht Wochen. Galten die Studienteilnehmer als bereits vorbehandelt, so wurde immer für zwölf Wochen therapiert. Zwölf Wochen nach Therapieende lag der Anteil der Patienten, die als geheilt galten, nur in Bezug auf Infektionen mit HCV-GT1 bei 96,4 Prozent (zwölfwöchige Therapie) bzw. 75,6 Prozent (achtwöchige Therapie) bei den therapienaiven Patienten und bei 97,7 Prozent bei den therapieerfahrenen Teilnehmern. Für die anderen Genotypen wurde Werte von 100,0 Prozent bei zwölfwöchiger und 77,7 Prozent bei achtwöchiger Therapiedauer erreicht. Die Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie wurde nur in zwei Einzelfällen beeinträchtigt. Die Studie zeigt, dass eine gleichzeitig durchgeführte, antiretrovirale Therapie und die Gabe von Sofosbuvir plus Daclatasvir sich hinsichtlich ihrer Wirksamkeit, aber auch ihrer Sicherheit sich nicht gegenseitig negativ beeinflussen. Die Therapiekombination war im Allgemeinen sehr gut verträglich (Wyles et al., 2015).

In der unverblindeten Studie ALLY-3 nahmen 101 therapienaive und 51 bereits therapieerprobte Probanden teil, die mit dem HCV-GT3 infiziert waren. Auch Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose durften sich an der Studie beteiligen. Alle Patienten erhielten 60mg Daclatasvir plus 400mg Sofosbuvir über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Zwölf Wochen nach Ende der Therapie konnte keine HCV-RNA bei 90 Prozent der therapienaiven und 86 Prozent der therapieerfahrenen Probanden mehr nachgewiesen werden. Eine Leberzirrhose des Anwenders führte zu deutlich schlechteren Ergebnissen, unabhängig von einer Vortherapie (63 Prozent vs. 96 Prozent). Nebenwirkungen wurden zwar berichtet, doch es handelte sich meist um Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit oder Übelkeit, die nicht entsprechend schwerwiegend waren. Insbesondere für Patienten ohne Zirrhose ergibt sich durch dieses Therapieschema eine weitere Behandlungsmöglichkeit bei Infektion mit HCV-GT3. Ein Abgleich gegen Placebo oder ein alternatives Therapieregime erfolgte nicht (Nelson et al., 2015).

Therapienaive Anwender ohne Zirrhose, die mit dem HCV-GT1 können laut G-BA von einer Behandlung mit Daclatasvir plus Sofosbuvir gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, bestehend aus Peginterferon alfa und Ribavirin, ggf. plus Telaprevir oder Boceprevir, profitieren. Allerdings wird der neuen Substanz nur ein geringer Zusatznutzen bescheinigt. Bemängelt wurde, dass die neue Kombination nicht im direkten Vergleich gegen die bereits bestehenden Therapiemöglichkeiten getestet worden ist. Bei Infektionen mit HCV-GT4 hingegen sieht der G-BA einen beträchtlichen Nutzen einer Tripeltherapie aus Daclatasvir, Peginterferon alfa und Ribavirin ge-

genüber einer Duotherapie für therapienaive Anwender. Laut G-BA ergibt sich für keine andere Anwendergruppe ein Zusatznutzen (G-BA, 2015a).

Daklinza® wurde Mitte 2015 zunächst nur in den Stärken 30mg und 60mg mit einem Apothekenverkaufspreis von 13.325,25 € (bzw. 10.824,78 € Herstellerabgabepreis) für 28 Filmtabletten in die Lauer-Taxe aufgenommen, abzüglich 757,73 € Herstellerrabatt sowie dem gültigen Apothekenrabatt. In Folge des AMNOG-Prozesses wurde Ende 2016 ein Erstattungsbetrag in Höhe von 7.266,67 € vereinbart und der Herstellerrabatt gestrichen. Der Apothekenverkaufspreis lag daher bei nur noch 8.964,08 €. Für kurze Zeit vertrieb der pharmazeutische Unternehmer das Arzneimittel auch in einer Stärke von 90mg, nahm diese jedoch bereits nach kurzer Zeit wieder vom Markt. Die Reduktion der Therapiekosten durch einen Erstattungsbetrag fällt mit fast 30 Prozent tendenziell hoch aus (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

3.5.7 Exviera®

Das Fertigarzneimittel Exviera® enthält 250mg Dasabuvir, ein nicht-nucleosidischen Polymerasehemmstoff, und ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis - C, die durch HCV-GT1 ausgelöst wird. Liegt ein anderer Genotyp vor, so ist der Wirkstoff zur Eradikation des Virus ungeeignet. Exviera® muss mit anderen Arzneimitteln kombiniert und insgesamt zweimal täglich zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Dauer der Anwendung beträgt standardmäßig zwölf Wochen und kann auf acht Wochen verkürzt werden, falls der Genotyp 1b, jedoch keine Leberzirrhose vorliegt, und sollte auf 24 Wochen ausgedehnt werden, falls Genotyp 1a zusammen mit einer kompensierten Zirrhose vorliegt. Die gleichzeitige Anwendung des ebenfalls von Abbie vertrieben Arzneimittels Viekirax®, welches Paritaprevir, Ritonavir und Ombitasvir enthält, wird empfohlen. Exviera® war in Deutschland seit Anfang 2015 erhältlich, wurde jedoch vom pharmazeutischen Hersteller Abbvie bereits Mitte 2017 wieder vom Markt genommen (Abbvie, 2017a; Lauer-Taxe, Stand: November 2017).

In der doppelblinden Studie SAPPHIRE-I wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Dasabuvir, das erwachsenen Probanden zweimal täglich über einen Zeitraum von zwölf Wochen in einer Dosis von 250mg verabreicht worden war, in Kombination mit einmal täglich 150mg Paritaprevir, 100mg Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker, 25mg Ombitasvir sowie einer anhand des Körpergewichts errechneten, adäquaten Menge Ribavirin getestet. Rund drei Viertel der 631 Studienteilnehmer erhielten genau die beschriebene Therapie, während die übrigen Probanden lediglich ein Placebo einnahmen. Sämtliche Teilnehmer waren therapienaiv, hatten keine Leberzirrhose und waren mit HCV-GT1a oder HCV-GT1b infiziert. Die Probanden, die zunächst nur ein Placebo eingenommen hatten, erhielten nach Abschluss der Placebophase das Verum unverblindet. Zwölf Wochen nach Beendigung der Arzneimitteleinnahme lag der Anteil der Patienten, die als geheilt

gelten konnte, bei 96,2 Prozent. Die Autoren der Studie vergleichen ihre experimentell ermittelten Werte gegenüber einer Vergleichstherapie mit Peginterferon alfa, Ribavirin plus Telaprevir, die schlechtere Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit produzieren. Im Rahmen der Studie wurde jedoch nicht direkt gegen ein telaprevirhaltiges Regime getestet, sondern lediglich ein Vergleich zu anderen, klinischen Studien gezogen. Als häufigste Nebenwirkungen des neuen Therapieregimes werden Müdigkeit (34,7 Prozent), Kopfschmerzen (33,0 Prozent) und Juckreiz (23,7 Prozent) genannt. Insbesondere Müdigkeit und Kopfschmerzen waren jedoch auch in der Placebogruppe häufig präsent (28,5 Prozent bzw. 26,6 Prozent). Schwere Nebenwirkungen traten hingegen nur marginal auf (Feld et al., 2014).

Zeuzem et al. hingegen untersuchten die gleiche Art der Medikation in der doppelblinden Studie SAPPHIRE-II an 394 mit Peginterferon alfa und Ribavirin vorbehandelten Erwachsenen. Die Patienten wiesen keine Leberzirrhose auf, waren mit dem HCV-GT1a oder HCV-GT1b infiziert und hatten zuvor gar nicht oder unzureichend auf die interferonhaltige Therapievariante reagiert oder die Remission war nicht von Dauer. Das Studiendesign von SAPPHIRE-II entspricht dem von SAPPHIRE-I. Bei 96,3 Prozent der Probanden konnte zwölf Wochen nach Ende der Therapie von einem Therapieerfolg gesprochen werden. Schwere Nebenwirkungen traten auch bei dieser Patientengruppe nur sehr selten auf. Die Studie zeigt, dass die Kombination aus Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir und Dasabuvir für bereits vorbehandelte Patienten ebenso geeignet ist wie für noch therapienaive Personen (Feld et al., 2014; Zeuzem et al., 2014b).

In der offenen Studie PEARL-II hingegen erhielten therapieerfahrene Patienten, die mit HCV-GT1b infiziert waren und keine Leberzirrhose hatten, eine Kombination aus einmal täglich 150mg Paritaprevir, 100mg Ritonavir, 25mg Ombitasvir und zweimal täglich 250mg Dasabuvir entweder ohne (95 Probanden) oder auch mit (91 Probanden) Zusatz von Ribavirin über einen Zeitraum von insgesamt zwölf Wochen. Weitere zwölf Wochen nach Therapieende waren 100 Prozent der Probanden, die kein Ribavirin eingenommen hatten, ausgeheilt, während nur 96,6 Prozent in der Gruppe, die auch Ribavirin einnehmen musste, keine nachweisbaren Level an HCV-RNA mehr aufwies. Darüber hinaus traten nahezu sämtliche Nebenwirkungen signifikant häufiger auf, wenn Ribavirin Teil der Pharmakotherapie war. Die Studie zeigt somit, dass die Kombination aus Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir und Dasabuvir auch ohne Ribavirin ausreichend wirksam und zudem besser verträglich ist (Andreone et al., 2014).

Ferenci et al. untersuchten in den Studien PEARL-III und PEARL-IV die Wirksamkeit und Sicherheit von Dasabuvir in Kombination mit 150mg Paritaprevir, 100mg Ritonavir und 25mg Ombitasvir mit bzw. ohne Ribavirin an nicht vorbehandelten Erwachsenen ohne Leberzirrhose, die an einer Infektion mit HCV-GT1a (PEARL-IV) bzw. HCV-GT1b (PEARL-III) litten. Alle Teilnehmer wurden für einen Zeitraum von zwölf Wochen therapiert und in beiden Studien erhielt je-

weils ein Teil der Probanden auch Ribavirin zusätzlich zu den neuen Arzneistoffen. Zwölf Wochen nach Therapieende wurde bei 99,5 Prozent (mit Ribavirin) bzw. 99,0 Prozent (ohne Ribavirin) der Probanden mit HCV-GT1b und 97,0 Prozent (mit Ribavirin) bzw. 90,2 Prozent (ohne Ribavirin) der Probanden mit HCV-GT1a keine HCV-RNA mehr nachgewiesen. Ein Versagen der Therapie war bei HCV-GT1a signifikant häufiger zu beobachten, wenn kein Ribavirin zusätzlich verabreicht worden war (7,8 Prozent vs. 2,0 Prozent). Innerhalb der Studie PEARL-IV wurden 409 Patienten therapiert und die Hälfte der Probanden erhielt auch Ribavirin, während sich an PEARL-III nur 305 Personen beteiligten und 100 Personen Ribavirin erhielten. Die beiden Studien zeigen, dass Ribavirin in Abhängigkeit des genauen Virustyp durchaus einen Stellenwert bei der Therapie haben kann und dass die neue Kombination generell wirkungsvoller bei HCV-GT1b ist als bei HCV-GT1a (Ferenci et al., 2014).

In der unverblindeten Studie TURQUOISE-I wurden 63 erwachsene Patienten behandelt, die nicht nur mit HCV-GT1, sondern auch mit HIV-1 infiziert waren, jedoch seit mindestens acht Wochen eine Viruslast von weniger als 40 Kopien pro mL aufwiesen und mit Atazanavir oder Raltegravir plus Sockeltherapie behandelt wurden. Einige der Probanden litten zudem an einer kompensierten Leberzirrhose; der Großteil der Probanden wies den HCV-GT1a auf und einige waren hinsichtlich der Hepatitis C - Erkrankung vorbehandelt mit Peginterferon. Alle Probanden erhielten die Kombination aus Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin über einen Zeitraum von zwölf oder 24 Wochen. Die Gruppe, die deutlich kürzer therapiert worden war, zeigte zwölf Wochen nach Therapieende eine Ansprechrate von 94 Prozent auf die neue Therapie (vs. 91 Prozent in der Gruppe, die 24 Wochen therapiert worden war). Keiner der Probanden wies während der Therapie mit den neuen Arzneimitteln eine Viruslast von mehr als 200 Kopien an HIV-1-RNA auf, sodass die Sicherheit der antiretroviralen Therapie durch die Co-Medikation als nicht gefährdend eingestuft werden kann (Sulkowski et al., 2015).

380 zum Teil mit Interferon vorbehandelte und zum Teil therapienaive Probanden, die mit HCV-GT1 infiziert waren, jedoch auch an einer kompensierten Leberzirrhose litten, wurden innerhalb der unverblindeten Studie TURQUOISE-II mit einer Kombination aus Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin behandelt. Die Therapiedauer betrug für 208 Personen zwölf und für 172 Probanden 24 Wochen. Rund zwei Drittel waren mit HCV-GT1a, ein Drittel mit HCV-GT1b infiziert. Zwölf Wochen nach Ende der Therapie lag der Anteil der Probanden, bei denen die Menge an HCV-RNA nicht mehr nachweisbar war, bei 91,8 Prozent bzw. bei 95,9 Prozent und zeigt einen Vorteil der längeren Behandlungsdauer, der jedoch statistisch nicht signifikant ist. Patienten, die bereits nicht auf eine interferonhaltige Therapie angesprochen hatten und zudem mit dem HCV-GT1a infiziert waren, profierten jedoch signifikant von einer längeren Therapiedauer (80,0 Prozent vs. 92,9 Prozent). Bei Infektion mit HCV-GT1b lag hingegen unabhängig von der Dauer

der Therapie der Anteil bei 100 Prozent. Nebenwirkungen, insbesondere schwere Nebenwirkungen, traten hingegen in etwa vergleichbar häufig auf (Poordad et al., 2014).

Eine auf acht Wochen verkürzte Therapiedauer mit Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir und Dasabuvir (ohne Ribavirin) wurde von Welzel et al. innerhalb der einarmigen, offenen Studie GARNET an 166 mit HCV-GT1b infizierten Erwachsenen untersucht, die therapienaiv waren und keine Leberzirrhose hatten. Zwölf Wochen nach Ende der Therapie konnte bei 98 Prozent der Probanden kein Virusmaterial mehr nachgewiesen werden. Die Studie zeigt, dass bei dieser Patientengruppe eine verkürzte Therapie durchaus ausreichend wirksam ist und stellt eine Alternative für Personen dar, für die aus unterschiedlichen Gründen eine zwölfwöchige Therapie nicht möglich ist (Welzel et al., 2017).

Dore et al. verabreichten in zwei unverblindeten Studien 311 therapienaiven (MALACHITE-I) und 148 therapieerfahrenen (MALACHITE-II) Patienten ohne Leberzirrhose, die mit HCV-GT1 infiziert waren, eine Kombination aus Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir mit bzw. ohne Ribavirin (sofern diese therapienaiv und mit HCV-GT1b infiziert waren) oder eine Vergleichstherapie, bestehend aus Telaprevir, Peginterferon alfa plus Ribavirin über einen Zeitraum von zwölf Wochen plus zwölf bis 36 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin im Anschluss. Eine Subgruppenanalyse, die berücksichtigt, ob eine Infektion mit HCV-GT1a oder -1b vorlag, wurde durchgeführt. Es zeigte sich, dass zwölf Wochen nach Therapieende bei den therapienaiven Probanden mit HCV-GT1a in 97 Prozent der Fälle von einer Heilung gesprochen werden konnte (vs. 82 Prozent in der Vergleichsgruppe) und belegt eine Nicht-Unterlegenheit. Bei Infektionen mit HCV-GT1b wurden Werte von 98 Prozent ohne zusätzliche Einnahme von Ribavirin und 99 Prozent mit Ribavirin (vs. 78 Prozent) erreicht und somit konnte eine signifikante Überlegenheit der neuen Arzneimittel gezeigt werden. Für die bereits therapieerfahrenen Patienten konnte eine Heilungsrate von 99 Prozent (vs. 66 Prozent in der Vergleichsgruppe) erzielt werden und ebenfalls ein besseres Ansprechen demonstriert werden. Für beide Studien gilt, dass in keiner einzigen Subgruppe die neue Therapievariante hinsichtlich des virologischen Ansprechens unterlegen war. Schwere Nebenwirkungen traten darüber hinaus seltener auf – unter der neuen Therapie nur in Einzelfällen, mit der konventionellen Variante im niedrigen, zweistelligen Prozentbereich (Dore et al., 2016).

Der G-BA sieht in der Anwendung von Exviera® gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Peginterferon, Ribavirin und ggf. Telaprevir/Boceprevir für therapienaive Patienten ohne Zirrhose einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Patienten mit kompensierter Leberzirrhose hingegen sieht der G-BA nur einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Bemängelt wurde hauptsächlich, dass in den Studien kaum direkte Vergleiche zwischen der neuen Therapievariante und bereits bewährten Therapiemodellen gezogen worden sind. Für therapieerfahre Patienten ohne Zirrhose hingegen sieht der G-BA erneut einen Hinweis für einen beträchtlichen

Zusatznutzen. Für therapieerfahrene Patienten mit Leberzirrhose liege zudem ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor. Patienten, die zusätzlich zur Hepatitis C - Erkrankung auch mit HIV-1 coinfiziert sind, sieht der G-BA ebenfalls einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (G-BA, 2015b).

Exviera® wurde Anfang 2015 mit einem Apothekenverkaufspreis von 1.655,00 € (bzw. 1.303,49 € Herstellerabgabepreis) für 56 Filmtabletten in die Lauer-Taxe aufgenommen, abzüglich 91,24 € Herstellerrabatt sowie dem gültigen Apothekenrabatt. In Folge des AMNOG-Prozesses wurde Anfang 2016 ein Erstattungsbetrag in Höhe von 1.238,33 € vereinbart und der Herstellerrabatt auf 86,68 € abgesenkt. Der Apothekenverkaufspreis lag daher bei nur noch 1.575,13 €. Anfang 2017 erfolgte eine geringfügige Reduktion des Herstellerabgabepreises ohne Änderung des Erstattungsbetrages. Mitte 2017 nahm der Hersteller das Arzneimittel vom deutschen Markt (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

3.5.8 Viekirax®

Viekirax® enthält die drei Arzneistoffe Paritaprevir, Ritonavir (als pharmakokinetischen Verstärker) und Ombitasvir. Das Arzneimittel wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln (Ribavirin und Exviera®) eingesetzt zur Behandlung der chronischen Hepatitis C - Erkrankung bei Erwachsenen. Es wurde Anfang 2015 in Deutschland in den Vertrieb gebracht und Mitte 2017 seitens des pharmazeutischen Herstellers Abbvie wieder vom Markt genommen. Es ist wirksam gegen HCV-GT1a, HCV-GT1b sowie HCV-GT4. Abhängig vom Genotyp des Erregers sowie des Status der Leber, kann die Therapiedauer zwischen acht und 24 Wochen betragen. Einmal täglich müssen zwei Filmtabletten zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden (Abbvie, 2017d; Lauer-Taxe, Stand: November 2017).

Die Kombination aus 150mg Paritaprevir, 100mg Ritonavir und 25mg Ombitasvir wurde innerhalb der unverblindeten Studie PEARL-I 86 therapienaiven und 49 therapieerfahrenen Erwachsenen ohne Leberzirrhose ohne zusätzliche Gabe von Dasabuvir über einen Zeitraum von zwölf Wochen verabreicht, die mit HCV-GT4 infiziert waren. Die Hälfte der therapienaiven sowie sämtliche therapieerfahrenen Probanden erhielt zudem Ribavirin in Abhängigkeit des Körpergewichts. Zwölf Wochen nach Ende der Therapie galten 100 Prozent der therapienaiven Probanden als geheilt, wenn diese auch Ribavirin eingenommen hatten, sowie 90,9 Prozent, wenn Ribavirin nicht Bestandteil der Pharmakotherapie war. Das Ergebnis ist nicht signifikant, zeigt jedoch eine Tendenz, dass Ribavirin einen positiven Effekt auf die Therapie mit Viekirax® hat. Bei den bereits vorbehandelten Personen lag der Anteil ebenfalls bei 100 Prozent. Die Therapie war zudem gut verträglich – lediglich eine einzelne Person berichtete über schwere Nebenwirkungen. Häufig kam es jedoch zu Kopfschmerzen oder Schwächegefühl. Viekirax® scheint auch bei Infektionen mit HCV-GT4 gut

wirksam zu sein und benötigt Dasabuvir als zusätzliche Substanz nicht zwingend (Hézode et al., 2015a).

Da Viekirax® hauptsächlich mit Dasabuvir kombiniert wird, sind weitere Studien, in denen die Dreifachkombination hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit geprüft worden ist, bereits in Abschnitt 3.5.7 dieser Arbeit erörtert worden.

Der G-BA bescheinigt Viekirax® plus Dasabuvir und ggf. plus Ribavirin gegenüber einer Therapie bestehend aus Peginterferon alfa, Ribavirin und ggf. Telaprevir oder Boceprevir für Patienten, die mit HCV-GT1 infiziert sind, einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen, wenn diese therapienaiv oder therapieerfahren sind und keine Leberzirrhose vorweisen und Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, wenn diese an einer kompensierten Leberzirrhose leiden. Auch bei einer Co-Infektion mit HIV-1 wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen attestiert. Liegt hingegen eine Infektion mit HCV-GT4 vor, so beurteilt der G-BA den Zusatznutzen unabhängig von einer Vorbehandlung bei Abwesenheit einer Zirrhose als gering (G-BA, 2015e).

Viekirax® wurde Anfang 2015 mit einem Apothekenverkaufspreis von 16.995,00 € (bzw. 13.818,78 € Herstellerabgabepreis) für 56 Filmtabletten in die Lauer-Taxe aufgenommen, abzüglich 967,31 € Herstellerrabatt sowie dem gültigen Apothekenrabatt. In Folge des AMNOG-Prozesses wurde Anfang 2016 ein Erstattungsbetrag in Höhe von 13.128,08 € vereinbart und der Herstellerrabatt auf 918,97 € abgesenkt. Der Apothekenverkaufspreis lag daher bei nur noch 16.148,41 €. Anfang 2017 erfolgte eine geringfügige Reduktion des Herstellerabgabepreises ohne Änderung des Erstattungsbetrages. Mitte 2017 nahm der Hersteller das Arzneimittel vom deutschen Markt (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

3.5.9 Epclusa®

Das Kombinationspräparat Epclusa® enthält die Wirkstoffe Sofosbuvir (400mg) und Velpatasvir (100mg) und ist zugelassen zur Behandlung chronischer Hepatitis C - Erkrankungen bei Erwachsenen. Eine Filmtablette muss einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Das Arzneimittel kann pangenotypisch angewendet und sollte mit Ribavirin kombiniert werden, wenn eine dekompensierte Leberzirrhose vorliegt. Die Behandlungsdauer mit dem Präparat beträgt unabhängig vom Leberstatus sowie Genotyp des Erregers zwölf Wochen. Epclusa® wird von Gilead Sciences vertrieben und ist in Deutschland seit Mitte 2016 erhältlich. Es stellt das erste Mittel seiner Wirkstoffklasse dar, das nicht mit weiteren Arzneimitteln kombiniert werden muss und gegen Erkrankungen mit HCV unabhängig vom Genotypen zugelassen ist (Gilead Sciences, 2017b; Lauer-Taxe, Stand: November 2017).

Kombinationen aus Sofosbuvir und Velpatasvir wurden zunächst nicht in der Dosierung 400mg/100mg, sondern deutlich niedriger dosiert Probanden verabreicht, die an einer chronischen Hepatitis C - Erkrankung litten. In den beiden unverblindeten, klinischen Studien GS-US-342-0102 und GS-US-342-0109 erhielten die therapienaiven bzw. therapieerfahrenen Studienteilnehmer die in Epclusa® enthaltene Arzneistoffkombination in einer Dosierung von 400mg/25mg bzw. 400mg/100mg, teilweise plus Ribavirin. Auch eine kurze Therapiedauer von lediglich acht Wochen wurde ausgetestet. Die Therapievariante, die die Gabe von 100mg Velpatasvir beinhaltete, zeigte sich der verringerten Dosis gegenüber deutlich überlegen. Insbesondere bei therapieerfahrenen Patienten mit kompensierter Leberzirrhose und einer Infektion durch HCV-GT3 kam es zu deutlichen Unterschieden bei den Heilungsraten, die zwölf Wochen nach Ende der Therapie ermittelt wurden. Die Ergebnisse lagen bei 58 Prozent (Einnahme von 25mg Velpatasvir; kein Ribavirin), 84 Prozent (25mg Velpatasvir plus Ribavirin), 88 Prozent (100mg Velpatasvir; kein Ribavirin) bzw. 96 Prozent (100mg Velpatasvir plus Ribavirin). In dieser Patientengruppe ergibt sich aus den Zahlen außerdem auch ein Vorteil, wenn Ribavirin Bestandteil der Pharmakotherapie ist (Everson et al., 2015; Pianko et al., 2015).

Innerhalb der doppelblinden, placebokontrollierten Studie ASTRAL-I wurden Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination aus Sofosbuvir plus Velpatasvir an 740 therapienaiven und bereits vortherapierten Patienten getestet, die mit HCV unterschiedlichen Genotyps, nicht jedoch GT3, infiziert waren. Die Probanden erhielten über einen Zeitraum von zwölf Wochen entweder Epclusa® oder ein Placebo. Patienten, die dem Kontrollarm der Studie angehörten, erhielten im Anschluss ebenfalls Epclusa® für zwölf Wochen. Außerdem wurden Teilnehmer, die mit HCV-GT5 infiziert waren, niemals der Placebogruppe zugeordnet. Mehr als die Hälfte der Anwender war mit HCV-GT1 infiziert und jeweils knapp ein Fünftel mit GT2 und GT4. HCV-GT6 lag innerhalb dieser Studie nur in sehr wenigen Fällen vor. Bei rund zwei Drittel aller Probanden war zuvor noch kein Therapieversuch erfolgt und knapp zwanzig Prozent litten unter einer kompensierten Leberzirrhose. Zwölf Wochen nach Ende der Therapie lag der Anteil der Patienten, die als geheilt galten, bei 99 Prozent unabhängig vom Genotyp des Erregers. In zwei Prozent der Fälle kam es zu schweren Nebenwirkungen und suggeriert damit eine gute Verträglichkeit der Therapie. Die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen insgesamt war während der Therapie mit Epclusa® nicht höher als in der Placebogruppe und diese zeigten sich vorrangig in Form von Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, einer Nasopharyngitis oder Übelkeit (Feld et al., 2015).

Die beiden unverblindeten Studien ASTRAL-II und ASTRAL-III wurden von Foster et al. durchgeführt und beinhalteten die Behandlung von Patienten, die mit HCV-GT2 bzw. HCV-GT3 infiziert waren. Die 166 therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten, die mit HCV-GT2 infiziert waren, erhielten Epclusa® bzw. Epclusa® plus Ribavirin über einen Zeitraum von zwölf Wochen, während die 552 Patienten, die den anderen Genotypen aufwiesen, Epclusa® für zwölf Wochen

oder aber Epclusa® plus Ribavirin über einen Zeitraum von 24 Wochen einnehmen mussten. Der Anteil bereits vorbehandelter Patienten lag in keiner Gruppe bei weniger als 75 Prozent und über eine kompensierte Leberzirrhose verfügten rund 15 bzw. rund 30 Prozent der Probanden mit HCV-GT2 bzw. HCV-GT3. Zwölf Wochen nach Ende der Therapie konnte bei Anwendern, die mit HCV-GT2 infiziert waren, in 99 Prozent der Fälle (ohne Zusatz von Ribavirin) bzw. in 94 Prozent der Fälle eine Heilung erreicht werden. Bei Infektion mit dem anderen Genotypen ergeben sich Werte von 95 Prozent bzw. 80 Prozent und zeigen unabhängig vom Genotypen einen signifikanten Vorteil der Duotherapie gegenüber der Tripeltherapie. Schwere Nebenwirkungen waren auch in diesen beiden Studien eher selten und betrafen am häufigsten die Gruppe, die auch Ribavirin über einen Zeitraum von 24 Wochen einnehmen musste (Foster GR et al., 2015).

