



Deutsch-Österreichische Leitlinien zur **antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion**

AWMF-Register-Nr.: 055-001

Klassifikation: S2k

Federführung: Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)

unter Beteiligung der folgenden Fachgesellschaften:

Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Gesellschaft für Virologie (GfV)

Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung
HIV-Infizierter (DAGNÄ)

Instand e.V.

und der Deutschen AIDS-Hilfe (DAH) und
Projekt Information

Version 8 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 10.4.2019



Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion Version 8 vom 10.4.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion
 - 1.1 Grundlagen der Leitlinien
 - 1.2 Allgemeine Therapieprinzipien

2. HIV-Therapie
 - 2.1 Behandlungsindikation
 - 2.1.1 Symptomatische Patienten
 - 2.1.2 Asymptomatische Patienten
 - 2.1.2.1 CD4-Zellzahl
 - 2.1.2.1.1 CD4-Zellzahl <500/ μ L
 - 2.1.2.1.2 CD4-Zellzahl >500/ μ L
 - 2.1.3 Akute (primäre) HIV-Infektion
 - 2.1.4 ART und Transmissionsrisiko
 - 2.2 Initialtherapie der HIV-Infektion
 - 2.2.1 Primäre Resistenz und Resistenztestung vor Einleitung der Therapie
 - 2.3 Nukleosid-/Nukleotidanaloga bzw. Kombinationen
 - 2.3.1 Empfohlene Kombinationen
 - 2.3.2 Alternative Kombinationen von Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga
 - 2.3.3 Nicht angezeigte Kombinationen von NRTI
 - 2.4 Integrase-Inhibitoren (INI)
 - 2.5 Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)
 - 2.6 Protease-Inhibitoren (PI)

 - 2.7 CCR5-Inhibitoren
 - 2.8 Nukleosidanaloga-freie duale Initialtherapie
 - 2.9 Nukleosidanaloga-reduzierte duale Initialtherapie
 - 2.10 Monotherapie
 - 2.11 Wirtschaftlichkeit

 3. Verlaufskontrollen und Management der Therapie
 - 3.1 Therapieerfolg und -versagen
 - 3.2 Resistenztestung bei Therapieversagen
 - 3.3 Medikamentenspiegelbestimmung („Therapeutic Drug Monitoring“, TDM)
 - 3.4 Therapiewechsel
 - 3.5 Absetzen einer antiretroviralen Therapie
 - 3.6 Management des Therapieversagens
 - 3.7 Therapiepausen

 4. Medikamenteninteraktionen



5. Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte
6. Abkürzungen
7. Literaturangaben

1.1 Grundlagen der Leitlinien

Diese Empfehlungen beruhen auf randomisierten kontrollierten Studien mit klinischen Endpunkten, randomisierten kontrollierten Studien mit Labormarkern als Endpunkten, Kohortenstudien und weiteren klinischen, pathophysiologischen und pharmakologischen Daten sowie der Meinung von Experten. Aufgrund der starken Korrelation zwischen den validierten Surrogatmarkern HIV-RNA und CD4-T-Lymphozytenzahl (1;2) mit klinischen Endpunkten, werden Zulassungsstudien in der Regel unter Verwendung dieser Surrogatmarker durchgeführt¹. Die Empfehlungen und der Begriff „HIV-Infektion“ beziehen sich im Folgenden ausschließlich auf die Infektion mit HIV-1. Bezüglich der Therapie der HIV-2-Infektion wird wegen teilweise geringerer oder fehlender Wirksamkeit HIV-1-wirksamer Therapien (z.B. von NNRTI) eine Rücksprache mit Spezialisten empfohlen (Kontaktadressen bei der DAIG erhältlich).

Generell erlauben prospektive klinische Studien und Kohortenstudien die Definition optimaler Herangehensweisen auf Populationsbasis. Sie definieren also, welche Gruppe von Patienten am meisten profitiert, werden jedoch dem Einzelfall u. U. nicht gerecht. Daher können diese Leitlinien nur eine fachliche Orientierung geben und dürfen keinesfalls rein schematisch angewandt werden.

Die Empfehlungen zur Therapieeinleitung wurden in folgender Weise abgestuft:

Einstufung	Erklärung
„Soll erfolgen“	Die Therapie ist eindeutig indiziert.
„Sollte erfolgen“	Die Therapie ist indiziert, ein Abwarten ist jedoch vertretbar.
„Kann erfolgen“	Die Therapie ist vertretbar.
„Soll nicht erfolgen“	Die Therapie ist nicht indiziert.