Curry et al. untersuchten die Auswirkungen von Epclusa® auf 267 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose. Innerhalb der unverblindeten Studie ASTRAL-IV verabreichten sie entsprechenden Probanden, die mit HCV-GT1-6 infiziert waren, Epclusa® über einen Zeitraum von zwölf oder 24 Wochen sowie einer dritten Gruppe Epclusa® plus Ribavirin über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Die Patienten waren mehrheitlich mit HCV-GT1, teilweise auch mit HCV-GT3 infiziert. Alle anderen Genotypen kamen nur im Einzelfall, HCV-GT5 überhaupt nicht vor. Eine nachhaltige Unterdrückung der Virusvermehrung konnte in 83 bzw. 86 Prozent der Fälle bei Probanden, die sich einer zwölfwöchigen Therapie ohne bzw. mit Zusatz von Ribavirin unterzogen hatten sowie in 94 Prozent der Fälle nach doppelt so langer Therapie, unabhängig vom Genotypen des Erregers erreicht werden. Patienten, die den HCV-GT3 aufwiesen, profitierten signifikant von einer Tripeltherapie (85 Prozent vs. 50 Prozent, unabhängig von der Therapiedauer). Zu einem Nichtansprechen der Therapie kam es bei diesem Genotypen besonders häufig – ohne Ribavirin lag der Anteil bei mehr als 40 Prozent der Probanden in beiden Gruppen und mit Ribavirin bei nur 15 Prozent. Die Verlängerung der Behandlungsdauer verbesserte die Heilungschancen geringfügig, jedoch nicht signifikant. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bestanden im Allgemeinen aus Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Übelkeit. Auch Thrombocytopenien traten gelegentlich (11-20 Prozent der Anwender) auf (Curry et al., 2015).

Epclusa® ist das erste Arzneimittel, das nicht gegen eine zweckmäßige Vergleichstherapie aus Peginterferon alfa plus Ribavirin und Telaprevir oder Boceprevir, sondern gegen eine Kombination aus Sofosbuvir plus Ledipasvir, Sofosbuvir plus Ribavirin oder Ombitasvir, Ritonavir, Paritaprevir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin), je nach vorliegendem Genotypen des Erregers sowie abhängig davon, ob eine Leberzirrhose vorliegt oder nicht, verglichen worden ist. Epclusa® wird bei Infektionen mit HCV-GT2 für Patienten ohne oder mit kompensierter Leberzirrhose ein geringer Zusatznutzen bescheinigt (gegenüber Sofosbuvir plus Ribavirin). Grund hierfür ist ein verbessertes Ansprechen auf die Therapie sowie das verminderte Auftreten von Müdigkeit. Ein beträchtlicher Zusatznutzen wird in der Therapie von Infektionen mit HCV-GT3 bei Patienten ohne oder mit kom-

pensierter Leberzirrhose gesehen (gegenüber Sofosbuvir plus Ribavirin). Die Behandlung mit Epclusa® bringt deutlich bessere Heilungsraten hervor als die zweckmäßige Vergleichstherapie. Außerdem wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen bei Patienten gesehen, die eine dekompensierte Leberzirrhose aufweisen und mit HCV-GT2-6 infiziert sind. Diesen Probanden stehen ansonsten nur unterstützende Therapiemaßnahmen offen. In allen anderen Patientengruppen wird Epclusa® kein Zusatznutzen bescheinigt (G-BA, 2017c).

Epclusa® wurde Mitte 2016 zunächst mit einem Apothekenverkaufspreis von 22.260,88 € (bzw. 18.115,00 € Herstellerabgabepreis) für 28 Filmtabletten in die Lauer-Taxe aufgenommen, abzüglich 1.268,05 € Herstellerrabatt sowie dem gültigen Apothekenrabatt. In Folge des AMNOG-Prozesses wurde Anfang 2017 ein Erstattungsbetrag in Höhe von 15.334,34 € vereinbart und der Herstellerrabatt gestrichen. Der Apothekenverkaufspreis lag daher bei nur noch 18.851,40 €. Mitte 2018 erfolgte eine weitere Preisreduktion durch Absenkung des Herstellerabgabepreises auf nur noch 9.460,03 €, der damit sogar unter dem Erstattungsbetrag liegt. Es resultiert ein Apothekenverkaufspreis in Höhe von 11.652,48 €. Insgesamt hat sich somit der Preis für das Arzneimittel seit Markteinführung in etwa halbiert (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

3.5.10 Zepatier®

50mg Elbasvir und 100mg Grazoprevir sind im Fertigarzneimittel Zepatier® enthalten, das seit Ende 2016 von MSD in Deutschland zur Behandlung chronischer Hepatitis C - Erkrankungen, ausgelöst durch die Genotypen 1 und 4, vertrieben wird. Eine zusätzliche Gabe von Ribavirin ist möglich, jedoch nicht obligatorisch. Die Behandlungsdauer liegt bei standardmäßig zwölf Wochen und kann um weitere vier Wochen verlängert werden, wenn die Ausgangsviruslast besonders hoch bzw. eine übermäßige Resistenz des Erregers gegen Elbasvir zu erwarten ist. Einmal täglich muss eine Filmtablette unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die fixe Kombination ist auch zur Anwendung bei Patienten mit schlechter Nierenfunktionsleistung zugelassen, denen vorher auf Grund von Kontraindikationen anderer Präparate keine adäquate Therapie angeboten werden konnte (Lauer-Taxe, Stand: November 2017; MSD, 2017).

Lawitz et al. untersuchten die Anwendung von Zepatier® innerhalb der unverblindeten Studie C-WORTHY an 123 therapienaiven Patienten mit schwerer Leberzirrhose sowie 130 vortherapierten Patienten unabhängig vom Zirrhosestatus, sofern diese auf eine vorherige Therapie überhaupt nicht angesprochen hatten. Alle Probanden erhielten das neue Arzneimittel in Kombination mit oder ohne Ribavirin über einen Zeitraum von zwölf oder 18 Wochen, sodass vier gleich große Gruppen in jeder der beiden Kohorten entstanden. Bis auf Einzelfälle waren alle Probanden infiziert mit HCV-GT1. Zwölf Wochen nach Ende der Therapie zeigte sich, dass in der Gruppe der therapienaiven Anwender eine Heilung nach zwölfwöchiger Behandlung in 90 Prozent (mit Ribavirin) bzw.

97 Prozent der Fälle und nach achtzehnwöchiger Einnahme in 97 Prozent (mit Ribavirin) bzw. 94 Prozent der Fälle erreicht werden konnte. Der geringe Unterschied zeigt, dass durch die zusätzliche Einnahme von Ribavirin die Wirksamkeit von Zepatier® nicht signifikant gesteigert werden kann. In der anderen Gruppe wurden mit 94 Prozent (mit Ribavirin) bzw. 91 Prozent nach zwölf sowie mit 100 Prozent (mit Ribavirin) bzw. 97 Prozent nach achtzehnwöchiger Therapie ebenfalls gute Ergebnisse erzielt. Eine Therapiedauer von zwölf Wochen scheint demnach bereits auszureichen, um gute Behandlungsergebnisse zu erzielen. Zu schweren Nebenwirkungen kam es nur selten (bei drei Prozent aller Anwender). Andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren insbesondere bei Patienten, die auch Ribavirin einnehmen mussten sowie bei der verlängerten Therapie häufig. Müdigkeit und Kopfschmerzen wurden von den Teilnehmern am häufigsten genannt (Lawitz et al., 2015).

Die ebenfalls unverblindete, einarmige Studie C-SALVAGE untersuchte den Effekt von Zepatier® plus Ribavirin, verabreicht über einen Zeitraum von zwölf Wochen, auf Patienten, die mit HCV-GT1 infiziert und bei denen eine Therapie bestehend aus Peginterferon alfa und Ribavirin plus Boceprevir, Telaprevir oder Simeprevir nicht erfolgreich gewesen war. Von den 79 Probanden wies knapp die Hälfte eine kompensierte Leberzirrhose auf. Zwölf Wochen nach Ende der Therapie lag der Anteil der Probanden, die als geheilt galten, bei 96,2 Prozent und zeigt, dass die neue Arzneistoffkombination auch für Personen eine Option darstellt, die mit einem Proteasehemmstoff vorbehandelt worden sind (Buti et al., 2016).

Innerhalb der unverblindeten Studie C-SCAPE wurden 98 therapienaive Patienten ohne Leberzirrhose, die mit HCV-GT2, GT4, GT5 oder GT6 infiziert waren, über einen Zeitraum von zwölf Wochen behandelt. Wurde eine Infektion mit dem HCV-GT2 entdeckt, so erfolgte eine Therapie mit Zepatier® plus Ribavirin in Abhängigkeit des eigenen Körpergewichts oder mit Grazoprevir plus Ribavirin ohne Elbasvir. Bei einer Infektion mit einem der anderen möglichen Genotypen hingegen erhielt nur die Hälfte der Probanden diese Kombination, während die übrigen Teilnehmer ausschließlich Zepatier® einnehmen mussten. Zwölf Wochen nach Ende der Therapie galten Probanden mit HCV-GT2 in 80 Prozent der Fälle als geheilt, wenn sie Zepatier® plus Ribavirin eingenommen hatten und in 73 Prozent der Fälle, sofern Elbasvir nicht verabreicht worden war. Für bestimmte Subgruppen gab es hingegen durchaus größere Abweichungen und Elbasvir hatte einen stark positiven Effekt auf die gesamte Therapie. Bei Infektionen mit den anderen Genotypen gab es sehr große Abweichungen, die vor allem auf Grund der geringen Fallzahlen zustande kamen. So zeigte sich bei Vorliegen des GT4 kein positiver Effekt durch die Gabe von Ribavirin (90 Prozent vs. 100 Prozent mit Ribavirin), bei GT5 hingegen war dieser zu beobachten (25 Prozent vs. 100 Prozent mit Ribavirin) und bei GT6 gab es keine Abweichungen (75 Prozent in beiden Gruppen). Die Gruppengröße lag aber beispielsweise bei teilweise nur vier Probanden und besitzt daher nur wenig Aussagekraft. Die Therapie war im Allgemeinen gut verträglich (Brown et al., 2017).

421 weitere therapienaive Patienten, die an einer Infektion mit HCV-GT1 und in wenigen Fällen auch an GT4 oder GT6 litten, wurden in der verblindeten Studie C-EDGE für zwölf Wochen ausschließlich mit Zepatier® behandelt. Mehr als 20 Prozent der Anwender wiesen eine Leberzirrhose auf. Ein Teil der Probanden erhielt zunächst für den Studienzeitraum ein entsprechendes Placebo. Zwölf Wochen nach Ende der Therapie lag der Anteil der Probanden, die keine nennenswerte Menge an HCV-RNA mehr aufwiesen, bei 95 Prozent. In Bezug auf Infektionen mit HCV-GT6 lag der Anteil bei nur 80 Prozent, beinhaltete aber auch nur eine äußerst kleine Anzahl an Probanden. Die Therapie war gut verträglich und von Nebenwirkungen wurde hauptsächlich in Form von Kopfschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit berichtet. Vergleichbare Werte hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen traten auch in der Placebogruppe auf (Zeuzem et al., 2015).

Kwo et al. untersuchten zudem in der unverblindeten Studie C-EDGE TE die Wirksamkeit und Sicherheit von Zepatier® an 420 Patienten, die an einer Infektion mit HCV-GT1, GT4 oder GT6 litten, und bereits einen erfolglosen Therapieversuch mit Peginterferon alfa und Ribavirin unternommen hatten. Die Studienteilnehmer wurden in vier gleich große Gruppen eingeteilt und erhielten Zepatier® oder Zepatier® plus Ribavirin über einen Zeitraum von zwölf oder 16 Wochen. Die Probanden wiesen mehrheitlich HCV-GT1 und nur in Einzelfällen HCV-GT6 auf. Zwölf Wochen nach Ende der jeweiligen Therapie lag die Heilungsrate unabhängig von der Behandlungsdauer ohne Einnahme von Ribavirin bei 92,4 Prozent und mit Ribavirin bei 94,2 Prozent nach zwölfwöchiger bzw. bei 98,1 Prozent nach sechzehnwöchiger Anwendung. Signifikante Unterschiede gab es bei Patienten mit HCV-GT4. Diese profitierten von einer verlängerten Therapiedauer und Ribavirin (Kwo et al., 2017).

Sowohl Rockstroh et al. als auch Sulkowski et al. zeigten durch die Studien C-EDGE CO-INFECTION und C-WORTHY CO-INFECTION, dass Elbasvir und Grazoprevir auch Patienten verabreicht werden können, die zusätzlich zu einer Hepatitis C - Erkrankung mit HIV-1 infiziert sind. Innerhalb dieser beiden unverblindeten, teilweise auch nicht randomisierten Studien erhielten die Probanden zusätzlich zu einer bereits bestehenden, antiretroviralen Therapie Zepatier®, teilweise plus Ribavirin. In beiden Studien wurden Heilungsraten von mehr als 90 Prozent bei guter Verträglichkeit erzielt (Rockstroh et al., 2015; Sulkowski et al., 2015).

224 Patienten, die an einer Infektion mit HCV-GT1 litten und gleichzeitig eine schwerwiegende Nierenerkrankung aufwiesen, wurden innerhalb der Studie C-SURFER behandelt. Die Studie war teilrandomisiert und auch teilweise, jedoch nicht vollständig verblindet. Rund drei Viertel der Probanden war dialysepflichtig – eine Leberzirrhose besaßen allerdings nur sehr wenige Probanden. Als Therapie erhielten die Studienteilnehmer entweder einmal täglich Zepatier® oder ein entsprechendes Placebo sowie im Anschluss Zepatier®. Hauptsächlich therapienaive Personen beteiligten sich an der Studie. Innerhalb der Kohorte, die verblindet Zepatier® eingenommen hatte, lag der

Anteil der Probanden, die zwölf Wochen nach Beendigung der Therapie als geheilt galt, bei 99 Prozent. Da die Medikation gut verträglich war, zeigt die Studie, dass mit Zepatier® erstmals eine Therapie zur Verfügung steht für Anwender, die eine fortgeschrittene Nierenerkrankung aufweisen und für die vermutlich eine Therapie, die auch Interferon oder Ribavirin beinhaltet, nicht geeignet ist (Roth et al., 2015).

Der G-BA attestiert Zepatier® in keinem Behandlungsgebiet einen Zusatznutzen. Bemängelt wurde insbesondere, dass das neue Präparat nicht direkt gegen eine zweckmäßige Vergleichstherapie verglichen worden war. Für Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz sei die Kombination aus Elbasvir und Grazoprevir zwar eine Therapievariante – ein Zusatznutzen ergebe sich daraus jedoch nicht (G-BA, 2017a).

Zepatier® wurde Ende 2016 zunächst mit einem Apothekenverkaufspreis von 11.796,59 € (bzw. 9.577,61 € Herstellerabgabepreis) für 28 Filmtabletten in die Lauer-Taxe aufgenommen, abzüglich 670,43 € Herstellerrabatt sowie dem gültigen Apothekenrabatt. In Folge des AMNOG-Prozesses wurde Mitte 2017 ein Erstattungsbetrag in Höhe von 8.903,56 € vereinbart und der Herstellerrabatt gestrichen. Der Apothekenverkaufspreis lag daher bei nur noch 10.970,41 €. Anfang 2018 erfolgte eine weitere Preisreduktion durch Absenkung des Herstellerabgabepreises auf nur noch 7.024,03 €, der damit sogar unter dem Erstattungsbetrag liegt. Es resultiert ein Apothekenverkaufspreis in Höhe von 8.666,67 €. Insgesamt hat sich somit der Preis für das Arzneimittel seit Markteinführung um 20 Prozent reduziert (Lauer-Taxe, Stand: Mai 2018).

4 Analyse der Verordnungszahlen

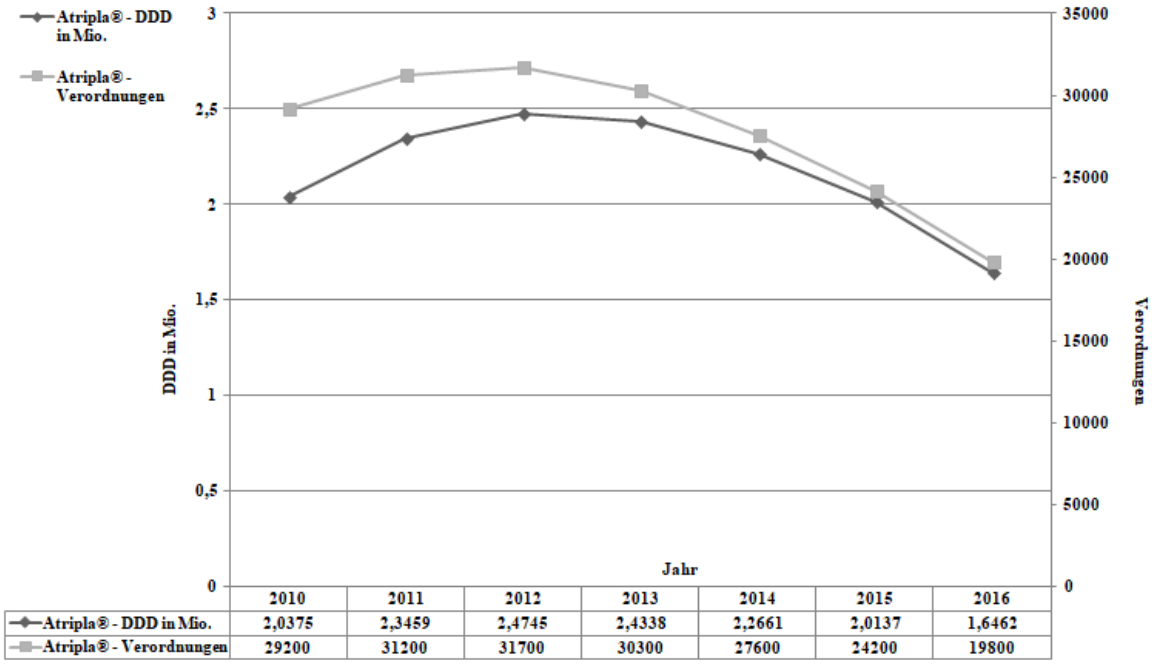
Im zweiten Kapitel dieser Arbeit wurde bereits erörtert, dass alle neuen Arzneimittel im Bereich der HIV-Erkrankungen relativ schnell in die bedeutendste in Deutschland gültige Leitlinie aufgenommen worden sind, ohne Berücksichtigung von Bewertungen durch den G-BA (DAIG, 2015). Insofern ist eine Analyse der tatsächlich in Deutschland verordneten Packungen interessant, um zu erfahren, ob die Verordner diese neuen, meist teuren Mittel eher restriktiv verordnen oder nicht. Die Analyse der antiretroviralen Arzneimittel ist für diese Analyse besser geeignet als die der gegen HCV wirksamen Produkte, da die Fallzahl bedeutend höher ist und die unterschiedlichen Genotypen von HCV mit unterschiedlichen Therapieregimen bevorzugt zu behandeln sind. Die vorliegenden Genotypen lassen sich aber nicht aus den verordneten Arzneimitteln ableiten und würden daher das Endergebnis verzerren. Wie bereits in Abschnitt 3 dieser Arbeit erwähnt, liegt die Prävalenz für die chronische Hepatitis C - Erkrankung in Deutschland im sehr niedrigen Bereich und durch einen kurativen Behandlungsansatz resultieren nur niedrige Verordnungszahlen, die durch die Systematik des Arzneiverordnungs-Reports nicht abgebildet werden. Daten des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland zeigen, dass die Kosten für Arzneimittel zur Behandlung dieser Erkrankung zwar seit 2013 bis ins erste Quartal 2015 auf ein Maximum angestiegen sind. Die Krankenkassen gaben innerhalb eines einzigen Quartals mehr als 400 Millionen Euro für diese Produktgruppe aus gegenüber weniger als 25 Millionen Euro im letzten Quartal 2013. Allerdings sind durch die Schaffung von Erstattungsbeträgen und die zahlreichen Neuzulassungen in diesem Segment die Gesamtkosten rückläufig und liegen im letzten Quartal 2017 bei nur noch rund 120 Millionen Euro. Die Analyse belegt die Kurzlebigkeit der Arzneimittel, die oft nur für wenige Monate oder Jahre hohe Kosten auslösen, dann jedoch bereits nach einiger Zeit kaum noch nennenswerte Marktanteile besitzen wie z.B. Sofosbuvir, das mittlerweile fast ausschließlich in fixen Kombinationen verordnet wird, jedoch maßgeblich für das Kostenmaximum Anfang 2015 verantwortlich sein dürfte (Klimke, 2018).

Als Datenbasis wurden für diese Analyse die Sekundärdaten aus dem jährlich erscheinenden Arzneiverordnungs-Report genutzt, der auf der Basis aller Arzneimittel erstellt wird, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet wurden und die 3.000 am häufigsten verordneten Mittel auflistet. Der betrachtete Zeitraum liegt zwischen den Jahren 2010 und 2016. Da die HIV-Erkrankung in Deutschland eine vergleichsweise kleine Anzahl Menschen betrifft, ist die Analyse dieser Sekundärdaten sinnvoller als von Verordnungsdaten einer einzelnen Krankenkasse, da „Ausreißer“ bei einer dann nur sehr geringen Fallzahl wiederum zu Verzerrungen führen könnten, denn schließlich versichern nicht alle Kassen in ähnlichem Umfang Patienten mit diesen Krankheiten. Nicht berücksichtigt werden in diesem Report Verordnungen, die zu Lasten privater Versiche-

rungsträger abgerechnet worden sind. Im gesamten betrachteten Zeitraum beruhen die Daten auf der Grundlage einer Vollerhebung (Coca/Nink, 2011; Coca/Schröder, 2012; Schaufler et al., 2013; Schaufler et al, 2014; Schaufler et al., 2015; Schaufler et al., 2016; Schröder et al., 2017).

Die Versorgung von Privatpatienten entspricht jedoch weitgehend in der Tendenz denen der gesetzlich Krankenversicherten. Aus entsprechenden Vergleichen konnte allerdings ermittelt werden, dass ohne entsprechende Limitationen des ärztlichen Budgets und Vorgaben zur wirtschaftlichen Verordnungsweise zu Lasten der privaten Krankenversicherungen weniger häufig generische Substanzen und dafür mehr patentgeschützte Arzneimittel verschrieben werden. Die durchschnittlichen Kosten liegen bei entsprechenden Verordnungen um bis zu 25 Prozent höher. Es ist daher davon auszugehen, dass zumindest die Verordnungstrends aus der vorliegenden Analyse auch für Privatversicherte näherungsweise zu übertragen sind (Ziegenhagen et al., 2004).

Im Arzneiverordnungs-Report sind neben den entstandenen Kosten sowohl die absolute Anzahl an Verordnungen als auch definierte Tagesdosen (DDD) als quantitative Größen angegeben. Die DDD ist als theoretische Standardvergleichsgröße das Maß für eine fiktiv eingenommene, mittlere Erhaltungsdosis (Schaufler et al., 2014). Diese Einheit gibt jedoch nicht zwingend die tatsächlich eingenommene Arzneimittelstoffmenge an, da, wie bereits zuvor beschrieben, individuelle Anpassungen innerhalb eines Therapieregimes auftreten können. Beispielhaft kann auf die Nutzung von Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker verwiesen werden, das jedoch in deutlich höherer Dosis auch als antiretroviral wirksamer Arzneistoff eingesetzt wird. Auch könnten Dosiserhöhungen, wie bei Dolutegravir bei Vorliegen von bestimmten Resistenzgenen, erforderlich sein, die bei einer reinen Betrachtung der DDD nicht gewürdigt würden (Kostev et al., 2011). Rein grundsätzlich entsprechen im Bereich der HIV-Erkrankungen die summarischen DDD-Werte in etwa der Anzahl der Verordnungen, wie das Beispiel Atripla® in Abbildung 1 zeigt:



	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Atripla® - DDD in Mio.	2,0375	2,3459	2,4745	2,4338	2,2661	2,0137	1,6462
Atripla® - Verordnungen	29200	31200	31700	30300	27600	24200	19800

Abbildung 1: Verordnungsdaten (DDD und Verordnungen) von Atripla®

Die resultierenden Graphen sind zwar nicht deckungsgleich, die Abweichung ist jedoch nur in geringem Maße ausgeprägt. Im weiteren Verlauf der Arbeit werden der Übersichtlichkeit halber nicht die DDD, sondern nur die tatsächlich eingelösten Verordnungen dargestellt. Für einzelne Substanzklassen konnte sogar gezeigt werden, dass das Heranziehen der DDD zur Kostenbetrachtung schlichtweg ungeeignet ist (Wasem/Bramlage, 2009). Die Diskussion findet daher nicht mit Bezug auf einen theoretischen, sondern auf den praktischen Verbrauch statt. Betrachtet wird der Zeitraum kurz vor Einführung des AMNOG sowie die aktuellen Jahre bis einschließlich der Daten aus dem Jahr 2016. Die Entwicklung der Gesamtanzahl an Verordnungen oder an DDD ist allerdings letztlich wenig aussagekräftig, da immer mehr Arzneimittel zugelassen werden, die mehr als einen oder zwei Wirkstoffe enthalten und damit möglicherweise ein rückläufiger Trend zu erkennen wäre, obwohl die Anzahl behandelter Personen auch gestiegen sein könnte. Da diese jedoch wegen der Einführung fixer Kombinationen von zwei und mehr Wirkstoffen weniger Packungen erhalten als in den Jahren zuvor, muss diese Veränderung des Verordnungsspektrums berücksichtigt werden. Aussagekräftiger ist daher eine Betrachtung der Entwicklung der Nettokosten für Arzneimittel, die der GKV für die Versorgung HIV-Infizierter entstanden sind (Abbildung 2). Lagen die Ausgaben für antiretrovirale Arzneimittel zwischen den Jahren 2010 und 2013 relativ stabil bei rund 600 Millionen Euro, ist seit 2014 ein Anstieg zu verzeichnen und erreichte 2015 ein bisheriges Maximum von circa 800 Millionen Euro. 2016 reduzierte sich der Betrag um rund 50 Millionen Euro. Hauptgrund für den Ausgabenanstieg ist die Verordnung neu zugelassener Arzneimittel, insbesondere der Integrasehemmstoffe (Abbildung 2, detaillierte Darstellung in Abbildung 11).

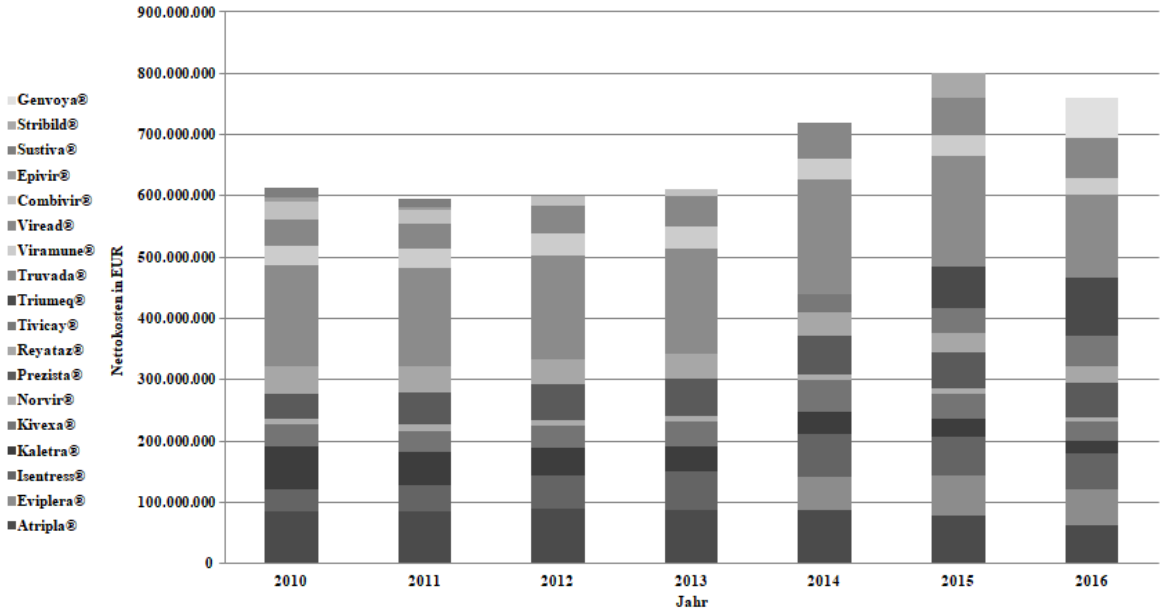


Abbildung 2: Nettokosten in der GKV für antiretrovirale Arzneimittel

Seit mit Atripla® das erste antiretrovirale Arzneimittel eingeführt worden ist, das nur einmal täglich eingenommen werden muss und alle für die Therapie erforderlichen Wirkstoffe in einer einzelnen Tablette einhält, sind mit den Präparaten Eviplera®, Stribild®, Genvoya® und Triumeq® weitere Ein-Tabletten-Regime zugelassen worden. Die Anzahl solcher Arzneimittel hat sich im Zeitraum von 2010 bis 2016 mehr als verdreifacht (Abbildung 3). Gleichzeitig ist der Marktanteil von Tabletten, die als dritte Substanz zusammen mit einem *backbone* aus NRTI verabreicht werden müssen, wie zum Beispiel NNRTI sowie HIV-Protease- oder Integrase-Inhibitoren, insgesamt gesunken, von zwischenzeitlich mehr als 350.000 Verordnungen auf nur noch rund 250.000 Verordnungen pro Jahr (Abbildung 4). Dies gilt in gleichem Maße für Arzneimittel, die ausschließlich NRTI enthalten. Zu beachten ist, dass durch die Systematik des Arzneiverordnungs-Reports Generika oftmals weniger gut erfasst werden als Originalia, da der Marktanteil einzelner Generika womöglich nicht ausreichend ist, um bedeutend genug für eine Aufnahme in die 3.000 führenden Arzneimittel des jeweiligen Jahres des Arzneimittel-Reports zu sein. Allerdings verzeichnen mit Ausnahme von Viread® auch die mengenmäßig häufig verordneten NRTI wie zum Beispiel Truvada® einen deutlich Rückgang in der Anzahl der Verordnungen (Abbildung 5).