Die Empfehlungen zur Auswahl der Substanzen bzw. Kombinationen für die Ersttherapie wurden wie folgt abgestuft:

Einstufung	Erklärung
„Empfohlen“	Bevorzugte Substanz bzw. Kombination.
„Alternative“	Kann gegeben werden, kann für bestimmte Patienten die bevorzugte Wahl darstellen.
„Nicht empfohlen“	Nur für begründete Einzelfälle, prinzipiell aber vertretbar.
„Nicht angezeigt“	Soll nicht gegeben werden.

Zu diesen Einstufungen wurden die notwendigen Einschränkungen bei der Anwendung im erklärenden Text hinzugefügt.

Sofern bei den Empfehlungen eine Zustimmung von mehr als 75% der Anwesenden erreicht wurde (Starker Konsens [>95% der Teilnehmer] oder Konsens [>75-95%]), ist dies nicht extra im Text

¹ European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection [online]. 01.01.2017 [Zugriff: 29.11.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209918.pdf



ausgewiesen. Bei mehrheitlicher Zustimmung (>50-75% der Teilnehmer) bzw. keinem Konsens (<50%) erfolgt eine Erläuterung im Text. Im Falle einer starken Ablehnung bestand die Möglichkeit, ein Minderheitenvotum abzugeben, das im Text erscheinen würde.

Es erfolgt durchgehend eine Nennung von Substanznamen.

1.2 Allgemeine Therapieprinzipien

Ziel der antiretroviralen Therapie (ART) ist es, durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, eine Krankheitsprogression zu verhindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu ermöglichen, die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren und letztlich eine Normalisierung der Lebenserwartung bei minimaler Toxizität und Belastung für die Patienten zu erreichen(3;4)². Die Prognose HIV-infizierter Patienten hat sich durch die ART erheblich verbessert (5-9), und die Infektiosität ist erheblich reduziert (10)³.

Bereits eine Senkung der Plasmavirämie um 0,6 bis 2 log₁₀ vermindert Morbidität und Mortalität (11). Nur eine hohe antivirale Aktivität der Kombinationstherapie (12;13) mit einer dauerhaften Reduktion der Plasmavirämie auf unter 50 RNA-Kopien/ml kann eine Resistenzentwicklung mit konsekutivem Therapieversagen nachhaltig verhindern. Dabei ist die zuverlässige Einnahme der Medikamente wesentlich für den Therapieerfolg (14). Die Auswahl der Medikamentenkombinationen soll sich individuell an Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil, Interaktionspotenzial, Lebenssituation, Koinfektionen, Komorbiditäten, Begleitrisiken und Belastungen der Patienten orientieren.

2 HIV-Therapie

Allgemeine Gesichtspunkte

Nach heutigem Wissensstand muss eine ART lebenslang ohne Unterbrechungen eingenommen werden (15). In späten Krankheitsstadien besteht ein erhöhtes Risiko eines Immunrekonstitutions-Inflamations-Syndroms (IRIS) (16-18). Bezüglich des optimalen Zeitpunkts des Therapiebeginns bei Bestehen opportunistischer Folgeerkrankungen wird auf die Leitlinien für opportunistische Infektionen verwiesen⁴.

Einfach einzunehmende und gut verträgliche Kombinationen (19;20) verringern Einnahmefehler mit dem Risiko der Resistenzentwicklung und ermöglichen einen früheren Therapiebeginn, der mit einer Verbesserung der Prognose verbunden ist (21).

2.1 Behandlungsindikation

Die HIV-1-Infektion stellt grundsätzlich eine Behandlungsindikation dar.

² http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf, aufgerufen am 2.4.2019

³ Mehrere Mitglieder der Leitlinien-Arbeitsgruppe befürworten eine eindeutiger Formulierung im Sinne der Feststellung der Nichtinfektiosität bei Sexualkontakten, die der Tatsache Rechnung trägt, dass bisher in keiner Studie eine Infektionsübertragung bei anhaltend supprimierter Plasmavirämie beobachtet wurde.

⁴ <http://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20I%202014-2.pdf>, Zugriff zuletzt 29.11.2017



2.1.1 Symptomatische Patienten

Bei symptomatischer HIV-1-Infektion (CDC B und C) **soll eine Therapie erfolgen**. Eine HIV-Nephropathie und ein symptomatisches HIV-assoziiertes neurokognitives Defizit (HAND) sind als symptomatische HIV-Infektion zu werten.

2.1.2 Asymptomatische Patienten

Die Indikationsstellung zur **Therapie** (Tab. 1) erfolgt im Dialog zwischen spezialisiertem/r Arzt/Ärztin und der/dem informierten Patienten/Patientin. Sie folgt allgemeinen Gesichtspunkten und einer individuellen Risikoabschätzung. Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist die Bereitschaft des/der Patienten/Patientin, auf die in vorbereitenden Gesprächen hingewirkt werden soll. „Die Dringlichkeit der Therapieeinleitung orientiert sich vorrangig an der absoluten CD4-Zellzahl und ihrem Verlauf. Darüber hinaus sind weitere Kriterien zu berücksichtigen, bei deren Vorliegen **eine Behandlung erfolgen soll** (Schwangerschaft, therapiebedürftige Hepatitis B, chronische Hepatitis C, Lebensalter >50 Jahre, rasches Absinken der CD4-Zellzahl, Immunsuppression im Rahmen einer systemischen Chemotherapie, Radiotherapie oder von Autoimmunerkrankungen bzw. im Rahmen von Transplantationen).

2.1.2.1 CD4-Zellzahl⁵

2.1.2.1.1 CD4-Zellzahl unter 500/ μ L.

Bei allen Patienten mit weniger als 500 CD4-Zellen/ μ L **soll eine Therapie erfolgen**. Die Dringlichkeit des Therapiebeginns (binnen Tagen, Wochen oder Monaten) erhöht sich in Abhängigkeit von der CD4+-Zellzahl: Je niedriger die CD4+-Zellzahl, desto dringlicher die Therapie. Bei weniger als 200 CD4+-Zellen steigt das Risiko opportunistischer Folgeerkrankungen erheblich, und Morbidität und Mortalität bleiben trotz erfolgreicher Therapie erhöht (22), der Behandlungsbeginn ist daher dringlich. Bei Vorliegen bestimmter opportunistischer Infektionen sollte die ART wegen des Risikos eines Immunrekonstitutionssyndroms verzögert begonnen werden. Diesbezüglich wird auf die DAIG-Leitlinie Opportunistische Infektionen verwiesen⁶.

2.1.2.1.2 CD4-Zellzahl über 500/ μ L

Die START-Studie ergab trotz geringer Zahl an klinischen Ereignissen einen signifikanten Vorteil im Hinblick auf schwere AIDS- und non-AIDS-Ereignisse bei einem Behandlungsbeginn oberhalb von 500 CD4-Zellen/ μ L (21), der nur für die kleine Subgruppe der Patienten mit einer Plasmavirämie <5000 Kopien/mL oder CD4-Zellen oberhalb von 800/ μ L keine statistische Signifikanz erreichte.

Die TEMPRANO (ANRS-1236)-Studie zeigte ebenfalls bei frühem Behandlungsbeginn in der Subgruppe von Patienten mit mehr als 500 CD4-Zellen/ μ L eine bessere Prognose als bei späterem Behandlungsbeginn (23).

⁵ Die durchflusszytometrische Bestimmung der Helferzellen bei HIV-Patienten bedarf des Einsatzes von Antikörpern der Gruppen CD45, CD56, CD19, CD3, CD4 und CD8. Diese Oberflächenmerkmale sind neben den bei der Durchflusszytometrie erhobenen Parametern zur Zellgröße und Granularität essenziell zu Identifizierung der relevanten Lymphozytensubpopulation. Die Kombination der o.g. Antikörper ist erforderlich, da bei Menschen mit HIV-Infektion atypische Phänotypen auf Zellpopulationen beobachtet werden, die für die korrekte quantitative Messung der CD4+ Lymphozyten voneinander abgegrenzt werden müssen.

⁶ <http://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20OI%202014-2.pdf>, aufgerufen 25.1.2018

Bei Patienten mit mehr als 500 CD4-Zellen/ μ L **sollte** daher eine Therapie **erfolgen**.

Klinik	CD4+T-Lymphozyten/ μ l	ART
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: C, B), HIV-Nephropathie, HAND	alle Werte	soll erfolgen
Asymptomatische Patienten	<500	soll erfolgen
	>500	sollte erfolgen
Akutes retrovirales Syndrom mit schwerer/lang dauernder Symptomatik	alle Werte	soll erfolgen
Asymptomatische / gering symptomatische Serokonversion	alle Werte	sollte erfolgen