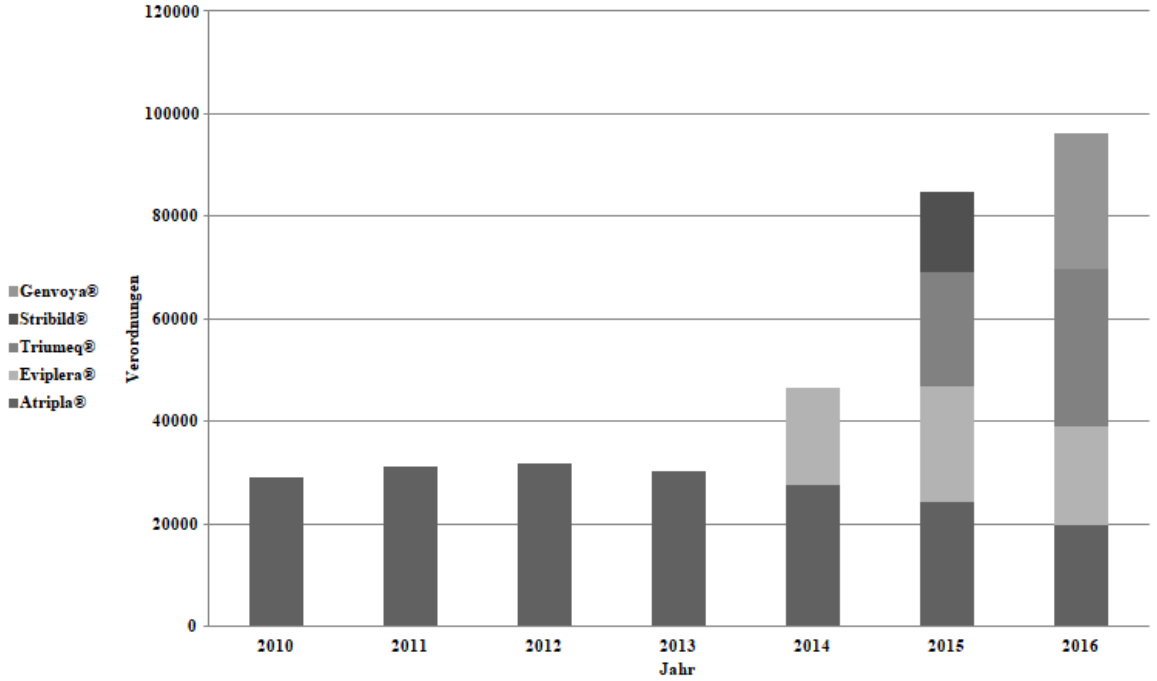


Abbildung 3: Anzahl von Verordnungen antiretroviral wirksamer Arzneimittel mit drei oder mehr enthaltenen Wirkstoffen

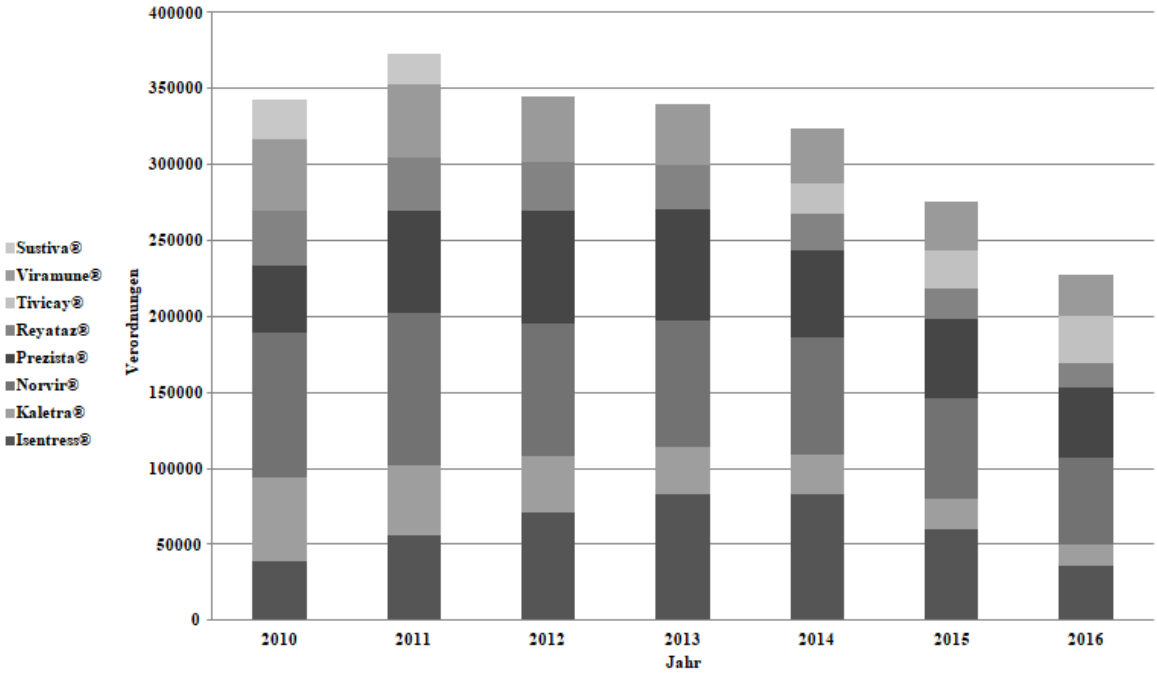


Abbildung 4: Anzahl verordneter Arzneimittel, die zusammen mit einem *backbone* aus NRTI kombiniert werden

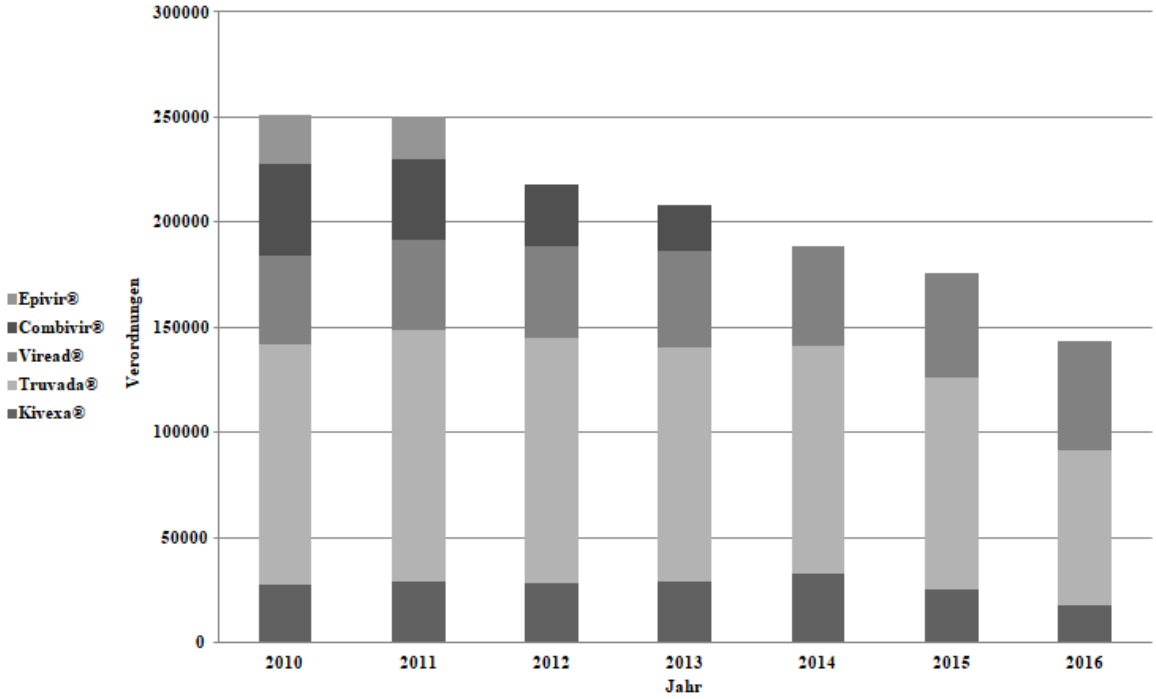


Abbildung 5: Anzahl von Verordnungen, die ausschließlich NRTI enthalten

Combivir® verzeichnet seit 2010 einen starken Rückgang und wird seit dem Jahre 2014 vom Arzneiverordnungs-Report bereits nicht mehr erfasst (Abbildung 6).

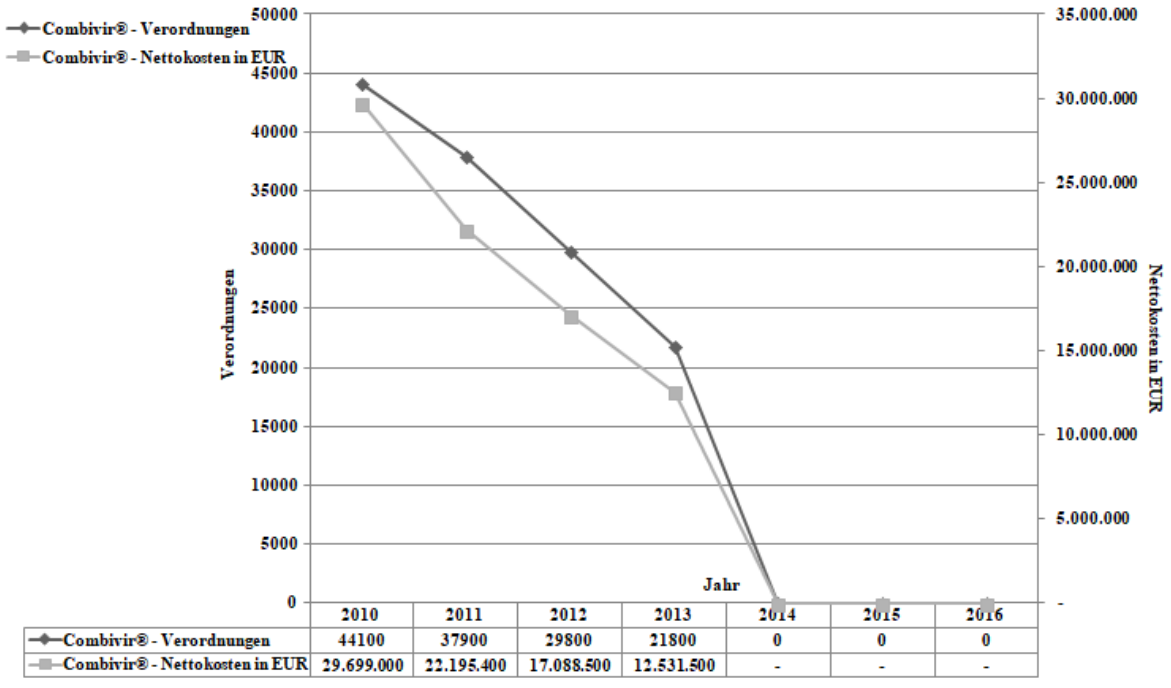
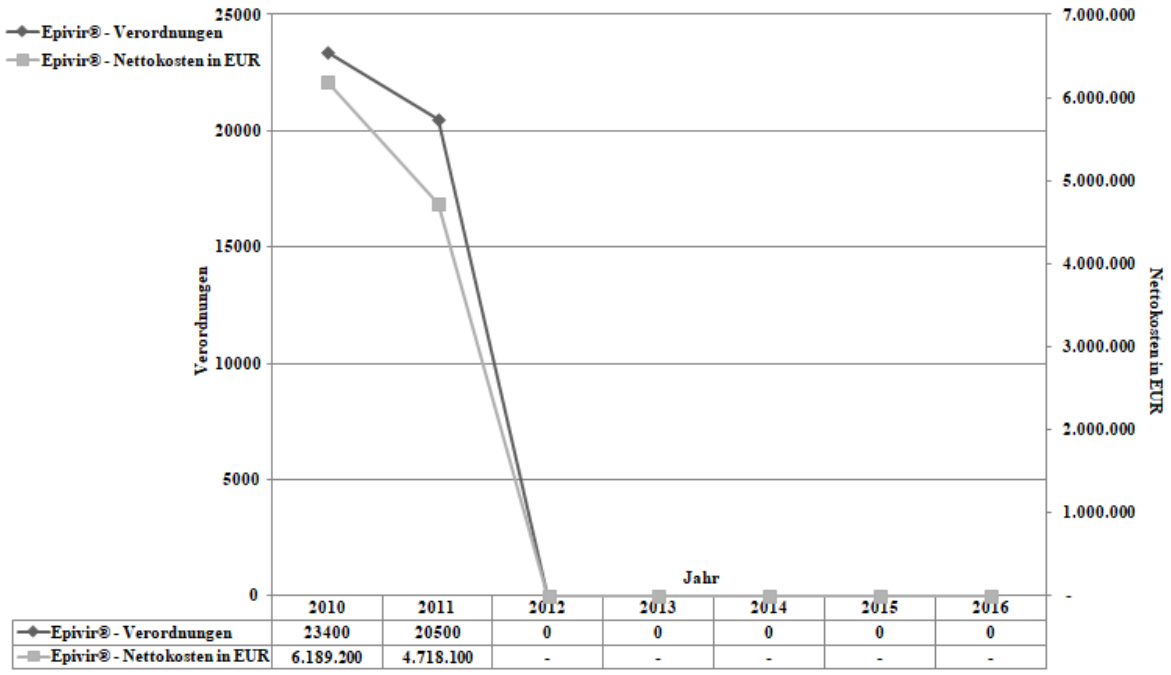


Abbildung 6: Anzahl an Verordnungen von Combivir®

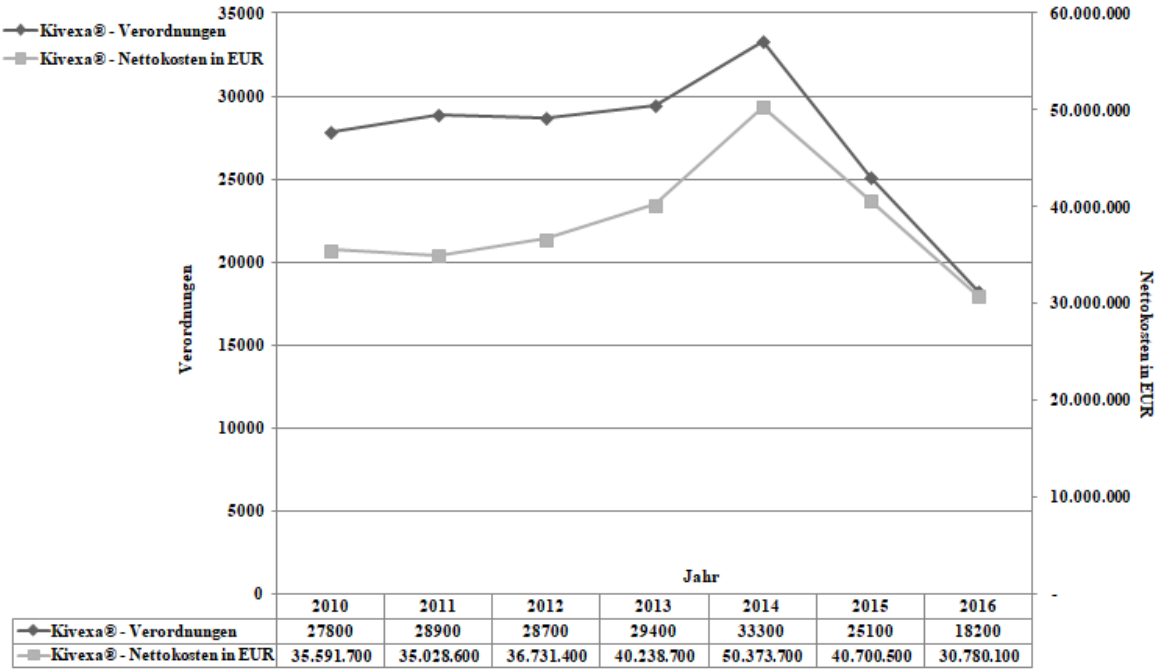
Analog zu Combivir® fällt auch bei Epivir® die Anzahl an Verordnung seit 2010 stark ab und bereits 2012 werden die Daten vom Arzneiverordnungs-Report nicht mehr quantitativ erfasst (Abbildung 7). Beide Substanzen sind inzwischen generisch erhältlich, sodass die tatsächlich verbrauchte Arzneistoffmenge höher liegen kann.



	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Epivir® - Verordnungen	23400	20500	0	0	0	0	0
Epivir® - Nettokosten in EUR	6.189.200	4.718.100	-	-	-	-	-

Abbildung 7: Anzahl an Verordnungen von Epivir®

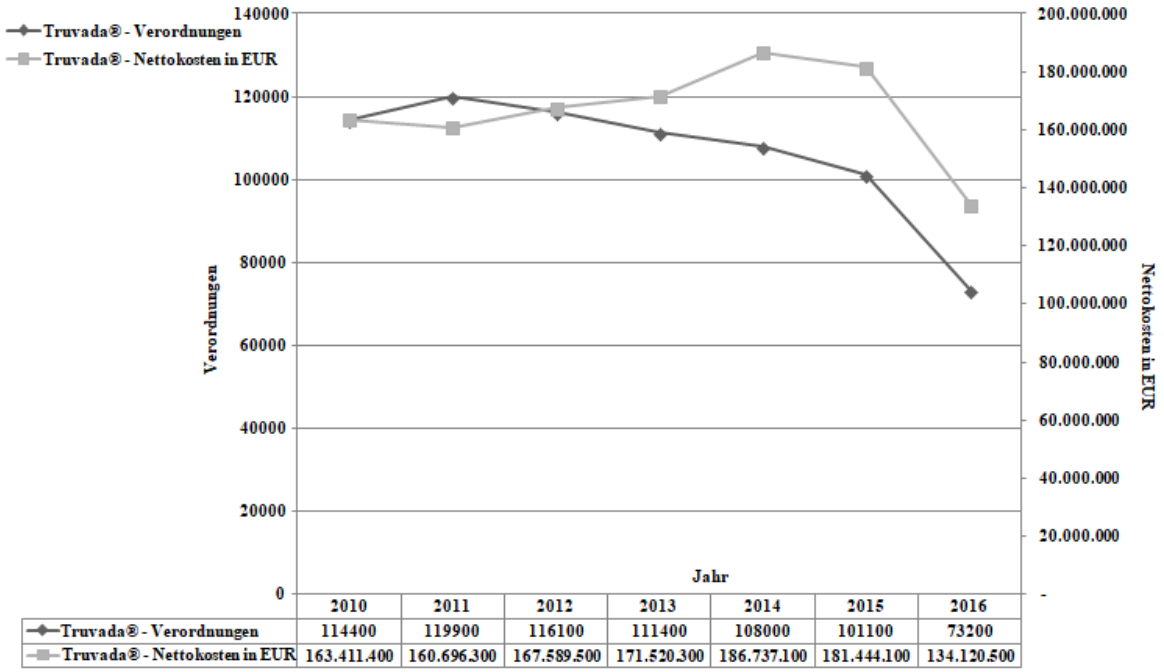
Kivexa® konnte seinen Marktanteil zwischen 2010 und 2013 stabil halten und erreichte 2014 ein Maximum. Zu diesem Zeitpunkt lagen die Gesamtausgaben für das *backbone* bei fast 60 Millionen Euro jährlich. Inzwischen ist die Anzahl an Verordnungen jedoch rückläufig; die Anzahl an Verordnungen hat sich seit 2014 nahezu halbiert (Abbildung 8). Mittlerweile ist das Arzneimittel auch generisch erhältlich.



	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Kivexa® - Verordnungen	27800	28900	28700	29400	33300	25100	18200
Kivexa® - Nettokosten in EUR	35.591.700	35.028.600	36.731.400	40.238.700	50.373.700	40.700.500	30.780.100

Abbildung 8: Anzahl an Verordnungen von Kivexa®

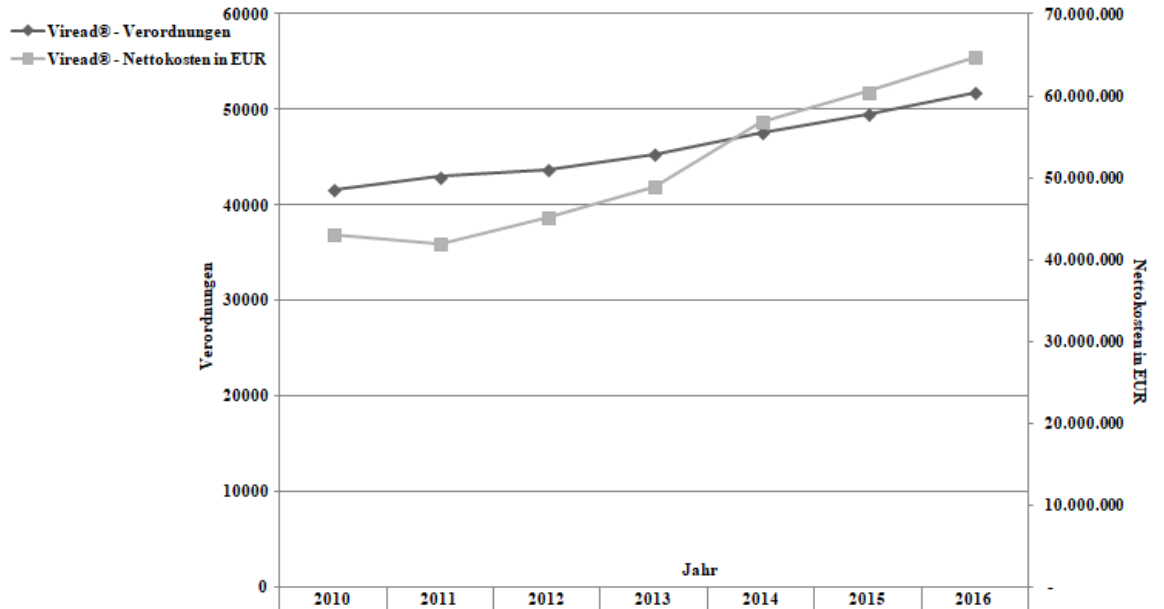
Mit mehr als 100.000 Verordnungen pro Jahr war Truvada® bereits 2010 das in Deutschland am häufigsten verordnete antiretroviral wirksame Arzneimittel überhaupt. Der Marktanteil nimmt allerdings deutlich ab, von 2011 mit knapp 120.000 Verordnungen auf nur noch etwa 73.000 Verordnungen im Jahr 2016 (Abbildung 9). Als Grund dafür können die immer häufiger verordneten Multi-Arzneistoff-Regime sowie die Einführung von Tenofoviralafenamid genannt werden. Truvada® enthält hingegen die ältere Substanz Tenofovirdisoproxil, das in höherer Dosis als die neue Salzform appliziert wird. Da Ende 2017 das Patent für die fixe Kombination aus Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin abgelaufen ist, dürfte sich der Marktanteil des „Originals“ Truvada® zu Gunsten entsprechender Generika weiter reduzieren.



	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Truvada® - Verordnungen	114400	119900	116100	111400	108000	101100	73200
Truvada® - Nettokosten in EUR	163.411.400	160.696.300	167.589.500	171.520.300	186.737.100	181.444.100	134.120.500

Abbildung 9: Anzahl an Verordnungen von Truvada®

Viread®, das als einziges im Arzneimittel-Report aufgeführtes Arzneimittel auf NRTI-Basis nur einen Wirkstoff (Tenofovirdisoproxil) enthält, ist auch das einzige Arzneimittel seiner Klasse, das hinsichtlich der Anzahl an Verordnungen Marktanteile hinzugewinnen konnte (Abbildung 10). Das Monopräparat wird jedoch nicht nur zur Behandlung der HIV-Erkrankung, sondern auch bei chronischer Hepatitis B eingesetzt.



	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Viread® - Verordnungen	41600	43000	43700	45300	47600	49500	51800
Viread® - Nettokosten in EUR	43.024.300	41.954.600	45.115.200	48.882.800	56.806.100	60.498.500	64.742.900

Abbildung 10: Anzahl an Verordnungen von Viread®

Starke Anstiege verzeichnet die relativ junge Arzneistoffklasse der HIV-Integrase-Inhibitoren, zu denen Raltegravir, Elvitegravir und Dolutegravir zählen. Mit Bictegravir und Cabotegravir drängen bereits die nächsten Wirkstoffe dieser Substanzklasse in den Arzneimittelmarkt. Von weniger als 40.000 Verordnungen im Jahr 2010 hat sich ihr Anteil bei über 120.000 Verordnungen im Jahr 2016 mehr als verdreifacht (Abbildung 11).

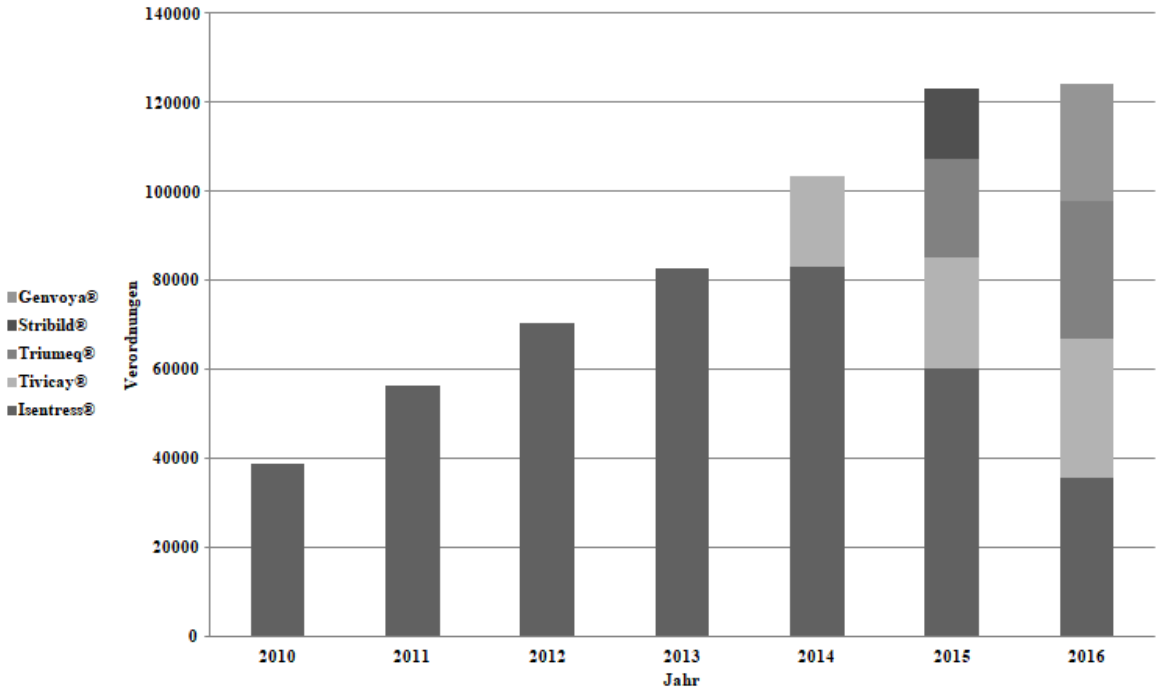
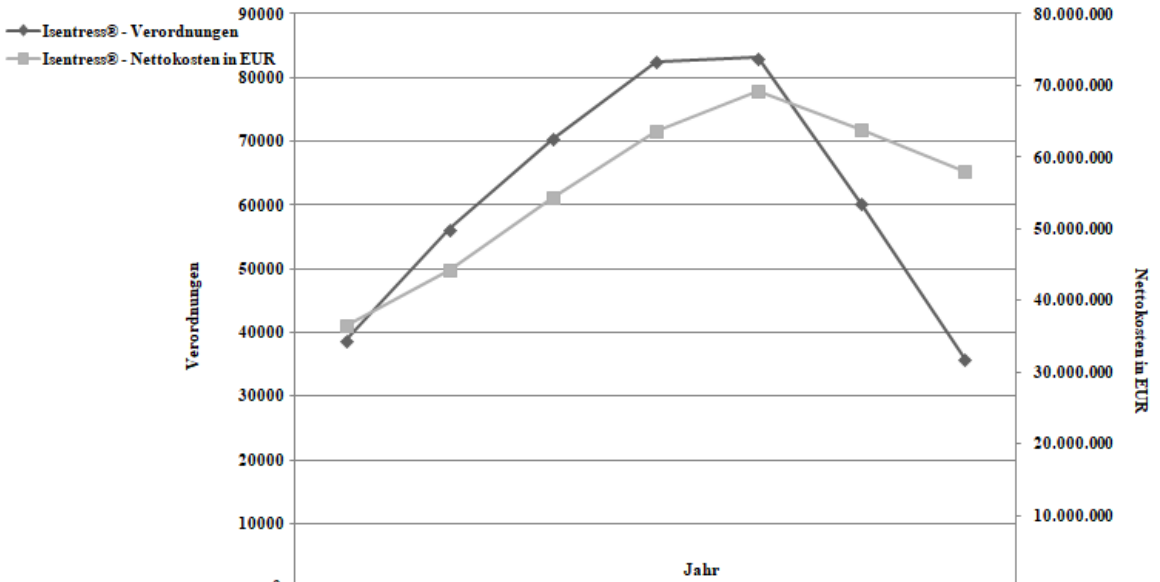


Abbildung 11: Anzahl verordneter Arzneimitteln, die einen HIV-Integrase-Inhibitor enthalten

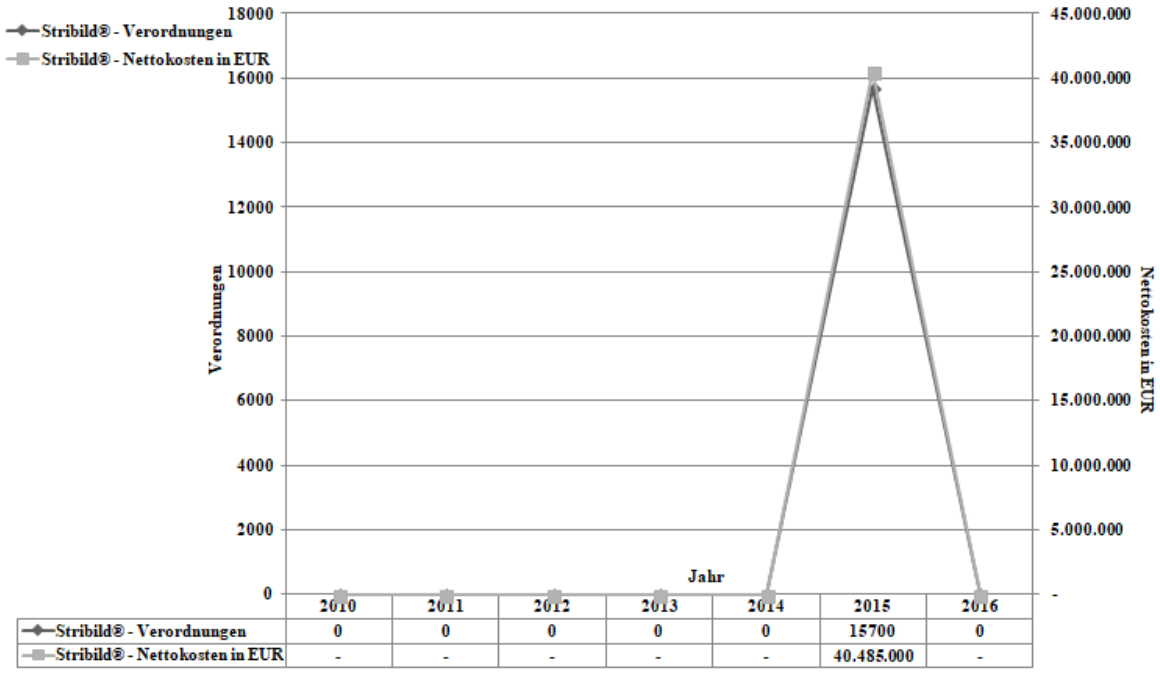
Bereits der erste verfügbare Arzneistoff seiner Klasse, Raltegravir, wurde 2014 rund doppelt so häufig verordnet wie 2010. Seit danach weitere Integrasehemmstoffe zugelassen worden sind, die nur noch einmal täglich eingenommen werden müssen, ist die Anzahl an Verordnungen wieder rückläufig. 2016 lag das Niveau wieder in etwa auf dem Ausgangsniveau von 2010. Zu beachten ist allerdings, dass die entstehenden Kosten zwar ebenfalls rückläufig sind, jedoch nicht so stark abfallen wie zunächst zu erwarten wäre, da gleichzeitig der gesetzlicher Herstellerrabatt gemäß §130a SGB V verändert worden ist (Abbildung 12).



	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Isentress® - Verordnungen	38900	56300	70500	82600	83100	60300	35900
Isentress® - Nettokosten in EUR	36.466.400	44.265.100	54.338.600	63.681.000	69.240.100	63.810.900	58.085.400

Abbildung 12: Anzahl an Verordnungen von Isentress®

Stribild® ist lediglich im Arzneiverordnungs-Report 2015 mit rund 16.000 Verordnungen erfasst (Abbildung 13). Das Arzneimittel konnte sich offenbar nicht im Arzneimittelmarkt behaupten und hat vermutlich zu Gunsten seines „Nachfolgers“ Genvoya®, das Tenofoviralafenamid anstelle von Tenofovirdisoproxil enthält, seine Marktposition schnell wieder abgeben müssen (Abbildung 13 und Abbildung 14). Beide Arzneimittel werden offenbar, obwohl kein Zusatznutzen in der Frühen Nutzenbewertung gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt werden konnte, in der Praxis eingesetzt (siehe Abschnitt 2.7.3 und 2.7.8 dieser Arbeit).



	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Stribild® - Verordnungen	0	0	0	0	0	15700	0
Stribild® - Nettokosten in EUR	-	-	-	-	-	40.485.000	-

Abbildung 13: Anzahl an Verordnungen von Stribild®

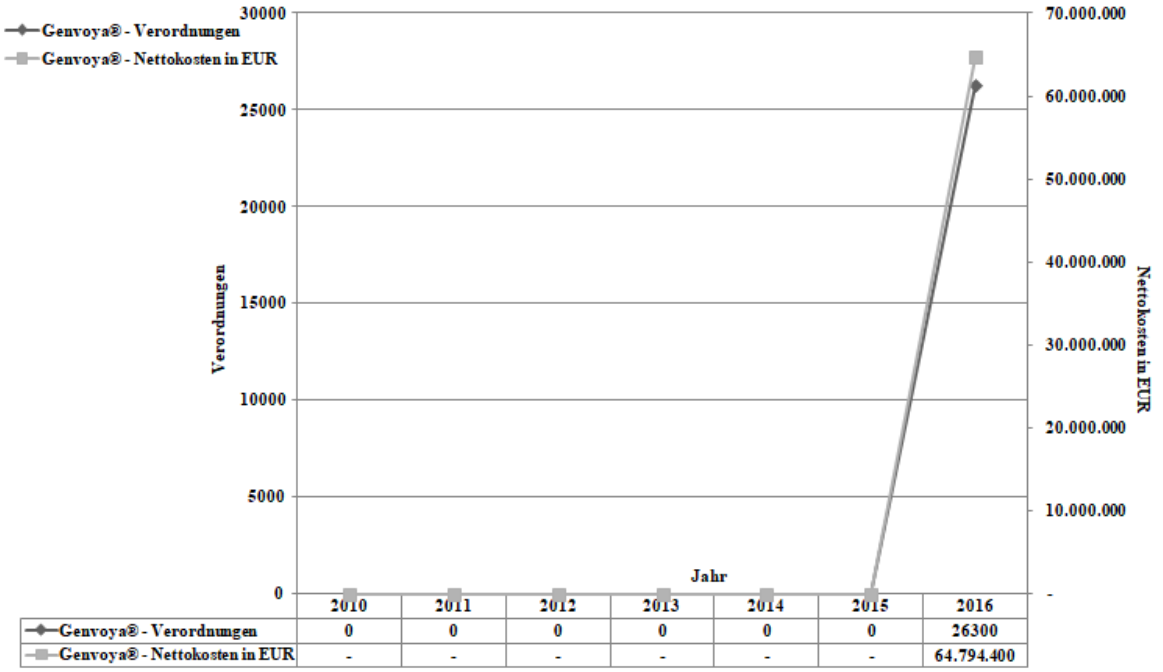
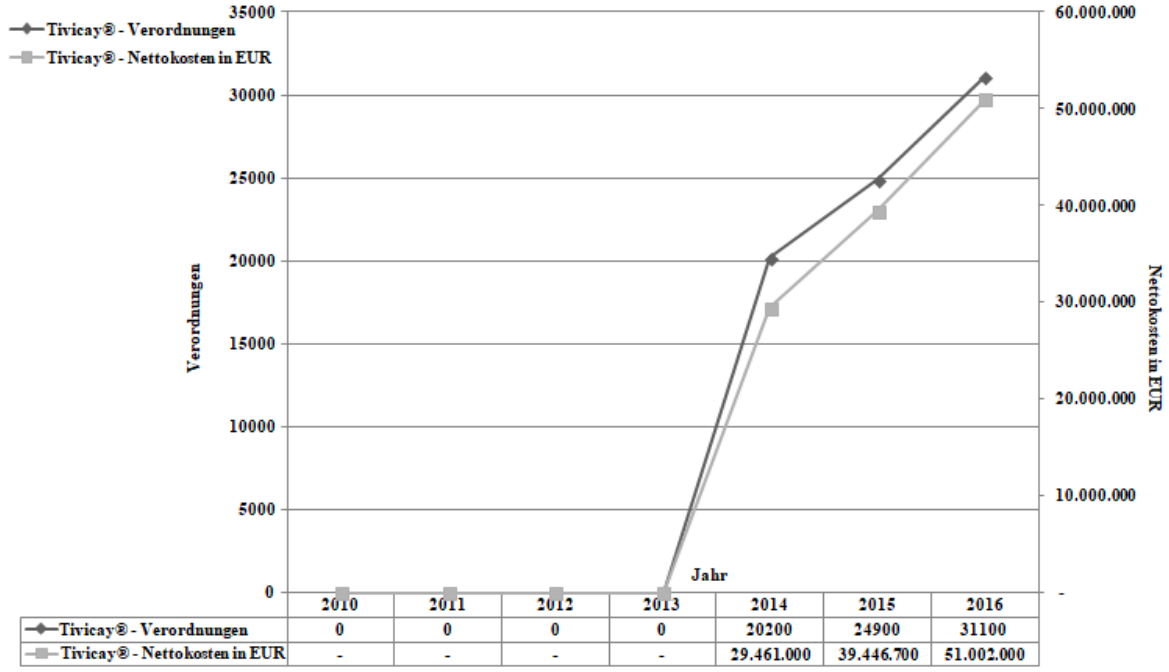


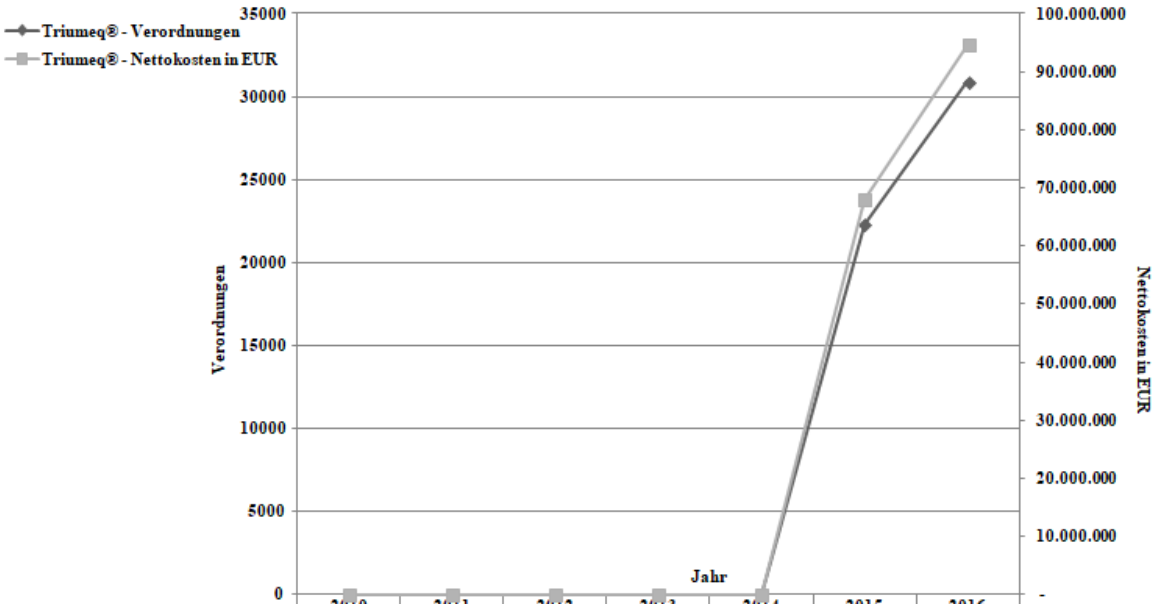
Abbildung 14: Anzahl an Verordnungen von Genvoya®

Dolutegravir hat im Vergleich zu Elvitegravir schneller größere Marktanteile gewinnen können, sowohl als Monopräparat (Tivicay®) als auch in Verbindung mit NRTI (Triumeq®). Addiert man die Anzahl von Verordnungen dolutegravirhaltiger Arzneimittel, so liegt die Anzahl an Verordnungen bei über 60.000 im Jahr 2016; die Nettokosten für die GKV betrugen fast 150 Millionen Euro. Quantitativ besitzen die beiden Arzneimittel ähnliche Marktanteile bei deutlich höheren Kosten für Triumeq®, das jedoch auch nicht mehr mit weiteren Arzneimitteln kombiniert werden muss (Abbildung 15 und Abbildung 16). Es ist davon auszugehen, dass viele Nutzer von Isentress® auf eines der beiden Arzneimittel umgestellt worden sind, die jeweils nur einmal täglich einzunehmen sind, da dieses Arzneimittel in diesen Jahren stark an Bedeutung verloren hat (Abbildung 12).



	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Tivicay® - Verordnungen	0	0	0	0	20200	24900	31100
Tivicay® - Nettokosten in EUR	-	-	-	-	29.461.000	39.446.700	51.002.000

Abbildung 15: Anzahl an Verordnungen von Tivicay®



	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Triumeq® - Verordnungen	0	0	0	0	0	22300	30900
Triumeq® - Nettokosten in EUR	-	-	-	-	-	67.889.500	94.636.900

Abbildung 16: Anzahl an Verordnungen von Triumeq®

Mit fast 225.000 Verordnungen im Jahr 2011 hat sich der Marktanteil von HIV-Proteasehemmstoffen auf nur noch rund 130.000 im Jahre 2016 deutlich reduziert. Alle erhältlichen Arzneimittel mussten einen Rückgang verzeichnen. Dies geht mit der Tendenz zur Verordnung von Therapieregimen einher, die nur noch einmal täglich einzunehmen sind und nur aus einer einzigen Tablette bestehen. Diese Eigenschaft erfüllt keines der aktuell erhältlichen Arzneimittel, die einen HIV-Proteasehemmstoff enthalten (Abbildung 17).

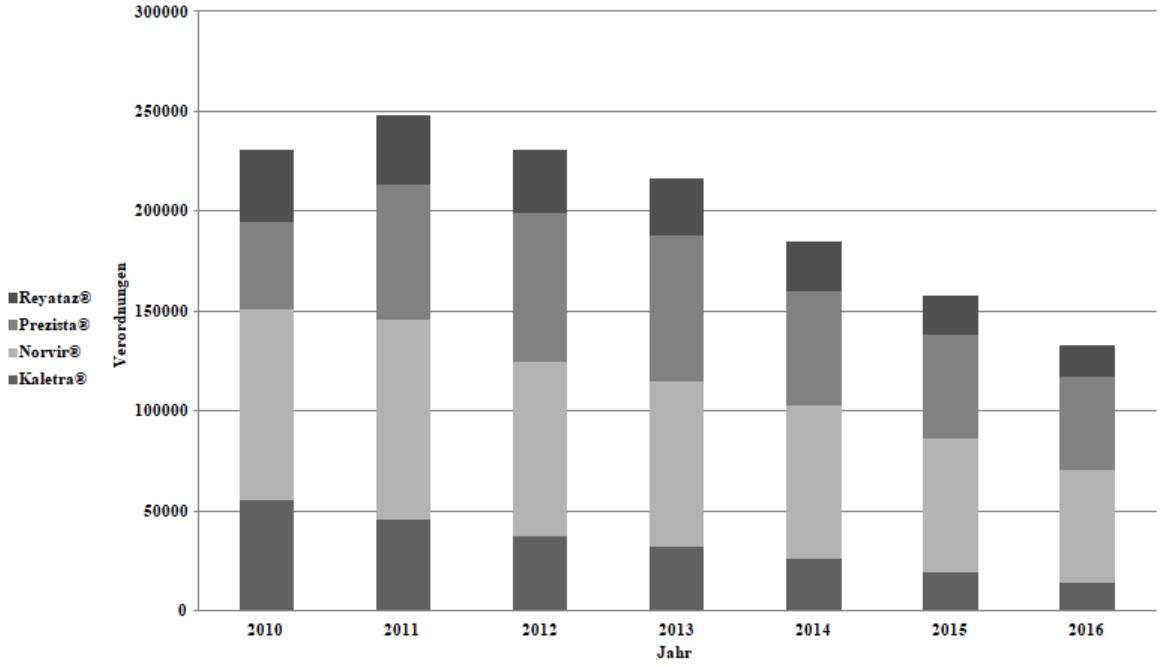
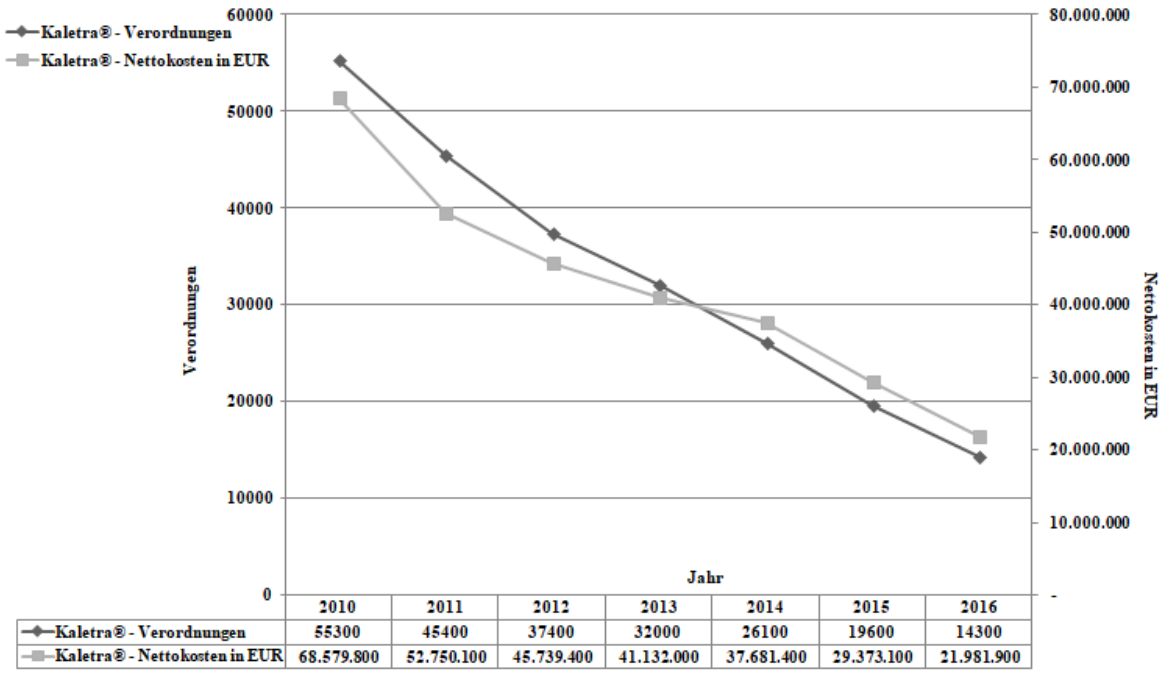


Abbildung 17: Anzahl an Verordnungen, die einen HIV-Proteaseinhibitor enthalten

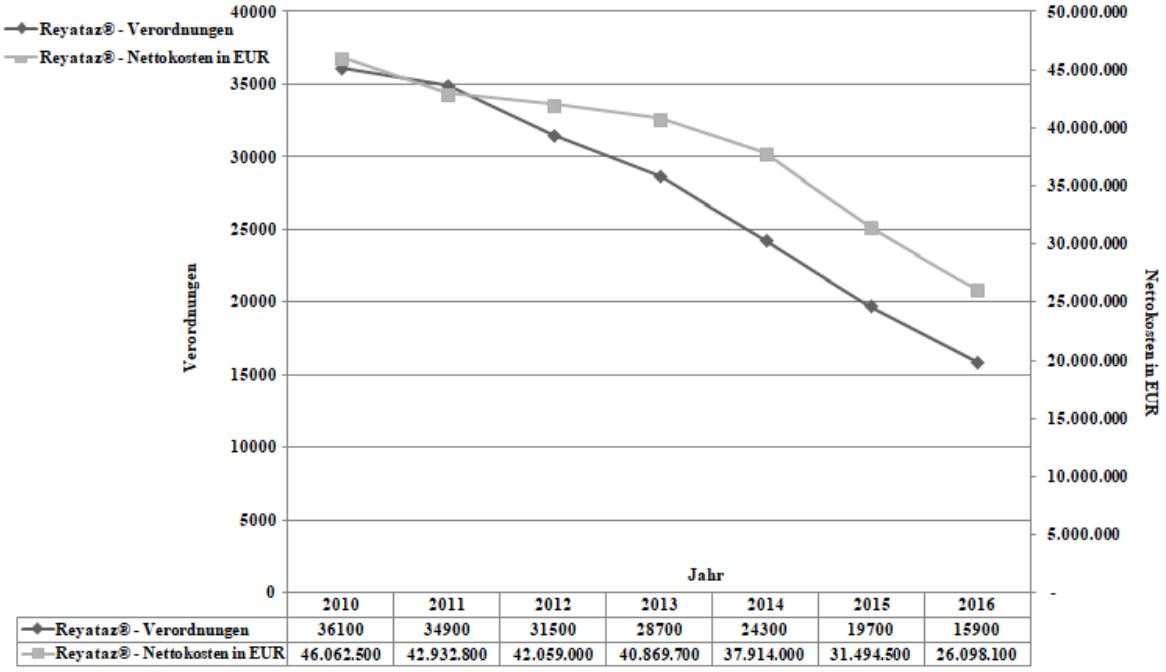
Kaletra®, das Lopinavir als antiretroviralen Wirkstoff enthält sowie Ritonavir in subtherapeutischer Dosierung als Wirkstoffverstärker, verliert zunehmend an Bedeutung. Von mehr als 55.000 Verordnungen im Jahr 2010 ist der Marktanteil um fast 75 Prozent auf unter 15.000 Verordnungen gesunken. Die Gesamtkosten für die GKV sind in etwa gleich stark abgefallen (Abbildung 18). Das Arzneimittel ist inzwischen patentfrei erhältlich, wird jedoch bisher auch weiterhin nur von Abbvie bzw. Reimporteuren vertrieben (Lauer-Taxe, Stand: September 2018).



	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Kaletra® - Verordnungen	55300	45400	37400	32000	26100	19600	14300
Kaletra® - Nettokosten in EUR	68.579.800	52.750.100	45.739.400	41.132.000	37.681.400	29.373.100	21.981.900

Abbildung 18: Anzahl an Verordnungen von Kaletra®

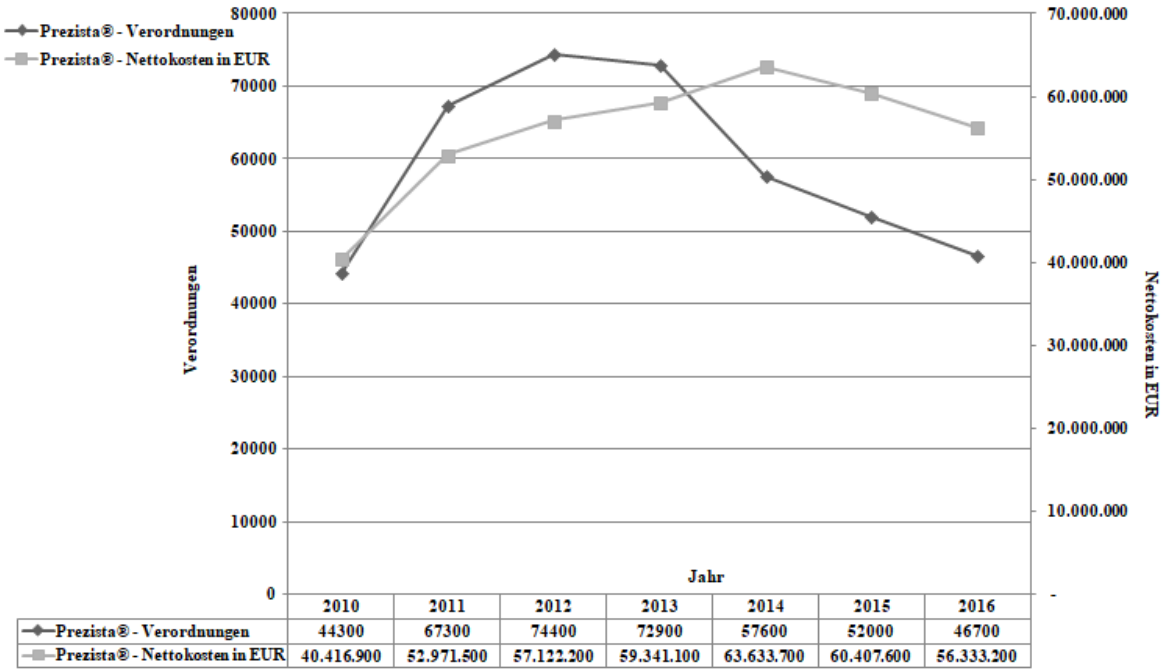
Auch Reyataz® (Atazanavir) wurde 2016 nur halb so häufig verordnet wie im Jahre 2010 und hat kontinuierlich an Marktanteil verloren (Abbildung 19).



	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Reyataz® - Verordnungen	36100	34900	31500	28700	24300	19700	15900
Reyataz® - Nettokosten in EUR	46.062.500	42.932.800	42.059.000	40.869.700	37.914.000	31.494.500	26.098.100

Abbildung 19: Anzahl an Verordnungen von Reyataz®

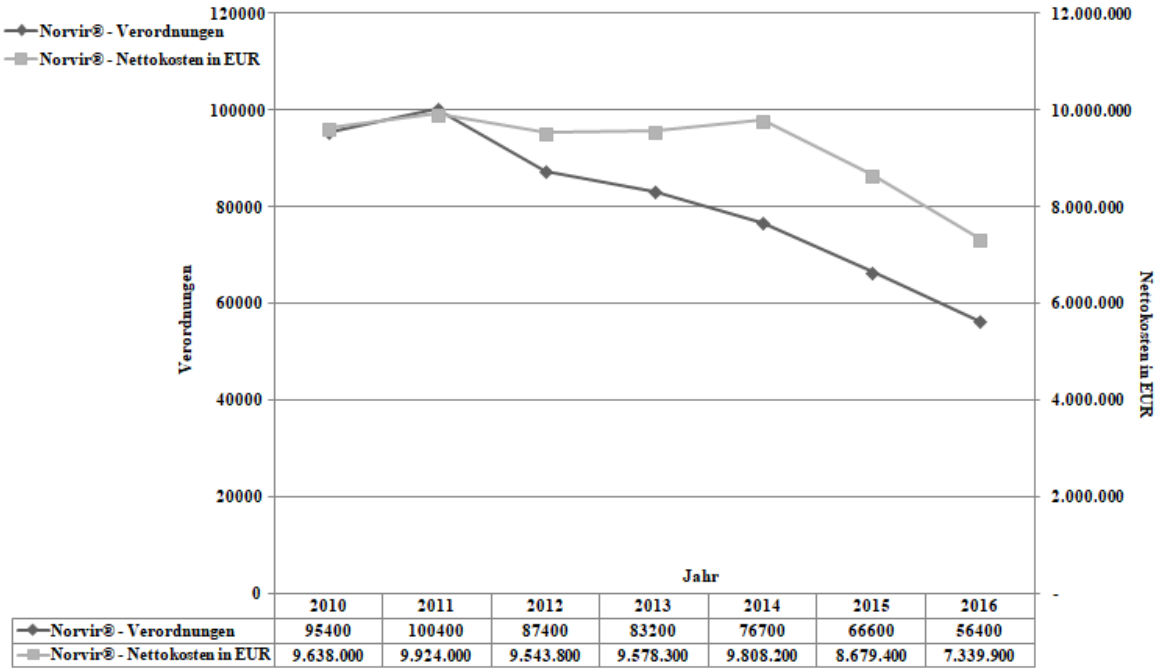
Prezista® (Darunavir) konnte zwischen den Jahren 2010 und 2013 deutliche Steigerungen in der Verordnungshäufigkeit verzeichnen, verlor die Gewinne bis zum Jahre 2016 jedoch wieder und liegt zu diesem Zeitpunkt in etwa auf dem Niveau von 2010. Obwohl im Jahre 2010 ein deutlicher Rückgang an Verordnungen zu verzeichnen war, ging dies mit einer Kostensteigerung einher, die sich aus Anpassungen des „Herstellerrabatts“ ergibt. (Abbildung 20).