Tabelle 1: Therapieindikation und -beginn

2.1.3 Akute (primäre) HIV-Infektion

Anzahl, Schwere und Dauer der der Symptome während der Serokonversion sind mit der Prognose assoziiert (24-27), mit einer AIDS-Progressionsrate ohne ART von ca. 25% nach 3 Jahren (28), sodass bei ausgeprägter oder langandauernder Symptomatik bei Serokonversion eine **Therapie erfolgen soll**. Eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit einer (aus heutiger Sicht obsoleten) sechsmonatigen Zidovudin-Monotherapie ergab eine Senkung der Rate opportunistischer Infektionen und eine Begrenzung des CD4+ T-Zellverlusts (29) ohne dauerhafte Verbesserung der Langzeitprognose (30). Durch eine vor oder während der Serokonversion begonnene Kombinationstherapie kann die zellvermittelte HIV-spezifische Immunität verbessert und die CD4+ T-Zellzahl stabilisiert werden (31-33). In einer Kohortenstudie (34) und zwei prospektiven, randomisierten Studien (35) wurde nach vorübergehender ART eine etwas verringerte Progressionsrate nach einer 36- bzw. 48-wöchigen ART beobachtet (36;37). Die ART **sollte** bei asymptomatischer oder gering symptomatischer Primärinfektion **erfolgen** und außerhalb von Studien nicht unterbrochen werden. Ferner führt eine frühe Therapie im Rahmen der akuten HIV-Infektion zur Limitierung der HIV-Reservoirs (38;39). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist bislang jedoch noch nicht geklärt.

2.1.4 ART und HIV-Transmissionsrisiko

Die antiretrovirale Therapie reduziert das Risiko einer HIV-Transmission. Bei stabiler Senkung der Plasmavirämie unter 50 Kopien/ml ist keine HIV-Übertragung zu erwarten (10;40-43), (s.1.2). Kohortendaten ergaben keine HIV-Übertragung innerhalb HIV-diskordanter Paare bei einer anhaltend unter 200 RNA-Kopien/mL. supprimierten Plasmavirämie (44). Die Bedeutung der Plasmavirämie hinsichtlich des Transmissionsrisikos sollte mit allen Patienten thematisiert werden.



Die Empfehlung zur Berücksichtigung klassischer Präventionsmaßnahmen wie Kondomen und Safer Sex bleibt davon unbenommen. Sie gilt insbesondere, wenn die aktuelle Plasmavirämie nachweisbar oder unbekannt ist oder die Therapie zuvor unterbrochen wurde, und wenn es zusätzlich um den Schutz vor anderen Geschlechtskrankungen geht (45;46).

2.2 Initialtherapie der HIV-Infektion

Die in der primären Therapie bevorzugt einzusetzenden Medikamentenkombinationen sollten in Studien eine hohe Effektivität zeigen. Darunter ist nicht nur die Rate an viraler Suppression und die Verträglichkeit sondern auch das Risiko des Versagens mit Resistenzentwicklung zu berücksichtigen. Die Medikamentenkombination sollte einfach einzunehmen sein (möglichst unabhängig von Tageszeit oder Nahrungsaufnahme, koformuliert als Ein-Tabletten-Regime) sowie ein möglichst geringes Interaktionsrisiko besitzen.

Zur Initialtherapie stehen Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI bzw. NtRTI), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Ritonavir- oder Cobicistat geboosterte Proteaseinhibitoren („PI/r“ bzw. „PI/c“) und Integrase-inhibitoren (INI) zur Verfügung. Alle PI sind in Kombination mit niedrig dosiertem (1-2 x 100 mg/d) Ritonavir(r) oder Cobicistat (150 mg/d) stärker wirksam als ohne Booster und werden deshalb nur in dieser Kombination empfohlen (47;48). Kombinationen aus 2 NRTI mit einem NNRTI, einem INI oder einem geboosterten PI haben sich als sehr wirksam, sicher und i.A. gut verträglich erwiesen (49-57;57-68). Langzeitdaten über mehrere Jahre liegen nicht für alle Kombinationen vor. Eine Kombination von drei NRTI ist den anderen Optionen unterlegen (69).

Bei Notwendigkeit zu einer raschen Therapieeinleitung bei noch ausstehendem Ergebnis einer Resistenzanalyse befürworten viele Experten eine Therapieeinleitung mit einer bDRV- bzw. Dolutegravir- oder Bictegravir-basierten Kombination.

Diese Empfehlungen zielen auf die Auswahl der Substanzen für den Therapiebeginn. Im Gegensatz zur Situation in Zulassungsstudien ist im Rahmen der Routinebehandlung zur Sicherung des Behandlungserfolges häufig ein Substanzwechsel notwendig (70). Dieser bezweckt eine Verbesserung der individuellen Verträglichkeit und die Anpassung der Therapie an die Lebenssituation der Patienten sowie an Medikamenten-Wechselwirkungen oder Begletrisiken und Komorbidität. Als Folge kann sich die Notwendigkeit ergeben, die Therapie mit einer hier nicht vorrangig empfohlenen oder sogar einer nicht empfohlenen Kombination fortzuführen. Dieses Vorgehen entspricht dem Stand der Erkenntnis und steht daher nicht im Widerspruch zu diesen Leitlinien.