	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Prezista® - Verordnungen	44300	67300	74400	72900	57600	52000	46700
Prezista® - Nettokosten in EUR	40.416.900	52.971.500	57.122.200	59.341.100	63.633.700	60.407.600	56.333.200

Abbildung 20: Anzahl an Verordnungen von Prezista®

Ritonavir kann sowohl als pharmakokinetischer Verstärker, insbesondere für andere HIV-Protease–hemmstoffe, als auch in hoher Dosis als antiretroviral wirksame Substanz eingesetzt werden. Die Verordnungshäufigkeit ist seit 2011 rückläufig und die Anzahl verordneter Packungen hat sich seitdem in etwa halbiert. Da Ritonavir fast immer als Verstärker zu anderen HIV-Proteasehemm–stoffen gegeben wird und diese gesamte Substanzklasse immer seltener eingesetzt wird (Abbildung 17), geht der weniger häufige Einsatz von Norvir® damit einher. Anders als das neu entwickelte Tybost® (Cobicistat), ist Norvir® jedoch auch im aktuellen Arzneiverordnungs-Report enthalten und wurde nicht von der neuen Substanz verdrängt (Abbildung 21).



	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Norvir® - Verordnungen	95400	100400	87400	83200	76700	66600	56400
Norvir® - Nettokosten in EUR	9.638.000	9.924.000	9.543.800	9.578.300	9.808.200	8.679.400	7.339.900

Abbildung 21: Anzahl an Verordnungen von Norvir®

NNRTI haben insgesamt von 2010 bis zum Jahre 2016 an Bedeutung verloren: Lagen die Verordnungszahlen 2010 bei mehr als 100.000 Verordnungen jährlich, so sind diese bis 2016 um rund ein Drittel abgefallen (Abbildung 22).

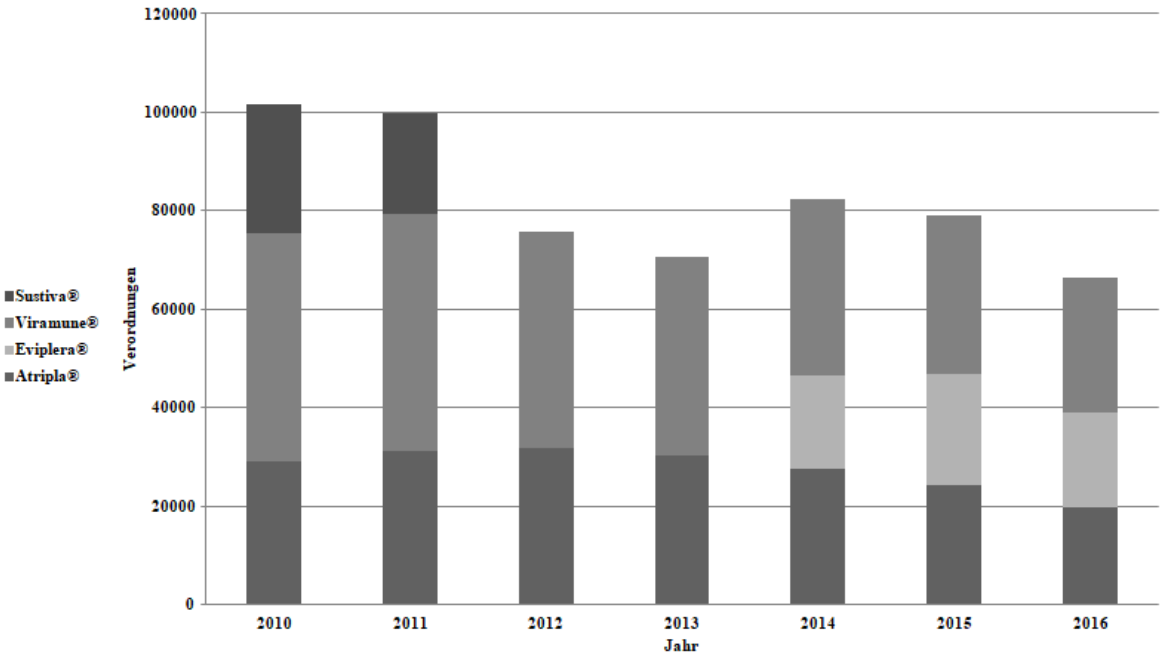


Abbildung 22: Anzahl an Verordnungen, die einen NNRTI enthalten

Sustiva® wurde 2010 und 2011 im Arzneiverordnungs-Report erfasst, danach jedoch nicht mehr. Die fallenden Verordnungszahlen sind somit noch vor Ablauf des Patents eingetreten. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass insbesondere die Einführung von Atripla®, das Efavirenz zusammen mit zwei NRTI enthält, zu einer Abnahme an Verordnung von Sustiva® geführt hat (Abbildung 23).

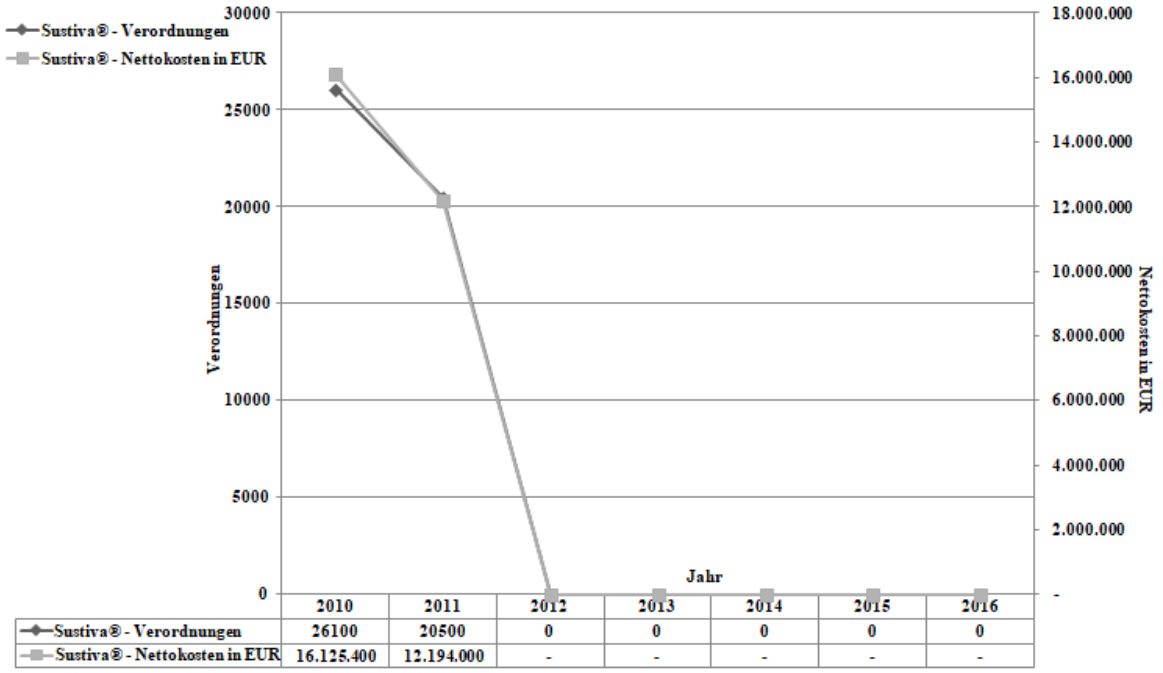
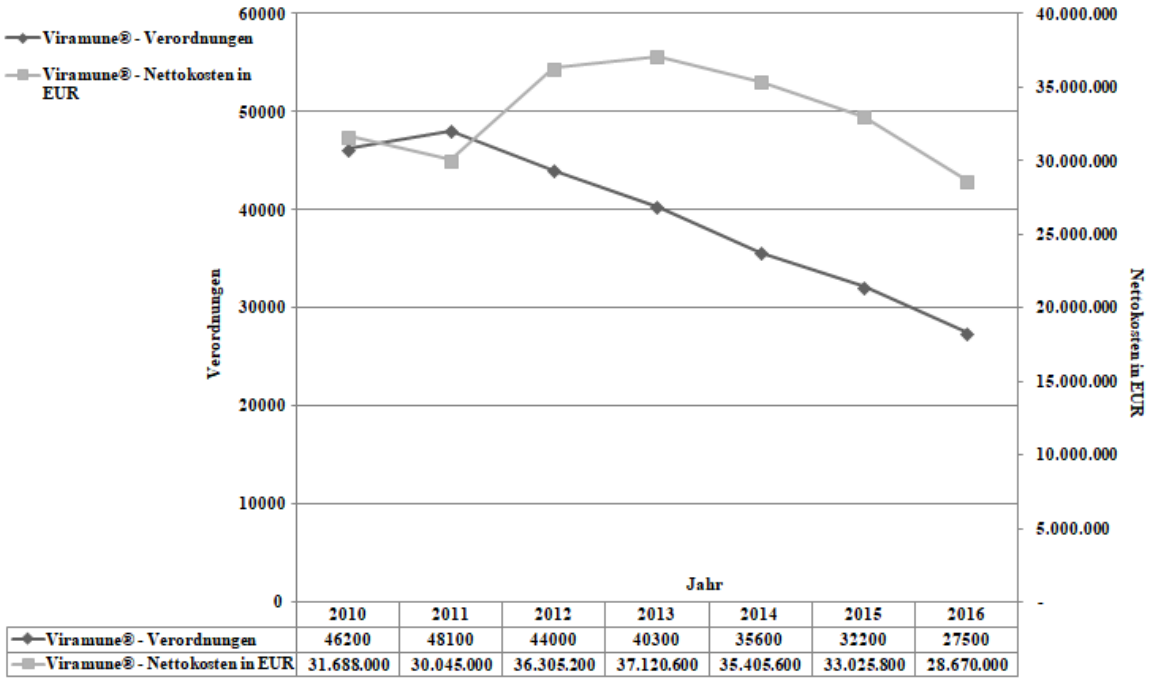


Abbildung 23: Anzahl an Verordnungen von Sustiva®

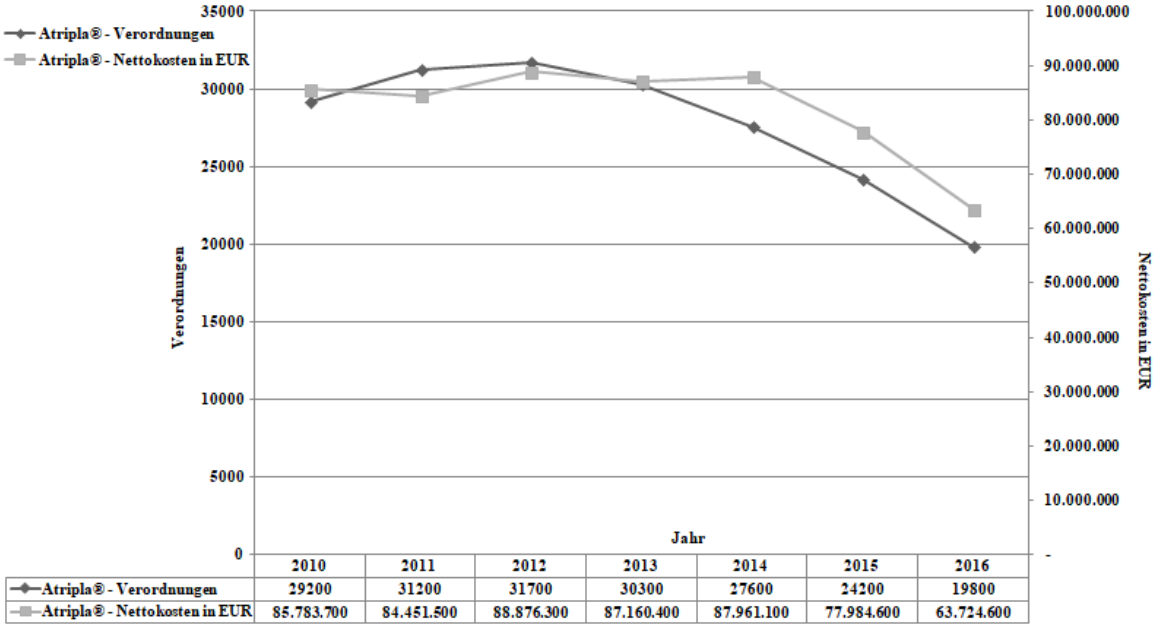
Viramune® wird seit 2011 in Deutschland immer seltener verordnet. Da Nevirapin nicht in fixer Kombination mit anderen Arzneistoffen erhältlich ist, wirkt sich der Trend hin zu einer möglichst geringen Anzahl einzunehmender Tabletten negativ auf die Verordnungshäufigkeit von Viramune® aus. Anders als die Anzahl an Verordnungen, haben sich die Nettokosten in der GKV für Nevirapin kaum verändert. Auch Nevirapin ist mittlerweile generisch erhältlich (Abbildung 24).



	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Viramune® - Verordnungen	46200	48100	44000	40300	35600	32200	27500
Viramune® - Nettokosten in EUR	31.688.000	30.045.000	36.305.200	37.120.600	35.405.600	33.025.800	28.670.000

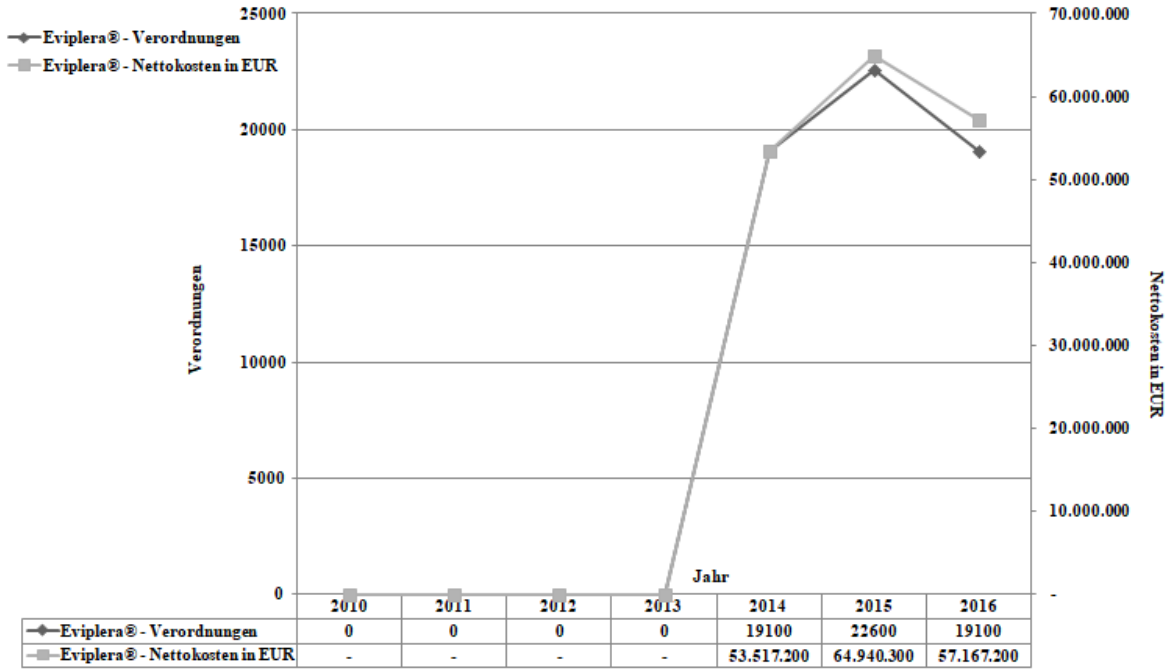
Abbildung 24: Anzahl an Verordnungen von Viramune®

Atripla®, das erste Arzneimittel, das eine einmal tägliche Einnahme mit nur einer einzigen Applikationseinheit ermöglichte, weist zwischen 2010 und 2013 eine stabile Anzahl an Verordnungen auf. Seit 2014 sind die Verordnungszahlen jedoch rückläufig; 2016 lagen diese nur noch bei circa zwei Dritteln des Maximums im Jahre 2012 (Abbildung 25). Während die Verordnungszahlen für dieses Arzneimittel seit 2014 stetig sinken, ist seit 2014 Eviplera®, das anstelle von Efavirenz Rilpivirin enthält, im Arzneiverordnungs-Report aufgeführt. Im Jahre 2016 entspricht die Anzahl an Verordnungen von Eviplera® in etwa denen von Atripla®; Eviplera® wurde allerdings 2016 weniger häufig verordnet als noch 2015 (Abbildung 25 und Abbildung 26).



	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Atripla® - Verordnungen	29200	31200	31700	30300	27600	24200	19800
Atripla® - Nettokosten in EUR	85.783.700	84.451.500	88.876.300	87.160.400	87.961.100	77.984.600	63.724.600

Abbildung 25: Anzahl an Verordnungen von Atripla®



	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Eviplera® - Verordnungen	0	0	0	0	19100	22600	19100
Eviplera® - Nettokosten in EUR	-	-	-	-	53.517.200	64.940.300	57.167.200

Abbildung 26: Anzahl an Verordnungen von Eviplera®

Insgesamt betrachtet, sind die Gesamtausgaben der GKV für antiretrovirale Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Erkrankung erheblich gestiegen. Diese Mehrausgaben sind insbesondere auf die Einführung von Kombinationsarzneimitteln zurückzuführen, die mehr als zwei Wirkstoffe enthalten. Immer häufiger enthalten diese Ein-Tabletten-Regime einen Integrasehemmstoff, während NNRTI, vor allem jedoch Proteasehemmstoffe deutlich seltener klinisch eingesetzt werden (Abbildung 2). Auch wenn neue Arzneimittel schnell in den Markt drängen, so erscheint die dauerhafte Etablierung als Therapiestandard schwierig, wie zum Beispiel das Fertigarzneimittel Stribild® zeigt (Abbildung 13). Obwohl zum Beispiel Stribild® innerhalb kurzer Zeit von Genvoya® hinsichtlich seiner Bedeutung als antiretrovirales Arzneimittel abgelöst worden ist, fällt auf, dass Tenofoviralafenamid seine Vorgängersubstanz Tenofovirdisoproxil nicht generell ablösen konnte, da Odefsey® und Descovy® in den aktuellen Arzneiverordnungs-Reports nicht aufgeführt werden, Eviplera® und Truvada® hingegen genannt werden. Weiterhin fehlt Edurant®, das Rilpivirin als einzelne Substanz enthält und vom G-BA als eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien zur Behandlung von HIV-Infektionen geführt wird. Rilpivirin scheint, im Gegensatz zu zum Beispiel Dolutegravir, deutlich häufiger in fixer Kombination verordnet zu werden (Abbildung 15, Abbildung 16 und Abbildung 26). In der Regel korrelieren die Gesamtausgaben der GKV direkt mit der Gesamtanzahl an Verordnungen der entsprechenden Arzneimittel. Durch äußere Effekte wie der Anpassung des Rabatts gemäß §130a SGB V konnten jedoch zeitweise gegenteilige Effekte erzielt werden, beispielsweise im Jahre 2014, wie anhand der Zahlen zum Arzneimittel Truvada® zu erkennen ist (Abbildung 9). Diese Anpassung betrifft jedoch alle betrachteten Präparate, da diese Veränderung etliche Präparate betrifft.

5 Aktuelle Entwicklungen und Fazit

Insbesondere im Bereich der chronischen Hepatitis C - Erkrankung konnte der deutsche Arzneimittelmarkt große Sprunginnovationen verzeichnen, die die Therapie dieser Krankheit regelrecht revolutioniert haben. Die Ansprechraten der neuen Substanzen liegen inzwischen bei nahezu 100 Prozent bei guter bis sehr guter Verträglichkeit. Allerdings sind die zugelassenen Arzneimittel äußerst kurzlebig und werden oftmals bereits nach wenigen Jahren wieder vom Markt genommen oder von konkurrierenden Produkten verdrängt. Durch die Vielzahl an Substanzen, die eingesetzt werden können, um eine vergleichsweise kleine Gruppe von Patienten zu heilen, ist, wie in Abschnitt 4 dieser Arbeit gezeigt werden konnte, die Anzahl an Verordnungen für derartige Präparate insgesamt gering. Dazu trägt auch bei, dass keine lebenslange Therapie notwendig ist.

Im Bereich der HIV-Erkrankung hingegen sind zwar innerhalb der letzten Jahre mehrere Wirkstoffe zur Behandlung der HIV-Erkrankung zugelassen worden, neue Substanzklassen wurden jedoch nicht entwickelt. Stattdessen wurde insbesondere die Klasse der Integrasehemmstoffe, deren erster Vertreter Raltegravir war, um etliche Substanzen erweitert. Erscheint die vergrößerte Anzahl an Wirkstoffen zunächst als vorteilhaft für die Therapie, so birgt diese jedoch volkswirtschaftlich auch Risiken, da die neuen Arzneimittel nicht immer einen Zusatznutzen für die Patienten, jedoch immer für die pharmazeutischen Unternehmen haben, die über die Patente das Recht besitzen, ihre Mittel exklusiv zu vermarkten. Ohne die Definition entsprechender Festbeträge drohen dem öffentlichen Gesundheitssystem durch die Verordnung entsprechender Präparate erhebliche finanzielle Belastungen.

Neue Arzneimittel in diesem Indikationsgebiet zeigen inzwischen häufig nur noch eine Nicht-Unterlegenheit, jedoch keine Überlegenheit mehr gegenüber zweckmäßigen Vergleichstherapien. Die Ansprechraten sind im Allgemeinen hoch, so dass eine Überlegenheit bei Parametern wie der Senkung der Viruslast oder der Gesamtmortalität vergleichsweise schwer zu belegen wäre. Äquivalenz- bzw. Nicht-Unterlegenheitsstudien sind jedoch umstritten, da sich in der Regel weniger Probanden an einer solchen Studie beteiligen als an einer kontrollierten klinischen Studie, die eine Überlegenheit belegen kann. Die pharmazeutischen Unternehmen, die diese Studien finanzieren, sparen durch die Nutzung dieses Studientyps erhebliche finanzielle Mittel ein. Das Resultat kann ein Arzneimittelmarkt sein, in dem sich viele patentgeschützte und somit auch teure Arzneimittel befinden, die mehr oder weniger gleichwertig sind. Allerdings kann im Bereich der HIV-Erkrankung eine große Auswahl an Substanzen sinnvoll sein, da etliche Resistenzen bekannt sind oder neu entstehen, die sich oftmals nur gegen einzelne Wirkstoffe richten. Auch bei Vorliegen einer Allergie oder Unverträglichkeit kann das Vorhandensein von therapeutischen Alternativen

dem Therapieerfolg dienlich sein, auch wenn sich aus Studiendaten keine signifikanten Vorteile ermitteln lassen (Lange et al., 2007).

Problematisch ist zudem, dass die klinischen Studien nahezu ausschließlich von pharmazeutischen Unternehmen finanziert werden, die sich positive Resultate erhoffen. Die Auswertung und Interpretation der Studienergebnisse erfolgt in der Regel ebenfalls nicht durch unabhängige Experten, sondern von Personen, die dem jeweiligen Unternehmen nahe stehen und, wie beschrieben, diese Arzneimittel vergleichsweise schnell in Leitlinien aufnehmen lassen möchten, an denen sie zum Teil selbst beteiligt sind. Dass die Finanzierung durch die Pharmaunternehmen Auswirkungen auf die Studienergebnisse hat, konnte bereits im Rahmen größerer Analysen demonstriert werden (Flacco et al., 2015).

Bezogen auf nicht vorbehandelte HIV-Patienten, konnte keiner der innerhalb der letzten Jahre neu zugelassenen Wirkstoffe deutlich bessere Ansprechraten erzielen als eine bereits etablierte Therapie aus z.B. Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin und Efavirenz. Lediglich kleinere Patientenkollektive, deren Erreger bestimmte Mutationen aufwies, profitierten von dem einen oder anderen neuen Wirkstoff. Im Fokus der pharmazeutischen Unternehmen steht in diesem Indikationsgebiet inzwischen eher die Akzeptanz der Therapie, die durch das Vermeiden von unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbessert werden soll. Wie bereits erörtert, ist dies beispielsweise bei Rilpivirin und Dolutegravir gelungen. Allerdings sind mit Elvitegravir, Tenofoviralafenamid und Cobicistat auch Wirkstoffe zugelassen worden, deren Nutzen eher zweifelhaft erscheint: Elvitegravir muss als bisher einziger Integrasehemmstoff durch Ritonavir oder Cobicistat kinetisch verstärkt werden und birgt neue Risiken für pharmakologische Interaktionen mit anderen Arznei- oder auch Nahrungsmitteln. Die neue Salzform von Tenofovir scheint sich weniger stark auf die Knochendichte auszuwirken als sein Vorgänger, doch ob diese Veränderung tatsächlich auch klinisch relevant ist, ist aktuell unklar. Für Cobicistat ist dagegen niemals ein therapeutischer Nutzen propagiert worden; der Wirkstoff ist lediglich technologisch leichter zu verarbeiten als Ritonavir und allenfalls als pharmazeutisch-technologische Innovation zu betrachten.

Bereits in kurzer Zeit dürften die nächsten antiretroviralen Arzneimittel in den Arzneimittelmarkt eingeführt werden. Unter diesen befinden sich wieder zwei Integrasehemmstoffe: Bictegravir und Cabotegravir. In Analogie zu Elvitegravir, das genau wie Bictegravir von Gilead Sciences entwickelt worden ist, wird dieser Wirkstoff vermutlich ausschließlich in fixer Kombination mit Emtricitabin und Tenofoviralafenamid vertrieben werden. Das pharmazeutische Unternehmen schließt durch diese Marketingstrategie nicht nur die Kombination mit anderen *backbones* aus, sondern auch, dass kostengünstige Generika, die zum Beispiel Tenofovirdisoproxil anstelle von Tenofoviralafenamid enthalten, eingesetzt werden können, obwohl der Zusatznutzen der neuen

Salzform zumindest fraglich erscheint. Das öffentliche Gesundheitssystem, insbesondere aber die GKV, wird durch diese Strategie höher belastet werden als notwendig (Daar et al., 2018).

Gleichzeitig wird mit den beiden neuen Wirkstoffen die Anzahl der verfügbaren Integrasehemmstoffe auf insgesamt fünf Alternativen erweitert werden. Der Stellenwert von immer mehr Arzneistoffen in dieser Klasse ist jedoch vor dem Hintergrund des breiten Ansprechens von HIV-1 auf insbesondere Dolutegravir kritisch zu hinterfragen.

Der Integrasehemmstoff Cabotegravir, strukturell eng mit Dolutegravir verwandt und genau wie dieser bereits erhältliche Wirkstoff von ViiV Healthcare vermarktet, befindet sich noch in der Entwicklung. Im Unterschied zum bereits verfügbaren Mittel wird Cabotegravir nur mit Rilpivirin kombiniert und das *backbone* aus NRTI entfällt. Darüber hinaus ist eine intramuskuläre Injektion der Wirkstoffkombination möglich, sodass bei dieser Medikation keine Tabletteneinnahme mehr erforderlich ist. In dieser Folge kann es auch nicht mehr zu einer fehlerhaften bzw. vergessenen Einnahme kommen. Stattdessen kann die Gabe, die direkt beim behandelnden Arzt stattfindet, überwacht und gesteuert werden. Die Kombination aus Cabotegravir und Rilpivirin wurde im Rahmen der offenen Phase-III-Studien SWORD-1 und SWORD-2 gegenüber einer herkömmlichen antiretroviralen Therapie erprobt und zeigte dabei eine Gleichwertigkeit, jedoch keine Überlegenheit (Llibre et al., 2018). Ob die Anwender die Injektion, die bisher experimentell alle vier oder alle acht Wochen, je nach applizierter Wirkstoffmenge, tatsächlich einer Tabletteneinnahme vorziehen, muss sich dabei erst in der Praxis zeigen. Im Rahmen der unverblindeten Studie LATTE-2 konnte jedoch in Bezug auf die Wirksamkeit der neuen Therapiemethode die Äquivalenz bei therapienaiven, mit HIV-1 infizierten Erwachsenen gegenüber einer Therapie aus Cabotegravir, Lamivudin und Abacavir gezeigt werden, die als Tablette einzunehmen war (Margolis et al., 2017). Die Substanz wird auch testweise als Mittel zur Präexpositionsprophylaxe eingesetzt. Im Rahmen der doppelt verblindeten Studie ECLAIR erfolgte die Gabe an gesunde Erwachsene alle zwölf Wochen nach einer zunächst peroralen Gabe des Wirkstoffes. Da das pharmakokinetische Profil jedoch nicht den Erwartungen der Entwickler entsprach, muss die Therapie vor einem Einsatz in der Breite seitens des pharmazeutischen Herstellers angepasst werden (Markowitz et al., 2017).