2.2.1 Primäre Resistenz und Resistenztestung vor Einleitung der Therapie

In Deutschland sind bei rund 11% (71), in Österreich bei 7,6%⁷ der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten. Dabei ist die Resistenzrate in den letzten Jahren weitgehend stabil (72;73). Vor Behandlungsbeginn sollte ein genotypischer Resistenztest erfolgen, da ohne die Berücksichtigung von Primärresistenzen die Effektivität der Therapie reduziert ist (74-76). Eine daran adaptierte Therapie ist bei Patienten mit und ohne Primärresistenz gleich effektiv (77;78). Diese Empfehlungen zur Primärtherapie setzen den Ausschluss relevanter Resistenzen voraus. Liegen

⁷https://www.ages.at/download/0/0/73cebbaa188c3969f753737944f4897b1f0e6ed1/fileadmin/AGES2015/Service/oeffentliche_Gesundheit/33_KB_%C3%B6ffentlich_September_2017.pdf, zuletzt aufgerufen 10.1.2018



Resistenzen vor, so sollte die Therapie mit drei Substanzen begonnen werden, gegenüber denen keine Resistenz besteht. Der Nachweis mancher Resistenzmutationen kann das Vorhandensein weiterer, nicht detektierter Resistenzen andeuten (79). Resistente Varianten unterhalb der Nachweisgrenze der genotypischen Resistenzanalyse (minore Varianten) können ebenfalls das Therapieansprechen reduzieren. Daten hierzu gibt es für Kombinationen von 2 NRTI + NNRTI (76;80). Bisher steht für ihre Detektion keine breit verfügbare Routinemethodik zur Verfügung.

2.3 Nukleosid (NRTI)-/Nukleotidanaloga (NtRTI) bzw. Kombinationen

Aufgrund prospektiver randomisierter Studien und ihres günstigen Nebenwirkungsprofils sollten Emtricitabin oder Lamivudin bei fehlender Resistenz Bestandteil jeder Primärkombination sein. Abacavir, Tenofovir-Disoproxil, Tenofovir-Alafenamid und Zidovudin sind in Fixkombinationen mit Emtricitabin bzw. Lamivudin erhältlich.

2.3.1 Empfohlene Kombinationen

Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen (81). Wo nötig (z.B. Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz, Intoleranz), können Einzelsubstanzen verordnet werden.

Tenofovir-Alafenamid/Emtricitabin, TAF/FTC:

Die Kombination von Tenofovir-Alafenamid (TAF) und Emtricitabin (FTC) ist in zwei Dosierungen als Einzeltablette sowie in Fixkombination mit Elvitegravir/Cobicistat, Rilpivirin oder Darunavir/Cobicistat verfügbar. Die Standard-Dosis beträgt 25 mg TAF mit 200 mg FTC, in Kombination mit Ritonavir oder Cobicistat 10 mg TAF mit 200 mg FTC. TAF weist bei gleicher Wirksamkeit eine geringere Nieren- und Knochentoxizität als TDF, jedoch keine Senkung der Blutlipidwerte auf (57;61;67;82;82-84;84-89) und wird **empfohlen**, jedoch nicht in der Schwangerschaft und während einer Tuberkulose-Therapie. TAF weist eine hohe Wirksamkeit auch gegen Hepatitis B-Virus auf.

Tenofovir-Disoproxil/Emtricitabin, TDF/FTC:

Die Kombination von Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF) und FTC ist in Kombination mit einem geboosterten PI, NNRTI oder INI gut wirksam und besser verträglich als Zidovudin/Lamivudin (90-92). Sie ist auch als Kombinationstablette mit Efavirenz (EFV), Rilpivirin (RPV) oder Elvitegravir/Cobicistat (EVG/c) erhältlich. Tenofovir-Disoproxil ist generisch als -Succinat, -Maleat oder -Phosphat in Fixkombination mit Emtricitabin verfügbar. Diese Leitlinien behalten die Abkürzung TDF für alle Salze bei. Tenofovir-Disoproxil kann zu einer proximal-tubulären Dysfunktion mit Proteinurie, Glukosurie und Phosphatverlust, einer glomerulären Niereninsuffizienz sowie einer Minderung der Knochendichte führen (93;94). Bei Kombination mit einem geboosterten PI (insbesondere ATV/r) oder EVG/c muss mit einer erhöhten Toxizität gerechnet werden. Die Kombination von TDF und FTC wird als **empfohlen** eingestuft. Diese Einstufung erfolgt mit einem schwachen Konsens von 60% der Experten. 35% votierten für die Beibehaltung als „Alternative“. Zur Einstufung als „empfohlen“ wurde ein ablehnendes



Minderheitenvotum abgegeben. Zu Einschränkungen für die Anwendung siehe⁸. TDF weist eine hohe Wirksamkeit auch gegen Hepatitis B-Virus auf und kann vor einer Hepatitis B-Infektion schützen.

Abacavir/Lamivudin, ABC/3TC:

ABC/3TC ist in Kombination mit einem PI/r, NNRTI oder INI gut wirksam und im Allgemeinen gut verträglich (53;54;95-107), es kann jedoch eine u.U. lebensbedrohliche Hypersensitivitätsreaktion (HSR) auslösen. Diese ist mit dem HLA-B*5701 Antigen assoziiert, dessen Vorhandensein vor Therapie mittels HLA-Testung ausgeschlossen werden muss (108-110). Trotz HLA-B*5701-Negativität können in Einzelfällen HSR auftreten, sodass die Notwendigkeit zur diesbezüglichen Aufklärung und Überwachung nicht entfällt. In einer Reihe von Kohortenanalysen und Fallkontrollstudien ergab sich eine Assoziation von ABC mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen (111-115), denen allerdings andere Ergebnisse widersprechen (116). So bestätigte eine Meta-Analyse randomisierter Studien ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch den Einsatz von ABC nicht (117;118). Bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko sollte der Einsatz von ABC dennoch sorgfältig abgewogen werden. Der Einsatz erfolgt unter der Voraussetzung des Einsatzes ausschließlich bei HLA-B*5701-negativen Patienten⁹. Bezüglich der Einstufung der Kombination ABC/3TC als „empfohlen“ oder „Alternative“ wurde kein Konsens erreicht (45% für Beibehaltung als „empfohlen“, 40% für dagegen, 15% Enthaltungen). Zu beachten ist im Falle einer begleitenden Hepatitis B-Infektion die ungenügende Wirkung von Lamivudin gegenüber HBV mit der Möglichkeit der Resistenzentstehung.

Tenofovir-Disoproxil+Lamivudin, TDF+3TC:

TDF kann auch mit 3TC kombiniert werden. Dabei kann von vergleichbarer Wirksamkeit und Verträglichkeit wie bei TDF/FTC ausgegangen werden. Die Kombination wurde in weniger Studien eingesetzt, und es gibt zumindest bei Kombination mit NNRTI, nicht jedoch mit PI/r, Hinweise auf eine geringere Wirksamkeit von bzw. mehr Resistenzen unter 3TC als unter FTC (119-126). TDF/3TC wird in Koformulierung mit Doravirin **empfohlen** (s. 2.5 Doravirin, mehrheitliche Zustimmung). Die Kombination stellt ansonsten eine **Alternative** zu TDF/FTC dar.

2.3.2 Weitere Kombinationen von Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga

Zidovudin/Lamivudin, ZDV/3TC:

die Kombination ZDV/3TC muss zweimal täglich eingenommen werden. Ihre virologische Wirksamkeit ist geringer als die von TDF/FTC (90;91) und vergleichbar mit ABC/3TC (104), bei höherer Toxizität und höherer Rate an Resistenzen bei Therapieversagen. Im Vergleich zu den beiden anderen Kombinationen ist der Anstieg der CD4+ T-Zellzahlen etwas geringer. ZDV ist mit der Entwicklung einer Lipomatrophie assoziiert. Es wird daher **nicht empfohlen**.

⁸ TDF sollte nicht mit einem Ritonavir oder Cobicistat kombiniert werden. Bei erhöhtem Risiko für Osteoporose und Niereninsuffizienz/Nierenversagen (z.B. unter NSAR) sowie Interaktionen (z.B. mit ATV) sollte TDF nicht verwendet werden.

⁹ Siehe auch: Stellungnahme der DAIG zur HLA*B5701 Testung bei HIV Patienten und HLA Gendiagnostik, Version Juli 2012, <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>



2.3.3 Nicht angezeigte Kombinationen von NRTI

Folgende Kombinationen von Nukleosidanaloga sind wegen hoher Toxizität **nicht angezeigt**:

- Didanosin + Lamivudin bzw. Emtricitabin (ddI + 3TC bzw. ddI + FTC)
- Didanosin + Stavudin (ddI + d4T)
- Tenofovir-Disoproxil + Didanosin (TDF + DDI)
- Tenofovir-Disoproxil + Abacavir (TDF + ABC)
- Stavudin + Lamivudin bzw. Emtricitabin (d4T + 3TC oder d4T + FTC)
- Zidovudin/Lamivudin/Abacavir oder Tenofovir-Disoproxil (AZT/3TC/ABC oder ZDV/3TC + TDF) *allein*
- Zidovudin + Abacavir + Tenofovir-Disoproxil + Lamivudin oder Emtricitabin (AZT+ABC+TDF+3TC oder FTC) *allein*