Wie in der Datenanalyse (Abschnitt 4 dieser Arbeit) gezeigt werden konnte, werden immer häufiger Kombinationsmittel verordnet, die alle für die Therapie notwendigen Wirkstoffe enthalten. Dies ist aktuell nicht möglich, sofern auch HIV-Proteasehemmstoffe eingesetzt werden sollen. Mit Symtuza® soll sich dies nun ändern, da neben Darunavir auch Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviralafenamid in diesem Arzneimittel enthalten sind. Es ist daher damit zu rechnen, dass dieses Therapieregime in den nächsten Jahren an Bedeutung gewinnen wird (Eron et al., 2018).

Mit dem Wirkstoff ABX464, der vom weniger bekannten Unternehmen Abivax patentiert und entwickelt wird, ist aktuell ein Arzneimittel verfügbar, das einer neuen Substanzklasse angehört. Das Prodrug, das innerhalb des Körpers zu seiner eigentlichen Wirkform metabolisiert wird, soll nicht nur die Viruslast des Anwenders, sondern gleichzeitig auch die Mutationsrate des Erregers herabsenken. Das Virusreservoir soll sich innerhalb des Anwenders erniedrigen und die Substanz insgesamt antientzündliche Wirkeigenschaften besitzen. Der exakte Wirkmechanismus ist bisher jedoch nicht publiziert worden, doch scheint eine Interaktion mit dem viralen *rev*-Protein zu bestehen; innerhalb kleinerer klinischer Studien konnte eine Wirksamkeit nach peroraler Einnahme des Wirkstoffs bereits gezeigt werden (Scherrer et al., 2016; Steens et al., 2017).

Mit Ibalizumab ist zudem ein Wirkstoff für multiresistente HI-Viren entwickelt worden. Der Antikörper fungiert als *Entry*-Inhibitor und soll als *Orphan*-Arzneimittel vermarktet werden (Emu et al., 2018).

Mit der Zulassungserweiterung von Truvada® als Chemoprophylaxe von Personen aus Risikogruppen ist die HIV-Erkrankung wieder im Fokus der Gesundheitspolitik angelangt. Kritiker der Methode können, wie sich aus den zitierten Studien zur PrEP ableiten lässt, darauf verweisen, dass die Kombination aus Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin zwar gegen HIV, aber nicht gegen andere Erkrankungen wie die Syphilis, Gonorrhoe oder Chlamydien wirksam ist und diese in der Tat auch häufig bei den Nutzern diagnostiziert werden. Ethisch ist es allerdings mehr als zweifelhaft, ob die Vorenthaltung nachweislich wirksamer Therapiemethoden mit dem gesetzlichen Auftrag der Krankenversicherungen vereinbar ist. Da eine gesteigerte Risikobereitschaft oftmals mit dem Vorhandensein einer depressiven Erkrankung korreliert, ist es fraglich, ob der einzelne Betroffene absichtlich verstärkt Risiken eingeht oder dies eher aus einer Art innerem Zwang heraus geschieht (vgl. Abschnitt 2.6.2 dieser Arbeit). In diesem Falle wäre demnach eine Art krankhafter Aspekt zu berücksichtigen, der die Kostenübernahme der PrEP in jedem Fall rechtfertigen würde. Gleichzeitig müsste in diesem Rahmen jedoch auch auf das Vorhandensein einer psychischen Erkrankung hin untersucht werden.

Unter Auslassung ethischer oder ideologischer Aspekte wäre die Kostenübernahme der neuen Methode bei entsprechender Risikoexposition in jedem Falle wirtschaftlich. Verweise auf den Gebrauch von Kondomen und das Vermeiden von Risikoquellen sind indes nicht hilfreich: Wie beschrieben, gelingt es trotz zahlreicher Aufklärungskampagnen rund um das Thema AIDS nicht, die Anzahl an HIV-Neuinfektionen deutlich abzusenken. Die PrEP bietet hier eine neue Möglichkeit, dieses Ziel zu erreichen und erlaubt auch eine Motivation von Personen, die aus verschiedenen Gründen auf den Gebrauch physikalischer Methoden verzichten wollen (vgl. Abschnitt 2.6.2 dieser Arbeit).

Um in den kommenden Jahren das Gesundheitssystem vor immer höheren Ausgaben für neue Arzneimittel zu schützen, müsste ein aktives Eingreifen von politischer Seite her erfolgen:

Die zügige Schaffung von Festbetragsgruppen durch den G-BA zwecks Kostenersparnis der Krankenkassen erscheint zum Beispiel mit Blick auf die vielen Integrasehemmstoffe sinnvoll. Auch müsste den pharmazeutischen Unternehmen die Möglichkeit einer freien Preisgestaltung innerhalb der ersten zwölf Monate von Beginn der Markteinführung an genommen werden, um Scheininnovationen, die neu und teuer, aber womöglich nicht sinnvoll und notwendig für die Patientenversorgung sind, zu unterbinden. Die Unternehmen verlören somit das Interesse daran, eine große Anzahl von ähnlichen Arzneimitteln zu vermarkten. Dies würde eine Veränderung des AMNOG-Prozesses bedeuten, der aber schon seit langer Zeit von Experten gefordert wird. Fraglich ist auch, ob tatsächlich jede kleine Innovation mit hohen Kosten einhergehen muss: Allein durch die Einnahme von zwei statt nur einer einzelnen Tablette pro Tag lassen sich große Summen einsparen und gehen mit nur einem geringen Verlust an Lebensqualität einher (Walensky et al., 2013). Es müsste daher auch offen diskutiert werden, ob alle Patienten tatsächlich die einfachste Therapie erhalten müssen oder ob aus Gründen der Kosteneffizienz nicht auch Einschränkungen erlaubt sein dürfen, um die Stabilität der Sozialversicherungen zu sichern.

6 Literaturverzeichnis

1. Abbvie (2017a): Fachinformation Exviera® 250mg Filmtabletten. Stand der Information: November 2017

2. Abbvie (2017b): Fachinformation Kaletra® 200mg/50mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2017

3. Abbvie (2017c): Fachinformation Norvir® 100mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2017

4. Abbvie (2017d): Fachinformation Viekirax® 12,5mg/75mg/50mg Filmtabletten. Stand der Information: November 2017

5. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA et al. (2010): Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. Science 329(5996): 1168–1174. doi: 10.1126/science.1193748

6. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR et al. (2014a): Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 370(16): 1483–1493. doi: 10.1056/NEJMoa1316366

7. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P et al. (2014b): Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 370(20): 1889–1898. doi: 10.1056/NEJMoa1402454

8. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV et al. (2014): ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterology 147(2): 359-365.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.045

9. Appel N, Zayas M, Miller S et al. (2008): Essential role of domain III of nonstructural protein 5A for hepatitis C virus infectious particle assembly. PLoS Pathog 4(3): e1000035. doi: 10.1371/journal.ppat.1000035

10. arznei-telegramm (2018): Präexpositionprophylaxe gegen HIV mit Tenofovir plus Emtricitabin: …wirksam, empfohlen, aber nicht erstattet? a-t 2018; 49: 17-20

11. Ärzteblatt (2017): Bundestag beschließt Arzneimittelersorgungsstärkungsgesetz. https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/73549/Bundestag-beschliesst-Arzneimittelversorgungsstaerkungsgesetz Letzter Zugriff: Januar 2018

12. AWMF - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (2017a): Aktuelle Leitlinien (Listen). https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien/ll-liste/deutsche-aids-gesellschaft.html Letzter Zugriff: September 2017

13. AWMF - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (2017b): Satzung der AWMF. http://www.awmf.org/die-awmf/satzung.html. Letzter Zugriff: September 2017

14. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. (2011): Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 364(13): 1207–1217. doi: 10.1056/NEJMoa1009482

15. Baeten JM, Donnell D, Ndase P et al. (2012:) Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. N Engl J Med 367(5): 399–410. doi: 10.1056/NEJMoa1108524

16. BAFA - Bundesamt für Wirtschaft und Ausfuhrkontrolle (2018): Herstellerabschläge der pharmazeutischen Unternehmen: Merkblatt für Unternehmen, die einen Antrag auf Ausnahme von den gesetzlichen Herstellerabschlägen nach § 130a Absatz 4 und 9 SGB V stellen. http://www.bafa.de/DE/Wirtschafts_Mittelstandsfoerderung/Handwerk_Industrie/Herstellerabschlaege/herstellerabschlaege_node.html Stand der Information: Mai 2018.

17. Baggaley RF, White RG, Boily M-C (2010): HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. Int J Epidemiol 39(4): 1048–1063. doi: 10.1093/ije/dyq057

18. Bailly F/Cotelle P (2015): The preclinical discovery and development of dolutegravir for the treatment of HIV. Expert Opin Drug Discov 10(11): 1243–1253. doi: 10.1517/17460441.2015.1064896

19. Bangsberg DR, Ragland K, Monk A et al. (2010): A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. AIDS 24(18): 2835–2840. doi: 10.1097/QAD.0b013e328340a209

20. Baron S, Poast J, Richardson CJ et al. (2000): Oral transmission of human immunodeficiency virus by infected seminal fluid and milk: a novel mechanism. J Infect Dis 181(2): 498–504. doi: 10.1086/315251

21. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F et al. (1983): Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 220(4599): 868–871

22. Bartenschlager R (2009): Hepatitis C - Virus. Grundlagen. In: Doerr HW/Gerlich WH (Hg.): Medizinische Virologie S. 402–424

23. Bartenschlager R, Lohmann V (2000): Replication of hepatitis C virus. J Gen Virol 81(Pt 7): 1631–1648. doi: 10.1099/0022-1317-81-7-1631

24. Birkus G, Wang R, Liu X et al. (2007): Cathepsin A is the major hydrolase catalyzing the intracellular hydrolysis of the antiretroviral nucleotide phosphonoamidate prodrugs GS-7340 and GS-9131. Antimicrob Agents Chemother 51(2): 543–550. doi: 10.1128/AAC.00968-06

25. Blashill AJ, Ehlinger PP, Mayer KH et al. (2015): Optimizing adherence to preexposure and postexposure prophylaxis: the need for an integrated biobehavioral approach. Clin Infect Dis 60 Suppl 3: S187-90. doi: 10.1093/cid/civ111

26. Boehringer Ingelheim (2016a): Fachinformation Aptivus® 100mg/mL Lösung zum Einnehmen. Stand der Information: Februar 2016

27. Boehringer Ingelheim (2016b): Fachinformation Aptivus® 250mg Weichkapseln. Stand der Information: Februar 2016

28. Boehringer Ingelheim (2016c): Fachinformation Viramune® 400mg Retardtabletten. Stand der Information: Januar 2016

29. Braun RW/Bartenschlager R (2010): Biologische Grundlagen und Taxonomie. In: Doerr HW/ Gerlich WH (Hg.): Medizinische Virologie. S. 7-32

30. Brinkmann RD (2014): Angewandte Gesundheitspsychologie, Pearson Studium, 1.Auflage 2014. ISBN 978-3868941654

31. Bristol-Myers Squibb (2016a): Fachinformation Reyataz® 100mg/150mg/200mg/300mg Hartkapseln. Stand der Information: Dezember 2016

32. Bristol-Myers Squibb (2016b): Fachinformation Reyataz® 50mg Pulver zum Einnehmen. Stand der Information: Dezember 2016

33. Bristol-Myers Squibb (2016c): Fachinformation Sustiva® 600mg Filmtabletten. Stand der Information: Januar 2016

34. Bristol-Myers Squibb (2016d): Fachinformation Videx® 125mg/200mg/250mg/400mg magensaftresistente Hartkapseln. Stand der Information: April 2016

35. Bristol-Myers Squibb (2016e): Fachinformation Zerit® Hartkapseln. Stand der Information: Oktober 2016

36. Bristol-Myers Squibb (2017): Fachinformation Daklinza® Filmtabletten. Stand der Information: Februar 2017

37. Brown A, Hézode C, Zuckerman E et al. (2017): Efficacy and safety of 12 weeks of elbasvir ± grazoprevir ± ribavirin in participants with HCV genotype 2, 4, 5, or 6 infection: the C-SCAPE study. J Viral Hepat. doi: 10.1111/jvh.12801

38. Buti M, Gordon SC, Zuckerman E et al. (2016): Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE. Clin Infect Dis 62(1): 32–36. doi: 10.1093/cid/civ722

39. BVA - Bundesversicherungsamt (2016): Übersicht über die für das Ausgleichsjahr 2016 zu berücksichtigenden Krankheiten. http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/01a_Krankheitsauswahl_AJ2016__nur_Krankheiten_.pdf Letzter Zugriff: Juli 2017

40. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B et al. (2011): Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. AIDS 25(7): 929–939. doi: 10.1097/QAD.0b013e328345ee95

41. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H et al. (2013): Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: Week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. The Lancet 382(9893): 700–708. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61221-0

42. Callebaut C, Stepan G, Tian Y et al. (2015): In Vitro Virology Profile of Tenofovir Alafenamide, a Novel Oral Prodrug of Tenofovir with Improved Antiviral Activity Compared to That of Tenofovir Disoproxil Fumarate. Antimicrob Agents Chemother 59(10): 5909–5916. doi: 10.1128/AAC.01152-15

43. Cambiano V, Miners A, Dunn D et al. (2018): Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men in the UK: A modelling study and health economic evaluation. The Lancet Infectious Diseases 18(1): 85–94. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30540-6

44. Castagna A, Maggiolo F, Penco G et al. (2014): Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. J Infect Dis 210(3): 354–362. doi: 10.1093/infdis/jiu051

45. Chan-Tack KM, Struble KA, Birnkrant DB (2008): Intracranial hemorrhage and liver-associated deaths associated with tipranavir/ritonavir: review of cases from the FDA's Adverse Event Reporting System. AIDS Patient Care STDS 22(11): 843–850. doi: 10.1089/apc.2008.0043.

46. Charlton M, Everson GT, Flamm SL et al. (2015): Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. Gastroenterology 149(3): 649–659. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.010

47. Chauhan J, Chen S-E, Fenstermacher KJ et al. (2015): Synthetic, structural mimetics of the β-hairpin flap of HIV-1 protease inhibit enzyme function. Bioorg Med Chem 23(21): 7095–7109. doi: 10.1016/j.bmc.2015.09.002

48. Chidi AP, Bryce CL, Donohue JM et al. (2016): Economic and Public Health Impacts of Policies Restricting Access to Hepatitis C Treatment for Medicaid Patients. Value Health 19(4): 326–334. doi: 10.1016/j.jval.2016.01.010

49. Choo Q, Kuo G, Weiner A et al. (1989): Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 244(4902): 359–362. doi: 10.1126/science.2523562

50. Chung RT, Gale M, Polyak SJ et al. (2008): Mechanisms of action of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C: Summary of a workshop. Hepatology 47(1): 306–320. doi: 10.1002/hep.22070

51. Cinatl J/Michaelis M (2009): Onkogene Viren. In: Doerr HW/Gerlich WH (Hg.): Medizinische Virologie. S 68–85

52. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F et al. (1986): Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science 233(4761): 343–346

53. Clay PG, Nag S, Graham CM et al. (2015)_ Meta-Analysis of Studies Comparing Single and Multi-Tablet Fixed Dose Combination HIV Treatment Regimens. Medicine (Baltimore) 94(42): e1677. doi: 10.1097/MD.0000000000001677

54. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J et al. (2014): Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. The Lancet 383(9936): 2222–2231. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60084-2

55. Coburn CA, Meinke PT, Chang W et al. (2013): Discovery of MK-8742: an HCV NS5A inhibitor with broad genotype activity. ChemMedChem 8(12): 1930–1940. doi: 10.1002/cmdc.201300343

56. Coca V/ Nink K (2011): Ergänzende statistische Übersicht. In: Schwabe U/Paffrath D (Hg.): Arzneiverordnungs-Report 2011. S. 961-1063

57. Coca V/ Schröder H (2012): Ergänzende statistische Übersicht. In: Schwabe U/Paffrath D (Hg.): Arzneiverordnungs-Report 2012. S. 983-1087

58. Cochran SD, Mays VM, Sullivan JG (2003): Prevalence of mental disorders, psychological distress, and mental health services use among lesbian, gay, and bisexual adults in the United States. J Consult Clin Psychol 71(1): 53–61

59. Cohen C, Elion R, Ruane P et al. (2011): Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. AIDS 25(6): F7-12. doi: 10.1097/QAD.0b013e328345766f

60. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B et al. (2011): Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): A phase 3, randomised, non-inferiority trial. The Lancet 378(9787): 229–237. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60983-5

61. Cotte L, Ferry T, Pugliese P et al. (2017): Effectiveness and tolerance of single tablet versus once daily multiple tablet regimens as first-line antiretroviral therapy - Results from a large french multicenter cohort study. PLoS One 12(2): e0170661. doi: 10.1371/journal.pone.0170661

62. Cuevas JM, Geller R, Garijo R et al. (2015): Extremely High Mutation Rate of HIV-1 In Vivo. PLoS Biol 13(9): e1002251. doi: 10.1371/journal.pbio.1002251

63. Cummings MD, Lindberg J, Lin T-I et al. (2010): Induced-fit binding of the macrocyclic noncovalent inhibitor TMC435 to its HCV NS3/NS4A protease target. Angew Chem Int Ed Engl 49(9): 1652–1655. doi: 10.1002/anie.200906696

64. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N et al. (2015): Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. N Engl J Med 373(27): 2618–2628. doi: 10.1056/NEJMoa1512614

65. Daar ES, DeJesus E, Ruane P et al. (2018): Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 5(7): e347-e356. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30091-2

66. DAH - Deutsche AIDS-Hilfe e.V. (2019): HIV erkennen in der gynäkologischen Praxis. Ein Leitfaden für Ärztinnen und Ärzte. https://www.aidshilfe.de/shop/pdf/10311 , letzter Zugriff: Januar 2019

67. DAIG - Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (2013): Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Postexhibitionellen Prophylaxe der HIV-Infektion. https://www.aidshilfe.de/sites/default/files/documents/Deutsch-Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20Postexpositionellen%20Prophylaxe%20der%20HIV-Infektion.pdf Letzter Zugriff: September 2017

68. DAIG - Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (2014a): Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion: AWMF-Register-Nr.: 055-001 Klassifikation: S2k. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-001l_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion__2014-05.pdf. Letzter Zugriff: September 2017

69. DAIG - Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (2014b): Transparenzerklärung. Offenlegung von Interessenkonflikten: Auskunft der Deutschen AIDS-Gesellschaft. https://daignet.de/site-content/hiv-therapie Letzter Zugriff: September 2017

70. DAIG - Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (2015): Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion: AWMF-Register-Nr.: 055-001 Klassifikation: S2k. Online verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-001l_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion__2014-05.pdf Letzter Zugriff: September 2017

71. DAIG - Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (2017): Erklärung über Interessenskonflikte: Tabellarische Zusammenfassung. http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/AWMF%20CoI%20Statements%20ART_LL%2008_2016.pdf. Letzter Zugriff: September 2017

72. DAK-Gesundheit (2019): Satzung der DAK-Gesundheit vom 01.07.2016 in der Fassung des 17. Nachtrages. Stand: 09.Februar 2019. https://www.dak.de/dak/download/satzung-der-dak-gesundheit-vom-01-07-2016-in-der-fassung-17--nachtrag-stand-09-02-2019-pdf-2049992.pdf, letzter Zugriff: März 2019

73. Darbyshire JH (1996): Delta: A randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. The Lancet 348(9023): 283–291. doi: 10.1016/S0140-6736(96)05387-1

74. Das K, Bauman JD, Clark AD et al. (2008): High-resolution structures of HIV-1 reverse transcriptase/TMC278 complexes: strategic flexibility explains potency against resistance mutations. Proc Natl Acad Sci U S A 105(5): 1466–1471. doi: 10.1073/pnas.0711209105

75. Das K, Clark AD, Lewi PJ et al. (2004): Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. J Med Chem 47(10): 2550–2560. doi: 10.1021/jm030558s

76. DAZ - Deutsche Apotheker Zeitung (2005): HIV-Infektion: Zulassung für 500-mg-Saquinavir-Tablette(23): S.45

77. DeGoey DA, Randolph JT, Liu D et al. (2014): Discovery of ABT-267, a pan-genotypic inhibitor of HCV NS5A. J Med Chem 57(5): 2047–2057. doi: 10.1021/jm401398x

78. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K et al. (2012): Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: A randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet 379(9835): 2429–2438. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60918-0

79. Delfraissy J-F, Flandre P, Delaugerre C et al. (2008): Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients. AIDS 22(3): 385–393. doi: 10.1097/QAD.0b013e3282f3f16d

80. Despiégel N, Anger D, Martin M et al. (2015): Cost-Effectiveness of Dolutegravir in HIV-1 Treatment-Naive and Treatment-Experienced Patients in Canada. Infect Dis Ther 4(3): 337–353. doi: 10.1007/s40121-015-0071-0

81. Dicheva SD (2016): Theorie und Praxis der evidenzbasierten Medizin in der Antibiotikaverordnung: unkomplizierte Harnwegsinfektionen bei Frauen. https://elib.suub.uni-bremen.de/peid=D00105811, Letzter Zugriff: September 2018

82. Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C et al. (2014): Simeprevir (TMC435) with pegylated interferon/ribavirin in patients coinfected with HCV genotype 1 and HIV-1: a phase 3 study. Clin Infect Dis 59(11): 1579–1587. doi: 10.1093/cid/ciu675

83. Doerr HW (2010): Verlaufsformen viraler Infektionen. In: Doerr HW/Gerlich WH (Hg.): Medizinische Virologie. S.41-47

84. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J et al. (2010): Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: A prospective cohort analysis. The Lancet 375(9731): 2092–2098. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60705-2

85. Dore GJ, Conway B, Luo Y et al. (2016): Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. J Hepatol 64(1): 19–28. doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.015

86. El Raziky M, Gamil M, Ashour MK et al. (2017): Simeprevir plus sofosbuvir for eight or 12 weeks in treatment-naïve and treatment-experienced hepatitis C virus genotype 4 patients with or without cirrhosis. J Viral Hepat 24(2): 102–110. doi: 10.1111/jvh.12625

87. Elion R, Cohen C, Gathe J et al. (2011): Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection. AIDS 25(15): 1881–1886. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834b4d48

88. Ellis J (2014): Porcine circovirus: a historical perspective. Vet Pathol 51(2): 315–327. doi: 10.1177/0300985814521245

89. EMA - European Medicines Agency (2011): Assessment report Eviplera. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002312/WC500118803.pdf Letzter Zugriff: Oktober 2017

90. EMA - European Medicines Agency (2013): Assessment report. Vitekta. International non-proprietary name: Elvitegravir Procedure No. EMEA/H/C/002577/0000. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002577/WC500155577.pdf Letzter Zugriff: Oktober 2017

91. EMA - European Medicines Agency (2014): Assessment report. Rezolsta. International non-proprietary name: darunavir / cobicistat Procedure No. EMEA/H/C/002819/0000. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002819/WC500178955.pdf Letzter Zugriff: Oktober 2017

92. EMA - European Medicines Agency (2015): Assessment report. Evotaz. International non-proprietary name: atazanavir / cobicistat Procedure No. EMEA/H/C/003904/0000. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003904/WC500191783.pdf Letzter Zugriff: Oktober 2017

93. EMA - European Medicines Agency (2016): Assessment report. Odefsey International non-proprietary name: emtricitabine / rilpivirine / tenofovir alafenamide Procedure No. EMEA/H/C/004156/0000. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004156/WC500209991.pdf Letzter Zugriff: Oktober 2017

94. Emu B, Fessel J, Schrader S et al. (2018): Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. N Engl J Med 379(7): 645–654. doi: 10.1056/NEJMoa1711460

95. Eron JJ, Clotet B, Durant J et al. (2013): Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. J Infect Dis 207(5): 740–748. doi: 10.1093/infdis/jis750

96. Eron JJ, Orkin C, Gallant J et al. (2018): A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients. AIDS 32(11): 1431–1442. doi: 10.1097/QAD.0000000000001817.

97. Esnouf, R. M., Ren, J., Hopkins, A. L., Ross, C. K., Jones, E. Y., Stammers, D. K., & Stuart, D. I. (1997): Unique features in the structure of the complex between HIV-1 reverse transcriptase and the bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) U-90152 explain resistance mutations for this nonnucleoside inhibitor. Proc Natl Acad Sci U S A(94(8)): 3984–3989

98. Everson GT, Towner WJ, Davis MN et al. (2015): Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-Naive Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. Ann Intern Med 163(11): 818–826. doi: 10.7326/M15-1000

99. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA et al. (2014): HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. Science 346(6205): 56–61. doi: 10.1126/science.1256739

100. FDA - U.S. Food and Drug Administration (1998): Center for drug evaluation and research. Medical Review. Application Number 20-972. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/20972clinical_review.pdf Letzter Zugriff: Januar 2018

101. Federal Ministry of Health (2010): National guidelines for HIV and AIDS treatment and care in adolescents and adults. https://aidsfree.usaid.gov/sites/default/files/tx_nigeria_adults_ado_2010.pdf. Letzter Zugriff: September 2017

102. Feld JJ/Hoofnagle JH (2005): Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. Nature 436(7053): 967–972. doi: 10.1038/nature04082

103. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C et al. (2015): Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. N Engl J Med 373(27): 2599–2607. doi: 10.1056/NEJMoa1512610

104. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E et al. (2014): Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 370(17): 1594–1603. doi: 10.1056/NEJMoa1315722

105. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J et al. (2014): ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 370(21): 1983–1992. doi: 10.1056/NEJMoa1402338

106. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S et al. (2014): Incidence of Pneumocystis jiroveci pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. Am J Med 127(12): 1242.e11-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.010

107. Flacco ME, Manzoli L, Boccia S et al. (2015): Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. J Clin Epidemiol 68(7): 811–820. doi: 10.1016/j.jclinepi.2014.12.016

108. Foisy MM, Yakiwchuk EM, Hughes CA (2008): Induction effects of ritonavir: implications for drug interactions. Ann Pharmacother 42(7): 1048–1059. doi: 10.1345/aph.1K615

109. Ford N/Mayer KH (2015): World Health Organization Guidelines on Postexposure Prophylaxis for HIV: Recommendations for a Public Health Approach. Clin Infect Dis 60 Suppl 3: S161-4. doi: 10.1093/cid/civ068

110. Ford N, Shubber Z, Calmy A et al. (2015): Choice of antiretroviral drugs for postexposure prophylaxis for adults and adolescents: a systematic review. Clin Infect Dis 60 Suppl 3: S170-6. doi: 10.1093/cid/civ092

111. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S et al. (2014): Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. Gastroenterology 146(7): 1669-79.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.051

112. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK et al. (2015): Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. N Engl J Med 373(27): 2608–2617. doi: 10.1056/NEJMoa1512612

113. Foster R, McAllister J, Read TR et al. (2015): Single-Tablet Emtricitabine-Rilpivirine-Tenofovir as HIV Postexposure Prophylaxis in Men Who Have Sex With Men. Clin Infect Dis 61(8): 1336–1341. doi: 10.1093/cid/civ511

114. Fourati S, Charpentier C, Amiel C et al. (2015): Cross-resistance to elvitegravir and dolutegravir in 502 patients failing on raltegravir: a French national study of raltegravir-experienced HIV-1-infected patients. J Antimicrob Chemother 70(5): 1507–1512. doi: 10.1093/jac/dku535

115. Francesco R de, Tomei L, Altamura S et al. (2003): Approaching a new era for hepatitis C virus therapy: Inhibitors of the NS3-4A serine protease and the NS5B RNA-dependent RNA polymerase. Antiviral Research 58(1): 1–16. doi: 10.1016/S0166-3542(03)00028-7

116. Frankel AD/Young JA (1998): HIV-1: fifteen proteins and an RNA. Annu Rev Biochem 67: 1–25. doi: 10.1146/annurev.biochem.67.1.1

117. Gallant JE, Daar ES, Raffi F et al. (2016): Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: A randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. The Lancet HIV 3(4): e158-e165. doi: 10.1016/S2352-3018(16)00024-2

118. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J et al. (2013): Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV type 1-infected patients: week 48 results. J Infect Dis 208(1): 32–39. doi: 10.1093/infdis/jit122

119. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP et al. (1983): Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 220(4599): 865–867

120. Gallo SA, Finnegan CM, Viard M et al. (2003): The HIV Env-mediated fusion reaction. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes 1614(1): 36–50. doi: 10.1016/S0005-2736(03)00161-5

121. Gane EJ, Hyland RH, Di An et al. (2015): Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. Gastroenterology 149(6): 1454-1461.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.063

122. Ganser BK, Li S, Klishko V. Y. et al. (1999): Assembly and Analysis of Conical Models for the HIV-1 Core. Science 283(5398): 80–83. doi: 10.1126/science.283.5398.80

123. Garrido C, Villacian J, Zahonero N et al. (2012): Broad phenotypic cross-resistance to elvitegravir in HIV-infected patients failing on raltegravir-containing regimens. Antimicrob Agents Chemother 56(6): 2873–2878. doi: 10.1128/AAC.06170-11

124. Gaur AH, Kizito H, Prasitsueubsai W et al. (2016): Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naive, HIV-infected adolescents: A single-arm, open-label trial. The Lancet HIV 3(12): e561-e568. doi: 10.1016/S2352-3018(16)30121-7

125. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2012a): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovirdisoproxil

126. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2012b): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin

127. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2012c): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Telaprevir

128. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil

129. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Cotrimoxazol zur Prophylaxe von Pneumocystis-Pneumonien

130. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir

131. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2014c): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cobicistat

132. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2014d): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir

133. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2014e): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (neues Anwendungsgebiet)

134. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2014f): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simeprevir

135. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Daclatasvir

136. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dasabuvir

137. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2015c): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin

138. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2015d): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir

139. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2015e): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

140. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

141. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

142. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2016c): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet)

143. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2017a): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer-tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elbasvir/Grazoprevir

144. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2017b): Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid

145. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2017c): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir

146. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2018a): Pressemitteilung gem. §91 SGB V, Nr 13/2018: Postexpositions-Prophylaxe: Einsatz antire-troviraler Arzneimittel in der Frühtherapie einer HIV-Infektion. https://www.g-ba.de/downloads/34-215-741/13-2018-04-17_PEP-HIV.pdf Letzter Zugriff: Mai 2018

147. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2018b): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Glecaprevir/Pibrentasvir.