Folgende Kombinationen sind wegen Antagonismus **nicht angezeigt**:

- Lamivudin + Emtricitabin (3TC+FTC)
- Zidovudin + Stavudin (AZT+d4T)

2.4 Integrase-Inhibitoren (INI)

Dolutegravir, DTG:

DTG weist in Kombination mit TDF/FTC und ABC/3TC im Vergleich zu EFV und DRV/r eine bessere virologische Wirksamkeit auf und ist RAL nicht unterlegen (54;55;106;127). Unter DTG traten im Vergleich zu EFV und RAL bei Therapieversagen seltener Resistenzmutationen auf. In der FLAMINGO-Studie kam es bei virologischem Versagen weder unter DRV/r noch unter DTG zu Resistenzmutationen (56;128). Dolutegravir wird für die Initialtherapie **empfohlen**. In einer Kohortenstudie (Tsepamo-Kohorte) wurde unter Behandlung mit DTG perikonzeptionell eine erhöhte Rate an Neuralrohrdefekten beobachtet¹⁰. Frauen im gebärfähigen Alter sollten über dieses mögliche Risiko aufgeklärt werden. Es wird auf den entsprechenden Rote-Hand-Brief verwiesen¹¹.

Bictegravir, BIC:

BIC weist eine DTG vergleichbare Wirksamkeit auf(129-131). Bei Therapieversagen traten wie bei DTG in Studien keine Resistenzen auf. BIC wird für die Initialtherapie **empfohlen**. Es ist nur in einer Fixkombination mit TAF/FTC verfügbar.

Raltegravir, RAL:

RAL weist in Kombination mit TDF/FTC über 48 (132) und 96 Wochen (133;134) eine vergleichbare Wirksamkeit wie EFV plus TDF/FTC, weniger Nebenwirkungen und nach 192 Wochen eine leicht bessere

¹⁰ Zash R et al. Surveillance for Neural Tube Defects following Antiretroviral Exposure from Conception, the Tsepamo study (Botswana) International AIDS Conference 2018: Abstract TUSY15

¹¹ https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-dolutegravir.pdf;jsessionid=DED33F322A74FD112A7764E2A59198C9.2_cid329?__blob=publicationFile&v=3



Wirksamkeit(59) auf. In einer Präparation mit 2 Tabletten zu je 600 mg kann RAL auch einmal täglich gegeben werden (62). RAL wird für die Primärtherapie **empfohlen**.

Elvitegravir/Cobicistat, EVG/c

EVG bedarf eines pharmakologischen Boosterns durch Cobicistat. Es ist nur in fixer Kombination mit TDF/FTC beziehungsweise TAF/FTC (s.o.) verfügbar. Gegenüber EFV und ATV/r besteht Nichtunterlegenheit bei vergleichbarer Häufigkeit von Nebenwirkungen (57;58;135;136). Nachteile der Fixkombinationen sind pharmakokinetische Interaktionen von Cobicistat mit Begleitmedikamenten, u.U. zu niedrige Plasmaspiegel während der Schwangerschaft und eine höhere Rate an Resistenzmutationen bei Therapieversagen im Vergleich zu ATV/r. Die Fixkombination mit TAF an Stelle von TDF weist weniger renale und ossäre Nebenwirkungen auf (83;86;137) und ermöglicht die Anwendung bis zu einer eGFR von 30 ml/min/m² (138;139) (Vgl. TDF: eGFR >60 ml/min/m²). EVG ist als TAF/FTC/EVG/Cobicistat verfügbar, das bei gleicher Wirksamkeit wie TDF/FTC/EVG/c eine geringere Toxizität aufweist (83). Die genetische Hürde gegenüber einer Resistenzentwicklung ist vergleichbar mit Raltegravir und niedriger als die von Dolutegravir oder Bictegravir.

EVG stellt als Kombinationspräparat mit TAF/FTC/Cobicistat mit den o.g. Einschränkungen eine **Alternative** dar. In Kombination mit TDF/FTC/Cobicistat wird EVG **nicht empfohlen**.