148. Geene R (2000): AIDS-Politik. Ein Krankheitsbild zwischen Medizin, Politik und Gesundheitsförderung. ISBN 3-933050-66-9, S. 120-122

149. Gentile I, Buonomo AR, Borgia F et al. (2014): Ledipasvir: A novel synthetic antiviral for the treatment of HCV infection. Expert Opin Investig Drugs 23(4): 561–571. doi: 10.1517/13543784.2014.892581

150. Gerber JG (2000): Using pharmacokinetics to optimize antiretroviral drug-drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 30 Suppl 2: S123-9. doi: 10.1086/313857

151. Gerber-Grote A, Windeler J (2014): Welchen Beitrag leisten Kosten-Nutzen-Bewertungen bei Entscheidungen im Gesundheitswesen: Erfahrungen aus 7 ausgewählten Ländern. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 108(7): 355–357. doi: 10.1016/j.zefq.2014.08.017

152. Gilead Sciences (2016a): Fachinformation Emtriva® 200mg Hartkapseln. Stand der Information: November 2016

153. Gilead Sciences (2016b): Fachinformation Eviplera® 200mg/25mg245mg Filmtabletten, Stand der Information: Juli 2016

154. Gilead Sciences (2016c): Fachinformation Truvada® 200mg/245mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2016

155. Gilead Sciences (2016d): Fachinformation Tybost® 150mg Filmtabletten. Stand der Information: April 2016

156. Gilead Sciences (2017a): Fachinformation Descovy® 200mg/10mg /-200mg/25mg Filmtabletten. Stand der Information: März 2017.

157. Gilead Sciences (2017b): Fachinformation Epclusa® 400mg/100mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2017

158. Gilead Sciences (2017c): Fachinformation Genvoya® 150mg/150mg/200mg/10mg Filmtabletten: Stand der Information: März 2017

159. Gilead Sciences (2017d): Fachinformation Harvoni® 90mg/400mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2017

160. Gilead Sciences (2017e): Fachinformation Odefsey® 200mg/25mg/25mg Filmtabletten. Stand der Information: März 2017

161. Gilead Sciences (2017f): Fachinformation Sovaldi® 400mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2017

162. Gilead Sciences (2017g): Fachinformation Stribild®150mg/150mg/200mg/245mg Filmtabletten. Stand der Information: Januar 2017

163. Gilead Sciences (2017h): Fachinformation Vemlidy® 25mg Filmtabletten. Stand der Information: Januar 2017

164. Gilead Sciences (2017i): Fachinformation Viread®245mg Filmtabletten. Stand der Information: April 2017

165. Gitto S, Gamal N, Andreone P (2017): NS5A inhibitors for the treatment of hepatitis C infection. J Viral Hepat 24(3): 180–186. doi: 10.1111/jvh.12657

166. Glaeske G (2017): Einleitung. In: Glaeske, G.; Ludwig, W-D. (Hg.): Innovationsreport 2017. Auswertung von Routinedaten der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2014-2016, S. 13–29

167. Glaeske G, Ludwig W-D, Weißbach L (2017): AMNOG: Pflicht zur späten Nutzenbewertung. In: Dtsch Arztebl 2017; 114(45): A-2086 / B-1758 / C-1716

168. Gomez C/Hope TJ (2005): The ins and outs of HIV replication. Cell Microbiol 7(5): 621–626. doi: 10.1111/j.1462-5822.2005.00516.x

169. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C et al. (2011): Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 58(2): 181–187. doi: 10.1097/QAI.0b013e31822d490a

170. Gower E, Estes C, Blach S et al. (2014): Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol 61(1 Suppl): 57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027

171. Grant RM, Lama JR, Anderson PL et al. (2010): Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. N Engl J Med 363(27): 2587–2599. doi: 10.1056/NEJMoa1011205

172. Greenaway C, Thu Ma A, Kloda LA et al. (2015): The Seroprevalence of Hepatitis C Antibodies in Immigrants and Refugees from Intermediate and High Endemic Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 10(11): e0141715. doi: 10.1371/journal.pone.0141715

173. Greene WC (2007): A history of AIDS: looking back to see ahead. Eur J Immunol 37 Suppl 1: S94-102. doi: 10.1002/eji.200737441

174. Guedj J, Dahari H, Rong L et al. (2013): Modeling shows that the NS5A inhibitor daclatasvir has two modes of action and yields a shorter estimate of the hepatitis C virus half-life. Proc Natl Acad Sci U S A 110(10): 3991–3996. doi: 10.1073/pnas.1203110110

175. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM et al. (2006): Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. JAMA 296(7): 769–781. doi: 10.1001/jama.296.7.769

176. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM et al. (2004): Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 350(18): 1850–1861. doi: 10.1056/NEJMoa031772

177. Hahn BH, Shaw GM, Cock KM de et al. (2000): AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. Science 287(5453): 607–614

178. Halama N, Zoernig I, Berthel A et al. (2016): Tumoral Immune Cell Exploitation in Colorectal Cancer Metastases Can Be Targeted Effectively by Anti-CCR5 Therapy in Cancer Patients. Cancer Cell 29(4): 587–601. doi: 10.1016/j.ccell.2016.03.005•

179. Hargrave KD, Proudfoot JR, Grozinger KG et al. (1991): Novel non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. 1. Tricyclic pyridobenzo- and dipyridodiazepinones. J Med Chem 34(7): 2231–2241

180. Harper S, McCauley JA, Rudd MT et al. (2012): Discovery of MK-5172, a Macrocyclic Hepatitis C Virus NS3/4a Protease Inhibitor. ACS Med Chem Lett 3(4): 332–336. doi: 10.1021/ml300017p

181. Hazen R (2007): Was ist Leben? In: Spektrum der Wissenschaft. https://www.spektrum.de/pdf/sdw-07-10-s066-pdf/905108?file Letzter Zugriff: Januar 2018

182. Heaphy S (2005): Virus structure. https://web.archive.org/web/20080205073308/http://www.tulane.edu/~dmsander/WWW/224/Structure224.html Letzter Zugriff: Juli 2017

183. Hellenbrand W, Thierfelder W, Muller-Pebody B et al. (2005): Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2) in former East and West Germany, 1997-1998. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 24(2): 131–135. doi: 10.1007/s10096-005-1286-x

184. Hézode C, Asselah T, Reddy KR et al. (2015a): Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. Lancet 385(9986): 2502–2509. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60159-3

185. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W et al. (2015b): Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. Gut 64(6): 948–956. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307498

186. Hill A, Sawyer W (2009): Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: meta-regression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients. HIV Med 10(9): 527–535. doi: 10.1111/j.1468-1293.2009.00724.x

187. HIV Arbeitskreis Südwest (2012): Das Virus - HIV-Subtypen. http://www.hivleitfaden.de/cms/index.asp?inst=hivleitfaden&snr=2173. Letzter Zugriff: Oktober 2016

188. Hoffmann C (2007): Opportunistische Infektionen – Teil 1 Pneumocystis-Pneumonie (PCP). In: HIV and more 4/2007. https://www.hivandmore.de/fortbildung/FoBi_1_HoffmArtik.pdf. Letzter Zugriff: Januar 2019

189. Hofstra LM, Sauvageot N, Albert J et al. (2016): Transmission of HIV Drug Resistance and the Predicted Effect on Current First-line Regimens in Europe. Clin Infect Dis 62(5): 655–663. doi: 10.1093/cid/civ963

190. Hoornenborg E, Achterbergh RCA, Schim van der Loeff, Maarten F et al. (2017): MSM starting preexposure prophylaxis are at risk of hepatitis C virus infection. AIDS 31(11): 1603–1610. doi: 10.1097/QAD.0000000000001522

191. Horowitz D/Haerry D (2017): Adieu Limitatio – Menschen mit Hepatitis C sind erleichtert. https://hepc.ch/wp_live17/wp-content/uploads/2017/09/MM_2017_SEP_deutsch.pdf Letzter Zugriff: März 2018

192. Huang L, Cattamanchi A, Davis JL et al. (2011): HIV-associated Pneumocystis pneumonia. Proc Am Thorac Soc 8(3): 294–300. doi: 10.1513/pats.201009-062WR

193. Hurrelmann K, Klotz T, Haisch J (2014): Krankheitsprävention und Gesundheitsförderung. In: Hurrelmann K, Klotz T, Haisch J (Hg.): Prävention und Gesundheitsförderung S.13–25

194. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2012): IQWiG-Berichte Nr. 115: Telaprevir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

195. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013): Elvitegravir-Fixkombination – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung: IQWIG - Berichte Nr. 191. Letzter Zugriff: September 2017

196. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR et al. (2014): Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 384(9941): 403–413. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60494-3

197. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV et al. (2013): Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med 368(20): 1867–1877. doi: 10.1056/NEJMoa1214854

198. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al. (2011): Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 364(25): 2405–2416. doi: 10.1056/NEJMoa1012912

199. Jakubowski E(2012): Public Health in Europa. In: Schwartz FW et al. (Hg.): Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen, S.13–19

200. Janssen PAJ, Lewi PJ, Arnold E et al. (2005): In search of a novel anti-HIV drug: multidisciplinary coordination in the discovery of 4-4-4-(1E)-2-cyanoethenyl-2,6-dimethylphenylamino-2-pyrimidinylaminobenzonitrile (R278474, rilpivirine). J Med Chem 48(6): 1901–1909. doi: 10.1021/jm040840e

201. Janssen-Cilag (2011): Fachinformation Incivo® 375mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2011

202. Janssen-Cilag (2016a): Fachinformation Edurant® 25mg Filmtabletten, Stand der Information: Juli 2016

203. Janssen-Cilag (2016b): Fachinformation Intelence® 25mg Filmtabletten. Stand der Information: Januar 2016

204. Janssen-Cilag (2016c): Fachinformation Prezista® 100mg/mL Suspension zum Einnehmen. Stand der Information: Januar 2016

205. Janssen-Cilag (2016d): Fachinformation Prezista® 800mg Filmtabletten. Stand der Information: Januar 2016

206. Janssen-Cilag (2017): Fachinformation Olysio® 150mg Hartkapseln. Stand der Information: Februar 2017

207. Jin F, Jansson J, Law M et al. (2010): Per-contact probability of HIV transmission in homosexual men in Sydney in the era of HAART. AIDS 24(6): 907–913. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283372d90

208. Juday T, Correll T, Anene A et al. (2013): Cost-effectiveness of the once-daily efavirenz/emtricitabine/tenofovir tablet compared with the once-daily elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir tablet as first-line antiretroviral therapy in HIV-infected adults in the US. Clinicoecon Outcomes Res 5: 437–445. doi: 10.2147/CEOR.S47486

209. Julg B/Bogner JR (2008): Atripla™ – HIV therapy in one pill. Therapeutics and Clinical Risk Management(4(3),): 573–577

210. Kakuda TN, van de Casteele T, Petrovic R et al. (2014): Bioequivalence of a darunavir/cobicistat fixed-dose combination tablet versus single agents and food effect in healthy volunteers. Antivir Ther 19(6): 597–606. doi: 10.3851/IMP2814

211. Kati W, Koev G, Irvin M et al. (2015): In vitro activity and resistance profile of dasabuvir, a nonnucleoside hepatitis C virus polymerase inhibitor. Antimicrob Agents Chemother 59(3): 1505–1511. doi: 10.1128/AAC.04619-14

212. Kelly BC, LeClair A, Parsons JT (2013): Methamphetamine use in club subcultures. Subst Use Misuse 48(14): 1541–1552. doi: 10.3109/10826084.2013.808217

213. Kiani J/Imam SZ (2007): Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs. Nutr J 6: 33. doi: 10.1186/1475-2891-6-33

214. Kim CW/Chang K-M (2013): Hepatitis C virus: virology and life cycle. Clin Mol Hepatol 19(1): 17–25. doi: 10.3350/cmh.2013.19.1.17

215. Kirchhoff F (2002): HIV. Grundlagen. In: Doerr HW/Gerrlich WH (Hg.): Medizinische Virologie. S.315

216. Klimke K (2018): Rx Trendbericht: Thema im Fokus. Therapie der Hepatitis C. https://www.zi.de/fileadmin/rxtrends/Thema_im_Fokus/RxTrend_TiF_HepatitisC_1801.pdf, letzter Zugriff: Dezember 2018

217. Knuth C (2016): #PRePerlapapp! Kostenfragen. https://www.blu.fm/aktuell/politik/kostenfragen-prep/ Letzter Zugriff: Juli 2018

218. Koh Y, Wu X, Ferris AL et al. (2013): Differential effects of human immunodeficiency virus type 1 capsid and cellular factors nucleoporin 153 and LEDGF/p75 on the efficiency and specificity of viral DNA integration. Journal of Virology 87(1): 648–658. doi: 10.1128/JVI.01148-12

219. Kohli A, Kapoor R, Sims Z et al. (2015): Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. Lancet Infect Dis 15(9): 1049–1054. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00157-7

220. Kohlstaedt LA, Wang J, Friedman JM et al. (1992): Crystal structure at 3.5 A resolution of HIV-1 reverse transcriptase complexed with an inhibitor. Science 256(5065): 1783–1790

221. Korber B (2000): Timing the Ancestor of the HIV-1 Pandemic Strains. Science 288(5472): 1789–1796. doi: 10.1126/science.288.5472.1789

222. Kostev K, Seitz L, Wohlleben M et al. (2011): DDD vs. PDD: Berechnung von Tagestherapiekosten am Beispiel von Liraglutid. In: Monitor Versorgungsforschung, 05/2011, S. 42–45

223. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR et al. (2014): Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med 370(20): 1879–1888. doi: 10.1056/NEJMoa1402355

224. Krishnan P, Beyer J, Mistry N et al. (2015): In vitro and in vivo antiviral activity and resistance profile of ombitasvir, an inhibitor of hepatitis C virus NS5A. Antimicrob Agents Chemother 59(2): 979–987. doi: 10.1128/AAC.04226-14

225. Kryspin-Exner I/Pintzinger N (2014): Theorien der Krankheitsprävention und des Gesundheitsverhaltens. In: Hurrelmann K, Klotz T, Haisch J (Hg.): Prävention und Gesundheitsförderung, S. 25–35

226. Kryst J, Kawalec P, Pilc A (2015): Efavirenz-Based Regimens in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One 10(5): e0124279. doi: 10.1371/journal.pone.0124279

227. Kumada H, Toyota J, Okanoue T et al. (2012): Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. J Hepatol 56(1): 78–84. doi: 10.1016/j.jhep.2011.07.016

228. Kwo P, Gane EJ, Peng C-Y et al. (2017): Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. Gastroenterology 152(1): 164-175.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.045

229. Lange S, Bender R, Ziegler A (2007): Aquivalenzstudien und Nicht-Unterlegenheitsstudien (Equivalence and non-inferiority trials). Dtsch Med Wochenschr 132 Suppl 1: e53-6. doi: 10.1055/s-2007-959043

230. Lawitz E, Gane E, Pearlman B et al. (2015): Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): A randomised, open-label phase 2 trial. The Lancet 385(9973): 1075–1086. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61795-5

231. Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al. (2013): Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 368(20): 1878–1887. doi: 10.1056/NEJMoa1214853

232. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R et al. (2014): Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: The COSMOS randomised study. The Lancet 384(9956): 1756–1765. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61036-9

233. Leppin A (2014): Konzepte und Strategien der Prävention. In: Hurrelmann K, Klotz T, Haisch J (Hg.): Prävention und Gesundheitsförderung, S. 36–44

234. Lin T-I, Lenz O, Fanning G et al. (2009): In vitro activity and preclinical profile of TMC435350, a potent hepatitis C virus protease inhibitor. Antimicrob Agents Chemother 53(4): 1377–1385. doi: 10.1128/AAC.01058-08

235. Llibre JM, Hung C-C, Brinson C et al. (2018): Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: Phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. The Lancet 391(10123): 839–849. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33095-7

236. Llibre JM, Walmsley S, Gatell JM (2016): Backbones versus core agents in initial ART regimens: one game, two players. J Antimicrob Chemother 71(4): 856–861. doi: 10.1093/jac/dkv429

237. Lombaard J, Bunupuradah T, Flynn PM et al. (2016): Rilpivirine as a Treatment for HIV-infected Antiretroviral-naive Adolescents: Week 48 Safety, Efficacy, Virology and Pharmacokinetics. Pediatr Infect Dis J 35(11): 1215–1221. doi: 10.1097/INF.0000000000001275

238. López-Sánchez C, Falcó V, Burgos J et al. (2015): Epidemiology and long-term survival in HIV-infected patients with Pneumocystis jirovecii pneumonia in the HAART era: experience in a university hospital and review of the literature. Medicine (Baltimore) 94(12): e681. doi: 10.1097/MD.0000000000000681

239. Lorenz W (2001): Leitlinien für Diagnostik und Therapie: 1. Rundbrief: Was sind Leitlinien? http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/Publikationen/rb1.pdf. Letzter Zugriff: September 2017

240. Lv Z, Chu Y, Wang Y (2015): HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. HIV AIDS (Auckl) 7: 95–104. doi: 10.2147/HIV.S79956

241. Maasoumy B, Port K, Markova AA et al. (2013): Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. PLoS One 8(2): e55285. doi: 10.1371/journal.pone.0055285

242. Malcolm BA, Liu R, Lahser F et al. (2006): SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease, suppresses polyprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon in replicon cells. Antimicrob Agents Chemother 50(3): 1013–1020. doi: 10.1128/AAC.50.3.1013-1020.2006

243. Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. (2008): HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med 358(6): 568–579. doi: 10.1056/NEJMoa0706135

244. Malu AO, Borodo MM, Ndububa DA, Ojo OS, Anomneze EE, Lesi OA, Okeke EN (2015): Hepatitis B and C treatment guidelines for Nigeria 2015: Niger J Gastroenterol Hepatol 2015;7(2):63-75.

245. Manns M, Marcellin P, Poordad F et al. (2014): Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet 384(9941): 414–426. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60538-9

246. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink H-J et al. (2017): 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 390(10101): 1499–1510. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31917-7

247. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL et al. (2003): Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. JAMA 290(11): 1500–1504. doi: 10.1001/jama.290.11.1500

248. Markowitz M, Evering TH, Garmon D et al. (2014): A randomized open-label study of 3- versus 5-drug combination antiretroviral therapy in newly HIV-1-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr 66(2): 140–147. doi: 10.1097/QAI.0000000000000111

249. Markowitz M, Frank I, Grant RM et al. (2017): Safety and tolerability of long-acting cabotegravir injections in HIV-uninfected men (ECLAIR): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. Lancet HIV 4(8): e331-e340. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30068-1

250. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA et al. (2015): Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. N Engl J Med 372(6): 509–518. doi: 10.1056/NEJMoa1402269

251. Marshall AD, Cunningham EB, Nielsen S et al. (2018): Restrictions for reimbursement of interferon-free direct-acting antiviral drugs for HCV infection in Europe. The Lancet Gastroenterology & Hepatology 3(2): 125–133. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30284-4

252. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L et al. (2016): ECIL guidelines for treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. J Antimicrob Chemother 71(9): 2405–2413. doi: 10.1093/jac/dkw158

253. Masters PA, O'Bryan TA, Zurlo J et al. (2003): Trimethoprim-Sulfamethoxazole Revisited. Arch Intern Med 163(4): 402. doi: 10.1001/archinte.163.4.402

254. Mathias AA, Hinkle J, Menning M et al. (2007): Bioequivalence of efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen. J Acquir Immune Defic Syndr 46(2): 167–173. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181427835

255. McCormack S, Dunn DT, Desai M et al. (2016): Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): Effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. The Lancet 387(10013): 53–60. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00056-2

256. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV et al. (1997): Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med 126(12): 946–954

257. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J et al. (2016): Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: A randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. The Lancet Infectious Diseases 16(1): 43–52. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00348-5

258. Mills A, Crofoot G, McDonald C et al. (2015): Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-Based Single-Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. J Acquir Immune Defic Syndr 69(4): 439–445. doi: 10.1097/QAI.0000000000000618.

259. Ministry of Health, Republic of Botswana (2016): Handbook of the Botswana 2016 Integrated HIV clinical care guidelines. http://www.moh.gov.bw/Publications/Handbook_HIV_treatment_guidelines.pdf. Letzter Zugriff: September 2017

260. Miri L, Bouvier G, Kettani A et al. (2014): Stabilization of the integrase-DNA complex by Mg2+ ions and prediction of key residues for binding HIV-1 integrase inhibitors. Proteins 82(3): 466–478. doi: 10.1002/prot.24412

261. Modrow S, Falke D, Truyen U et al. (2010): Molekulare Virologie, 3. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

262. Molina J-M, Cahn P, Grinsztejn B et al. (2011): Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): A phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. The Lancet 378(9787): 238–246. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60936-7

263. Molina J-M, Capitant C, Spire B et al. (2015): On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. N Engl J Med 373(23): 2237–2246. doi: 10.1056/NEJMoa1506273

264. Molina J-M, LaMarca A, Andrade-Villanueva J et al. (2012): 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. The Lancet Infectious Diseases 12(1): 27–35. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70249-3

265. Moore RD, Wong WM, Keruly JC et al. (2000): Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. AIDS 14(3): 273–278

266. Moradpour D, Penin F, Rice CM (2007): Replication of hepatitis C virus. Nat Rev Microbiol 5(6): 453–463. doi: 10.1038/nrmicro1645

267. Moreno C, Hezode C, Marcellin P et al. (2015): Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. J Hepatol 62(5): 1047–1055. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.031

268. Morris AM, Huang L, Bacchetti P et al. (2000): Permanent declines in pulmonary function following pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Am J Respir Crit Care Med 162(2 Pt 1): 612–616. doi: 10.1164/ajrccm.162.2.9912058

269. Morris A, Lundgren JD, Masur H et al. (2004): Current epidemiology of Pneumocystis pneumonia. Emerging Infect Dis 10(10): 1713–1720. doi: 10.3201/eid1010.030985

270. Moyes DL, Islam A, Kohli A et al. (2016): Oral epithelial cells and their interactions with HIV-1. Oral Dis 22 Suppl 1: 66–72. doi: 10.1111/odi.12410

271. MSD (2015): Fachinformation Victrelis® 200mg Hartkapseln. Stand der Information: Februar 2015

272. MSD (2016): Fachinformation Crixivan®. Stand der Information: Januar 2016

273. MSD (2017): Fachinformation Zepatier® 50mg/100mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2017

274. Murakami E, Tolstykh T, Bao H et al. (2010): Mechanism of activation of PSI-7851 and its diastereoisomer PSI-7977. J Biol Chem 285(45): 34337–34347. doi: 10.1074/jbc.M110.161802

275. Murphy DG, Sablon E, Chamberland J et al. (2015): Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. J Clin Microbiol 53(3): 967–972. doi: 10.1128/JCM.02831-14

276. Mussini C, Manzardo C, Johnson M et al. (2008): Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. AIDS 22(18): 2461–2469. doi: 10.1097/QAD.0b013e328314b5f1

277. Naggie S, Cooper C, Saag M et al. (2015): Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. N Engl J Med 373(8): 705–713. doi: 10.1056/NEJMoa1501315

278. Nair V (2002): HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. Rev Med Virol 12(3): 179–193. doi: 10.1002/rmv.350

279. Nakamoto S, Kanda T, Wu S et al. (2014): Hepatitis C virus NS5A inhibitors and drug resistance mutations. World J Gastroenterol 20(11): 2902–2912. doi: 10.3748/wjg.v20.i11.2902

280. Nasir A, Kim KM, Caetano-Anolles G (2012): Viral evolution: Primordial cellular origins and late adaptation to parasitism. Mob Genet Elements 2(5): 247–252. doi: 10.4161/mge.22797

281. National Department of Health, South Africa (2015): National Consolidated Guidelines for the prevention of mother-to-child transmission of HIV (PMTCT) and the management of HIV in children, adolescents and adults. http://www.sahivsoc.org/Files/ART%20Guidelines%2015052015.pdf. Letzter Zugriff: September 2017

282. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP et al. (2015): All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. Hepatology 61(4): 1127–1135. doi: 10.1002/hep.27726

283. Nevels M, Täuber B, Spruss T et al. (2001): "Hit-and-run" transformation by adenovirus oncogenes. Journal of Virology 75(7): 3089–3094. doi: 10.1128/JVI.75.7.3089-3094.2001

284. Nichols BE, Boucher CAB, van der Valk M et al. (2016): Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: A mathematical modelling study. The Lancet Infectious Diseases 16(12): 1423–1429. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30311-5

285. O'Cleirigh C, Newcomb ME, Mayer KH et al. (2013): Moderate levels of depression predict sexual transmission risk in HIV-infected MSM: a longitudinal analysis of data from six sites involved in a "prevention for positives" study. AIDS Behav 17(5): 1764–1769. doi: 10.1007/s10461-013-0462-8

286. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H et al. (2008): Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. AIDS 22(12): 1389–1397. doi: 10.1097/QAD.0b013e32830285fb

287. Osinusi A, Townsend K, Kohli A et al. (2015): Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. JAMA 313(12): 1232–1239. doi: 10.1001/jama.2015.1373

288. Palella F, Fisher M, Tebas P, Shamblaw D, Ruane P, Flamm J, Wang H, Porter D (2013): SPIRIT: Switching to Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir DF Single-Tablet Regimen from Boosted Protease Inhibitor Maintains HIV-1 Suppression through Week 48. http://www.acthiv.org/2013_presentations/acthiv11.pdf

289. Paterson DL, Swindells S, Mohr J et al. (2000): Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med 133(1): 21–30

290. Pearlman BL, Sjogren MH (2010): Treatment options for HCV nonresponders and relapse patients. Gastroenterol Hepatol (N Y) 6(3 Suppl 6): 1–12

291. Pearlman BL, Traub N (2011): Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. Clin Infect Dis 52(7): 889–900. doi: 10.1093/cid/cir076

292. Peeters M, Courgnaud V, Abela B, Auzel P, Pourrut X, Bibollet-Ruche F, Delaporte E et al. (2002): Risk to Human Health from a Plethora of Simian Immunodeficiency Viruses in Primate Bushmeat. Emerging Infectious Diseases, 8(5), 451–457.

293. Penazzato M, Dominguez K, Cotton M et al. (2015): Choice of antiretroviral drugs for postexposure prophylaxis for children: a systematic review. Clin Infect Dis 60 Suppl 3: S177-81. doi: 10.1093/cid/civ110

294. Peng S, Tafazzoli A, Dorman E et al. (2015): Cost-effectiveness of DTG + ABC/3TC versus EFV/TDF/FTC for first-line treatment of HIV-1 in the United States. J Med Econ 18(10): 763–776. doi: 10.3111/13696998.2015.1046878

295. Pepin J (2011): The origins of AIDS. Cambridge University Press, Cambridge, UK, New York

296. Pepin J (2012): The expansion of HIV-1 in colonial Leopoldville, 1950s: driven by STDs or STD control? Sex Transm Infect 88(4): 307–312. doi: 10.1136/sextrans-2011-050277

297. Perni RB, Almquist SJ, Byrn RA et al. (2006): Preclinical profile of VX-950, a potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of hepatitis C virus NS3-4A serine protease. Antimicrob Agents Chemother 50(3): 899–909. doi: 10.1128/AAC.50.3.899-909.2006

298. Peterson K, Jallow S, Rowland-Jones SL et al. (2011): Antiretroviral Therapy for HIV-2 Infection: Recommendations for Management in Low-Resource Settings. AIDS Res Treat 2011: 463704. doi: 10.1155/2011/463704

299. Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML et al. (2015): Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. Ann Intern Med 163(11): 809–817. doi: 10.7326/M15-1014

300. Pilot-Matias T, Tripathi R, Cohen D et al. (2015): In vitro and in vivo antiviral activity and resistance profile of the hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor ABT-450. Antimicrob Agents Chemother 59(2): 988–997. doi: 10.1128/AAC.04227-14

301. Poordad F, Hezode C, Trinh R et al. (2014): ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med 370(21): 1973–1982. doi: 10.1056/NEJMoa1402869

302. Poordad F, McCone J, Bacon BR et al. (2011): Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 364(13): 1195–1206. doi: 10.1056/NEJMoa1010494

303. Post FA, Winston J, Andrade-Villanueva JF et al. (2015): Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF in HIV-infected patients with mild-to-moderate renal impairment. J Acquir Immune Defic Syndr 68(3): 310–313. doi: 10.1097/QAI.0000000000000476

304. Powers KA, Poole C, Pettifor AE et al. (2008): Rethinking the heterosexual infectivity of HIV-1: A systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious Diseases 8(9): 553–563. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70156-7

305. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J et al. (2016): Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. J Acquir Immune Defic Syndr 71(5): 530–537. doi: 10.1097/QAI.0000000000000908

306. Pozniak A, Markowitz M, Mills A et al. (2014): Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 14(7): 590–599. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70796-0

307. Pozniak AL, Morales-Ramirez J, Katabira E et al. (2010): Efficacy and safety of TMC278 in anti-retroviral-naive HIV-1 patients: week 96 results of a phase IIb randomized trial. AIDS 24(1): 55–65. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833032ed

308. Preciado MV, Valva P, Escobar-Gutierrez A et al. (2014:) Hepatitis C virus molecular evolution: transmission, disease progression and antiviral therapy. World J Gastroenterol 20(43): 15992–16013. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.15992

309. Puls R, Amin J, Losso M et al. (2014): Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naive adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. Lancet 383(9927): 1474–1482. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62187-X

310. Racaniello V (2011): Megavirus, the biggest known virus. http://www.virology.ws/2011/12/14/megavirus-the-biggest-known-virus/. Letzter Zugriff: September 2016

311. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J et al. (2013): Once-daily dolutegravir versus raltegravir in anti-retroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. The Lancet 381(9868): 735–743. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61853-4

312. Raney KD, Sharma SD, Moustafa IM et al. (2010): Hepatitis C virus non-structural protein 3 (HCV NS3): a multifunctional antiviral target. J Biol Chem 285(30): 22725–22731. doi: 10.1074/jbc.R110.125294

313. Ranjith-Kumar CT/Cheng Kao C (2006): Biochemical Activities of the HCV NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase. In: Tan S-L (Hg.): Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology. Kapitel 10

314. Ren J/Stammers DK (2008): Structural basis for drug resistance mechanisms for non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase. Virus Res 134(1-2): 157–170. doi: 10.1016/j.virusres.2007.12.018

315. RKI - Robert-Koch-Institut (2012): Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA09.pdf%3F__blob%3DpublicationFile Letzter Zugriff: Dezember 2017

316. RKI - Robert-Koch-Institut (2014): RKI-Ratgeber für Ärzte. Hepatitis C. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html;jsessionid=00CA80B0C830BC802291202C77B00D20.2_cid381#doc2389942bodyText3 Letzter Zugriff: September 2017

317. RKI - Robert-Koch-Institut (2016a): Analysen der Eigenschaften und Trends in der Verbreitung von HIV-1 Subtypen. http://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt1/FG18/Analyse_HIV_Subtypen.html. Letzter Zugriff: Oktober 2016

318. RKI - Robert-Koch-Institut (2016b): RKI-Ratgeber für Ärzte: HIV/AIDS. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html#doc2374480bodyText5 Letzter Zugriff: Dezember 2017

319. RKI - Robert-Koch-Institut (2017a): Epidemiologisches Bulletin Nr.30. Hepatitis C im Jahr 2016. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/30_17.pdf?__blob=publicationFile Letzter Zugriff: Dezember 2017

320. RKI - Robert-Koch-Institut (2017b): Epidemiologisches Bulletin Nr.39. HIV-Jahresbericht 2016. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/39_17.pdf?__blob=publicationFile Letzter Zugriff: Dezember 2017

321. RKI - Robert-Koch-Institut (2017c): Epidemiologisches Bulletin Nr. 47. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/47_17.pdf?__blob=publicationFile Letzter Zugriff: Dezember 2017

322. RKI - Robert-Koch-Institut (2018): Epidemiologisches Bulletin Nr. 29. Hepatitis C im Jahr 2017. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/29/Art_01.html Letzer Zugriff: August 2018

323. Robbins KE, Lemey P, Pybus OG et al. (2003): U.S. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Epidemic: Date of Origin, Population History, and Characterization of Early Strains. Journal of Virology 77(11): 6359–6366. doi: 10.1128/JVI.77.11.6359-6366.2003

324. Roche (2015): Fachinformation Fuzeon® 90mg/mL Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: Dezember 2015

325. Roche (2016): Fachinformation Invirase®. Stand der Information: Juli 2016. https://www.fachinfo.de/suche/fi/009044

326. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C et al. (2015): Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): A non-randomised, open-label trial. The Lancet HIV 2(8): e319-e327. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00114-9

327. Rodgers DW, Gamblin SJ, Harris BA et al. (1995): The structure of unliganded reverse transcriptase from the human immunodeficiency virus type 1. Proc Natl Acad Sci U S A 92(4): 1222–1226

328. Roggendorf H, Schlipköter U, Weitkunat R (2014): Prävention von Infektionskrankheiten. In: Hurrelmann K, Klotz T, Haisch J (Hg.): Prävention und Gesundheitsförderung S.183–195

329. Romano KP, Ali A, Aydin C et al. (2012): The molecular basis of drug resistance against hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitors. PLoS Pathog 8(7): e1002832. doi: 10.1371/journal.ppat.1002832

330. Rosenquist Å, Samuelsson B, Johansson P-O et al. (2014): Discovery and development of simeprevir (TMC435), a HCV NS3/4A protease inhibitor. J Med Chem 57(5): 1673–1693. doi: 10.1021/jm401507s

331. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A et al. (2015): Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic

kidney disease (the C-SURFER study): A combination phase 3 study. The Lancet 386(10003): 1537–1545. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00349-9

332. Russell RA, Moore MD, Hu W-S et al. (2009): APOBEC3G induces a hypermutation gradient: purifying selection at multiple steps during HIV-1 replication results in levels of G-to-A mutations that are high in DNA, intermediate in cellular viral RNA, and low in virion RNA. Retrovirology 6: 16. doi: 10.1186/1742-4690-6-16

333. Sarafianos SG, Marchand B, Das K et al. (2009): Structure and function of HIV-1 reverse transcriptase: molecular mechanisms of polymerization and inhibition. J Mol Biol 385(3): 693–713. doi: 10.1016/j.jmb.2008.10.071

334. Sarrazin C, Berg T, Buggisch P et al. (2015): Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C (S3 guideline hepatitis C addendum). Z Gastroenterol 53(4): 320–334. doi: 10.1055/s-0034-1399322

335. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann U, Schirmacher P, Schmitt HH, Spengler U, Timm J, Wedemeyer H, Wirth S, Zeuzem S (2017): „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“ AWMF-Register-Nr.: 021/012. https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2018/02/S3-Leitlinie-Hepatitis-C-ZfG-15.02.2018.pdf

336. Sato M, Motomura T, Aramaki H et al. (2006): Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics. J Med Chem 49(5): 1506–1508. doi: 10.1021/jm0600139

337. Sax PE, DeJesus E, Mills A et al. (2012): Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: A randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. The Lancet 379(9835): 2439–2448. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60917-9

338. Sax PE, Tierney C, Collier AC et al. (2009): Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. N Engl J Med 361(23): 2230–2240. doi: 10.1056/NEJMoa0906768

339. Sax PE, Wohl D, Yin MT et al. (2015): Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: Two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. The Lancet 385(9987): 2606–2615. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60616-X

340. Sax PE, Zolopa A, Brar I et al. (2014): Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. J Acquir Immune Defic Syndr 67(1): 52–58. doi: 10.1097/QAI.0000000000000225

341. Schaufler J, Telschow C, Weiss J (2013): Ergänzende statistische Übersicht. In: Schwabe U/Paffrath D (Hg.): Arzneiverordnungs-Report 2013. S. 985-1093

342. Schaufler J, Telschow C, Weiss J (2014): Ergänzende statistische Übersicht. In: Schwabe U/Paffrath D (Hg.): Arzneiverordnungs-Report 2014. S. 1095-1231

343. Schaufler J, Telschow C, Weiss J (2015): Ergänzende statistische Übersicht. In: Schwabe U/Paffrath D (Hg.): Arzneiverordnungs-Report 2015. S. 1109-1257

344. Schaufler J, Telschow C, Weiss J (2016): Ergänzende statistische Übersicht. In: Schwabe U/Paffrath D (Hg.): Arzneiverordnungs-Report 2016. S. 785-823

345. Scherrer D, Rouzier R, Noel Barrett P et al. (2017): Pharmacokinetics and tolerability of ABX464, a novel first-in-class compound to treat HIV infection, in healthy HIV-uninfected subjects. J Antimicrob Chemother 72(3): 820–828. doi: 10.1093/jac/dkw458

346. Schmidt AJ, Rockstroh JK, Vogel M et al. (2011): Trouble with bleeding: risk factors for acute hepatitis C among HIV-positive gay men from Germany--a case-control study. PLoS One 6(3): e17781. doi: 10.1371/journal.pone.0017781

347. Schmidt-Mende J, Bieck E, Hugle T et al. (2001): Determinants for membrane association of the hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. J Biol Chem 276(47): 44052–44063. doi: 10.1074/jbc.M103358200

348. Schröder M, Telschow C, Weiss J (2017): Ergänzende statistische Übersicht. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hg.): Arzneiverordnungs-Report 2017. S. 805-843

349. Schuster R, Bornovalova M, Hunt E (2012): The influence of depression on the progression of HIV: direct and indirect effects. Behav Modif 36(2): 123–145. doi: 10.1177/0145445511425231

350. Scully EP, Gandhi M, Johnston R et al. (2018): Sex-Based Differences in HIV-1 Reservoir Activity and Residual Immune Activation. J Infect Dis. doi: 10.1093/infdis/jiy617

351. Seeff LB (2002): Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology 36(S1): S35-S46. doi: 10.1002/hep.1840360706

352. Seligmann M, D A Warrell, J-P Aboulker, C Carbon, J H Darbyshire, J Dormont, E Eschwege, D J Girling, D R James , J-P Levy, T E A Peto, D Schwarz, A B Stone, I V D Weller, R Withnall, K Gelmon, E Lafon, A M Swart et al. (1994): Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. The Lancet 343(8902): 871–881. doi: 10.1016/S0140-6736(94)90006-X

353. Serrao E, Odde S, Ramkumar K et al. (2009): Raltegravir, elvitegravir, and metoogravir: the birth of "me-too" HIV-1 integrase inhibitors. Retrovirology 6: 25. doi: 10.1186/1742-4690-6-25

354. Sevrioukova IF/Poulos TL (2014): Ritonavir analogues as a probe for deciphering the cytochrome P450 3A4 inhibitory mechanism. Curr Top Med Chem 14(11): 1348–1355

355. SGB V - Sozialgesetzbuch V (2017a): § 35a - Gesetzliche Krankenversicherung - (SGB V) Artikel 1 G. v. 20.12.1988 BGBl. I S. 2477, 2482; zuletzt geändert durch Artikel 4 G. v. 17.08.2017 BGBl. I S. 3214

356. SGB V – Sozialgesetzbuch V (2017b): §23 - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) 23 Medizinische Vorsorgeleistungen.

357. Sharp PM/Hahn BH (2011): Origins of HIV and the AIDS pandemic. Cold Spring Harb Perspect Med 1(1): a006841. doi: 10.1101/cshperspect.a006841

358. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ (2005): Global epidemiology of hepatitis C virus infection. The Lancet Infectious Diseases 5(9): 558–567. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70216-4

359. Siegrist J (2012): Machen wir uns selbst krank? Gesundheitsverhalten. Psychosoziale Aspekte. In: Schwartz FW et al. (Hg.): Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen. S.143–153

360. Simmonds P, Bukh J, Combet C et al. (2005): Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. Hepatology 42(4): 962–973. doi: 10.1002/hep.20819

361. Sluis-Cremer N/Tachedjian G (2008): Mechanisms of inhibition of HIV replication by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Virus Res 134(1-2): 147–156. doi: 10.1016/j.virusres.2008.01.002

362. Smyth RP/Negroni M (2016): A step forward understanding HIV-1 diversity. Retrovirology 13: 27. doi:10.1186/s12977-016-0259-8

363. Song I, Borland J, Chen S et al. (2012): Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. Antimicrob Agents Chemother 56(3): 1627–1629. doi: 10.1128/AAC.05739-11

364. Steens J-M, Scherrer D, Gineste P et al. (2017): Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of a Novel HIV Antiviral, ABX464, in Treatment-Naive HIV-Infected Subjects in a Phase 2 Randomized, Controlled Study. Antimicrob Agents Chemother 61(7). doi: 10.1128/AAC.00545-17

365. Steinhilber D, Schubert-Zsilavecz M, Roth HJ (2010): Medizinische Chemie: Targets - Arzneistoffe - chemische Biologie ; 191 Tabellen, 2., völlig neu bearb. und erw. Aufl. Dt. Apotheker-Verl., Stuttgart

366. Strisovsky K, Tessmer U, Langner J et al. (2000): Systematic mutational analysis of the active-site threonine of HIV-1 proteinase: rethinking the "fireman's grip" hypothesis. Protein Sci 9(9): 1631–1641. doi: 10.1110/ps.9.9.1631

367. Su Y-S, Lu J-JJ, Perng C-L et al. (2008): Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with and without human immunodeficiency virus infection. J Microbiol Immunol Infect 41(6): 478–482

368. Sucker-Sket K. (2017): Das sind die letzten Änderungen am Pharma-Gesetz. https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2017/03/08/gesundheitsausschuss-billigt-bessere-apotheken-verguetung/chapter:2

369. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J et al. (2015): Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): A randomised, open-label phase 2 trial. The Lancet 385(9973): 1087–1097. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61793-1

370. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D et al. (2015): Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. JAMA 313(12): 1223–1231. doi: 10.1001/jama.2015.1328

371. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M et al. (2014a): Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med 370(3): 211–221. doi: 10.1056/NEJMoa1306218

372. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J et al. (2014b): Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. JAMA 312(4): 353–361. doi: 10.1001/jama.2014.7734

373. Sultan B, Benn P, Waters L (2014): Current perspectives in HIV post-exposure prophylaxis. HIV AIDS (Auckl) 6: 147–158. doi: 10.2147/HIV.S46585

374. Sundquist WI/Kräusslich H-G (2012): HIV-1 assembly, budding, and maturation. Cold Spring Harb Perspect Med 2(7): a006924. doi: 10.1101/cshperspect.a006924

375. Svarovskaia ES, Gane E, Dvory-Sobol H et al. (2016): L159F and V321A Sofosbuvir-Associated Hepatitis C Virus NS5B Substitutions. J Infect Dis 213(8): 1240–1247. doi: 10.1093/infdis/jiv564

376. Sweet DE, Altice FL, Cohen CJ et al. (2016): Cost-Effectiveness of Single- Versus Generic Multiple-Tablet Regimens for Treatment of HIV-1 Infection in the United States. PLoS One 11(1): e0147821. doi: 10.1371/journal.pone.0147821

377. Tachet A, Dulioust E, Salmon D et al. (1999): Detection and quantification of HIV-1 in semen: identification of a subpopulation of men at high potential risk of viral sexual transmission. AIDS 13(7): 823–831

378. Taiwo BO, Chan ES, Fichtenbaum CJ et al. (2015): Less Bone Loss With Maraviroc- Versus Tenofovir-Containing Antiretroviral Therapy in the AIDS Clinical Trials Group A5303 Study. Clin Infect Dis 61(7): 1179–1188. doi: 10.1093/cid/civ455

379. Talal AH, LaFleur J, Hoop R et al. (2013): Absolute and relative contraindications to pegylated-interferon or ribavirin in the US general patient population with chronic hepatitis C: results from a US database of over 45 000 HCV-infected, evaluated patients. Aliment Pharmacol Ther 37(4): 473–481. doi: 10.1111/apt.12200

380. Tashima K, Crofoot G, Tomaka FL et al. (2014): Cobicistat-boosted darunavir in HIV-1-infected adults: week 48 results of a Phase IIIb, open-label single-arm trial. AIDS Res Ther 11: 39. doi: 10.1186/1742-6405-11-39

381. Te HS, Randall G, Jensen DM (2007): Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. Gastroenterol Hepatol (N Y) 3(3): 218–225

382. Tellinghuisen TL, Marcotrigiano J, Gorbalenya AE et al. (2004): The NS5A protein of hepatitis C virus is a zinc metalloprotein. J Biol Chem 279(47): 48576–48587. doi: 10.1074/jbc.M407787200

383. Thaisrivongs S, Janakiraman MN, Chong KT et al. (1996): Structure-based design of novel HIV protease inhibitors: sulfonamide-containing 4-hydroxycoumarins and 4-hydroxy-2-pyrones as potent non-peptidic inhibitors. J Med Chem 39(12): 2400–2410. doi: 10.1021/jm950888f

384. Thomas E, Ghany MG, Liang TJ (2012): The application and mechanism of action of ribavirin in therapy of hepatitis C. Antivir Chem Chemother 23(1): 1–12. doi: 10.3851/IMP2125

385. Thomas R, Galanakis C, Vezina S et al. (2015): Adherence to Post-Exposure Prophylaxis (PEP) and Incidence of HIV Seroconversion in a Major North American Cohort. PLoS One 10(11): e0142534. doi: 10.1371/journal.pone.0142534

386. Tong L, Yu W, Coburn CA et al. (2016): Structure-activity relationships of proline modifications around the tetracyclic-indole class of NS5A inhibitors. Bioorg Med Chem Lett 26(21): 5354–5360. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.08.097

387. Traeger MW, Schroeder SE, Wright EJ et al. (2018): Effects of Pre-exposure Prophylaxis for the Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection on Sexual Risk Behavior in Men Who Have Sex With Men: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis 67(5): 676–686. doi: 10.1093/cid/ciy182.

388. Trickey A, May MT, Vehreschild J-J et al. (2017): Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: A collaborative analysis of cohort studies. The Lancet HIV 4(8): e349-e356. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30066-8

389. Trottier B, Lake JE, Logue K et al. (2017): Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. Antivir Ther. doi: 10.3851/IMP3166.

390. U.S. Department of Health and Human Services (2016a): Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf. Letzter Zugriff: Januar 2017

391. U.S. Department of Health and Human Services (2016b): Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Financial disclosure. https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/274/financial-disclosure. Letzter Zugriff: September 2017

392. UNAIDS - Gemeinsame Programm der Vereinten Nationen für HIV/Aids (2017): Fact sheet – World AIDS Day 2017: Global HIV Statistics. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf Letzter Zugriff: Januar 2018

393. van der Meer, Adriaan J, Veldt BJ, Feld JJ et al. (2012): Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA 308(24): 2584–2593. doi: 10.1001/jama.2012.144878

394. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR et al. (2012): Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: Planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. The Lancet Infectious Diseases 12(2): 111–118. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70290-0

395. van Oosterhout JJ, Mallewa J, Kaunda S et al. (2012): Stavudine toxicity in adult longer-term ART patients in Blantyre, Malawi. PLoS One 7(7): e42029. doi: 10.1371/journal.pone.0042029

396. Veronese FM/Pasut G (2005): PEGylation, successful approach to drug delivery. Drug Discovery Today 10(21): 1451–1458. doi: 10.1016/S1359-6446(05)03575-0

397. ViiV Healthcare (2012): Fachinformation Retrovir® 300mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2012

398. ViiV Healthcare (2016a): Fachinformation Epivir® 150mg/300mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2016

399. ViiV Healthcare (2016b): Fachinformation Retrovir® 10mg/10ml i.v. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2016

400. ViiV Healthcare (2016c): Fachinformation Telzir® 700mg Filmtabletten. Stand der Information: April 2016

401. ViiV Healthcare (2016d): Fachinformation Triumeq®50mg/600mg/300mg Filmtabletten. Stand der Information: November 2016

402. ViiV Healthcare (2016e): Fachinformation Ziagen® 300mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2016

403. ViiV Healthcare (2017a): Fachinformation Celsentri® 25mg/75mg/150mg/300mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2017

404. ViiV Healthcare (2017b): Fachinformation Tivicay® 10mg/25mg/50mg Filmtabletten, Stand der Information: Februar 2017

405. ViiV Healthcare (2017c): Fachinformation Zeffix® 100mg Filmtabletten. Stand der Information: Februar 2017

406. Vittinghoff E, Douglas J, Judson F et al. (1999): Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. Am J Epidemiol 150(3): 306–311

407. Walensky RP, Paltiel AD, Losina E et al. (2006): The survival benefits of AIDS treatment in the United States. J Infect Dis 194(1): 11–19. doi: 10.1086/505147

408. Walensky RP, Sax PE, Nakamura YM et al. (2013): Economic savings versus health losses: the cost-effectiveness of generic antiretroviral therapy in the United States. Ann Intern Med 158(2): 84–92. doi: 10.7326/0003-4819-158-2-201301150-00002

409. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N et al. (2013): Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 369(19): 1807–1818. doi: 10.1056/NEJMoa1215541

410. Wasem J/Bramlage P (2009): Aktuelle Beispiele zur Fehlsteuerung von Kosten bei Therapien mit variabler Dauer durch die Verwendung von Defined Daily Doses. Pharmacoeconomics-Ger-Res-Articles 7(2): 47–54. doi: 10.1007/BF03320758

411. Welzel TM, Asselah T, Dumas EO et al. (2017): Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): A single-arm, open-label, phase 3b trial. The Lancet Gastroenterology & Hepatology 2(7): 494–500. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30071-7

412. WHO - Weltgesundheitsorganisation (2014): Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of Co-Trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: Recommendations for a public health approach. http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/december2014supplementARV.pdf Letzter Zugriff: Juli 2017

413. WHO - Weltgesundheitsorganisation (2016a): Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendations for a public health approach - Second edition. http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/. Letzter Zugriff: Januar 2017

414. WHO - Weltgesundheitsorganisation (2016b): Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection: Updated version, April 2016. http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/ Letzter Zugriff: Juli 2017

415. WHO - Weltgesundheitsorganisation (2018): Fact sheet Hepatitis C. http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c Letzter Zugriff: Dezember 2018

416. Wilen CB, Tilton JC, Doms RW (2012): HIV: cell binding and entry. Cold Spring Harb Perspect Med 2(8). doi: 10.1101/cshperspect.a006866

417. Witkowski JT, Robins RK, Sidwell RW et al. (1972): Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1- -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides. J Med Chem 15(11): 1150–1154

418. Witzmann F, Claeson KM, Hampe O et al. (2011): Paget disease of bone in a Jurassic dinosaur. Curr Biol 21(17): R647-8. doi: 10.1016/j.cub.2011.08.006

419. Wiznia A A, Alvero C, Fenton T, George K, Townley E, Hazra R, Graham B, Buchanan A, Vavro C, Viani R and the P1093 Team (2016): IMPAACT 1093: Dolutegravir in 6-12 Year Old HIV Infected Children: 48-Week Results. http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2016/816.pdf. Letzter Zugriff: April 2017

420. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE et al. (2014): A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. J Acquir Immune Defic Syndr 65(3): e118-20. doi: 10.1097/QAI.0000000000000057

421. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS et al. (2015): Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. N Engl J Med 373(8): 714–725. doi: 10.1056/NEJMoa1503153

422. Xu G, Guo J, Wu Y (2014): Chemokine Receptor CCR5 Antagonist Maraviroc: Medicinal Chemistry and Clinical Applications. CTMC 14(13): 1504–1514. doi: 10.2174/1568026614666140827143745

423. Xu L, Liu H, Murray BP et al. (2010): Cobicistat (GS-9350): A Potent and Selective Inhibitor of Human CYP3A as a Novel Pharmacoenhancer. ACS Med Chem Lett 1(5): 209–213. doi: 10.1021/ml1000257

424. Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al. (2011): Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 364(25): 2417–2428. doi: 10.1056/NEJMoa1013086

425. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R et al. (2014a): Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med 370(21): 1993–2001. doi: 10.1056/NEJMoa1316145

426. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR et al. (2015): Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. Ann Intern Med 163(1): 1–13. doi: 10.7326/M15-0785

427. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T et al. (2014b): Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 370(17): 1604–1614. doi: 10.1056/NEJMoa1401561

428. Zhu J, Hladik F, Woodward A et al. (2009): Persistence of HIV-1 receptor-positive cells after HSV-2 reactivation is a potential mechanism for increased HIV-1 acquisition. Nat Med 15(8): 886–892. doi: 10.1038/nm.2006

429. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ et al. (1998): An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. Nature 391(6667): 594–597. doi: 10.1038/35400

430. Ziegenhagen DJ, Glaeske G, Höer A et al. (2004): Arzneimittelversorgung von PKV-Versicherten im Vergleich zur GKV. Gesundh ökon Qual manag 9(2): 108–115. doi: 10.1055/s-2004-813135

431. Zolopa AR, Berger DS, Lampiris H et al. (2010): Activity of elvitegravir, a once-daily integrase inhibitor, against resistant HIV Type 1: results of a phase 2, randomized, controlled, dose-ranging clinical trial. J Infect Dis 201(6): 814–822. doi: 10.1086/650698

432. zur Hausen H (1976): Condylomata acuminata and human genital cancer. Cancer Res 36(2 pt 2): 794

7 Abkürzungen

AIDS	*acquired immune deficiency syndrome* (erworbenes Immundefektsyndrom)
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AMVSG	Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz
APOBEC	*apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide-like*
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BAFA	Bundesamt für Wirtschaft und Ausfuhrkontrolle
BVA	Bundesversicherungsamt
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
CCR5	C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD	*cluster of differentiation*
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*
CRF	zirkulierende, rekombinante Virusformen
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
CYP	Cytochrom P450
DAA	direkt antivirale Agentien
DAH	Deutsche AIDS-Hilfe e.V.
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.
DAZ	Deutsche Apotheker Zeitung
DDD	*defined daily dose* (definierte Tagesdosis)
EMA	*European Medicines Agency* (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDA	*U.S. Food and Drug Administration*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gp	Glycoprotein
GRID	*gay-related immune deficiency*
GT	Genotyp
HAART	Hochaktive, antiretrovirale Therapie
HCV	Hepatitis C - Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSV	Herpes simplex-Virus
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben

NNRTI	Nicht-nucleosidischer/nucleotidischer Reverse Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nucleosidischer/Nucleotidischer Reverse Transkriptase-Inhibitor
NS	Nichtstrukturprotein
PCP	Pneumocystis-Pneumonie
PEP	Postexpositionsprophylaxe
PI	Protease-Inhibitor
PrEP	Präexpositionsprophylaxe
RKI	Robert-Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SIV	Simianes Immundefizienz-Virus
SVR	*sustained virologic response*
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
UNAIDS	*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (Gemeinsames Programm der Vereinten Nationen für HIV/AIDS)
WHO	*World Health Organization* (Weltgesundheitsorganisation)

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich

- diese Arbeit selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt,
- keine anderen als die von mir angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt und
- die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Außerdem erkläre ich, dass ich keine weiteren Promotionsversuche unternommen habe und dass die zu Prüfungszwecken beigelegte elektronische Version der Dissertation identisch mit der abgegebenen Druckversion ist.

Bremen, 01.04.2019 André Stanislav Morawetz