2.5 Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)

Rilpivirin, RPV:

RPV war EFV in den ECHO- und THRIVE-Studien sowie der STAR-Studie nicht unterlegen (63;140-142). Einer besseren Verträglichkeit stand eine höhere virologische Versagerrate gegenüber, insbesondere bei Patienten mit einer Ausgangs-Plasmavirämie >100.000 Kopien/mL, für die es nicht zugelassen ist. Dies galt nicht bei Umstellung auf 2 NRTI + RPV bei supprimierter Plasmavirämie (143) (s.a. 3.4). Unter RPV traten mehr Resistenzen und Kreuzresistenzen gegenüber NNRTI und NRTI auf als unter EFV (144;145). Zur Förderung der Resorption muss es mit einer Hauptmahlzeit eingenommen werden. RPV weist eine pH-abhängige Resorption auf und kann daher nicht mit Protonenpumpen-Inhibitoren kombiniert werden. RPV wird einmal täglich gegeben und ist auch in einer Fixkombination mit TAF/FTC oder TDF/FTC verfügbar.

RPV wird in Kombination mit TAF/FTC mit den o.g. Einschränkungen und nur bei Patienten mit einer Ausgangs-Plasmavirämie ≤ 100.000 Kopien/mL **empfohlen** und ist **bei >100.000 Kopien/mL nicht angezeigt**. Zu einer Einstufung von TDF/FTC/RPV als ebenfalls mit den o.g. Einschränkungen empfohlen wurde kein Konsens erzielt (50% dafür, 32% dagegen, 18% Enthaltungen). In Kombination ABC/3TC stellt RPV eine **Alternative** dar.

Doravirin, DOR:

DOR war EFV und DRV/r nicht unterlegen bei besserer Verträglichkeit als EFV und DRV/r(68;146). Die Rate an NNRTI-Resistenzen bei Therapieversagen war geringer als unter EFV(146). DOR wird als Einzelsubstanz **empfohlen**. In Fixkombination mit TDF und 3TC wird es mit mehrheitlicher Zustimmung der Experten (62%) ebenfalls **empfohlen**.

Efavirenz, EFV:



EFV ist Lopinavir/r bezüglich der Virussuppression überlegen (51) und Dolutegravir (106) und Raltegravir unterlegen (59); im Falle eines Therapieversagens kommt es häufiger als unter PI/r (147) und Dolutegravir zu Resistenzen (54). Unter EFV werden allergische Exantheme, Fettstoffwechselstörungen und vor allem in den ersten Wochen zentralnervöse Nebenwirkungen wie Schlafstörungen und Benommenheit beobachtet, die sich zumeist im Verlauf bessern. Weiterhin können psychiatrische Nebenwirkungen (Depression) und Verlängerung der QT-Zeit auftreten. Eine Meta-Analyse klinischer Studien zeigte eine erhöhte Frequenz suizidaler Gedanken bzw. von Suizidversuchen unter EFV-haltiger Therapie (148). Neuropsychiatrische Nebenwirkungen sind die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch.

Bezüglich der Anwendung von EFV in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter wird auf die deutsch-Österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft verwiesen¹². Trotz Teratogenität im Tierversuch erscheint danach ein genereller Verzicht in dieser Situation nicht notwendig. EFV ist auch in Fixkombination mit TDF und FTC verfügbar.

EFV in Kombination mit zwei Nukleosidanaloga (s.o.) wird wegen der o.g. Einschränkungen **nicht empfohlen**.

Nevirapin, NVP:

Für NVP gibt es weniger Daten aus randomisierten prospektiven Langzeitstudien zur Initialtherapie als für EFV. In zwei prospektiven randomisierten Studien hat es sich als ähnlich wirksam erwiesen (149;150). Die Wirksamkeit ist mit der von Atazanavir/r vergleichbar (151), allerdings treten bei Therapieversagen häufiger Resistenzen auf (152). Nebenwirkungen umfassen kutane Arzneimittelreaktionen und Hepatotoxizität. Die Rate an allergischen Exanthenen ist etwa gleich wie bei EFV. Unter NVP wurde eine höhere Lebertoxizität beobachtet, für die nach Metaanalysen von prospektiven Studien (153) und Kohorten (154) weibliches Geschlecht, asiatische Abstammung und höhere prätherapeutische CD4-Zellzahlen sowie eine vorbestehende Lebererkrankung Risikofaktoren darstellen (Tabelle 2). Daher sollten Frauen mit CD4+-Zellzahlen >250/μL und Männer mit einer CD4+-Zellzahl >400/μL zur Therapieeinleitung kein NVP erhalten. Bei einer späteren Umstellung auf NVP ist die aktuelle CD4+-Zellzahl nicht prädiktiv (155). Für NVP steht eine 400 mg-Tablette zur Verfügung, die eine einmal tägliche Dosierung erlaubt. Zu beachten ist eine 14-tägige Eindosierungsphase mit 200 mg pro Tag bei Therapieeinleitung. Nevirapin wird wegen relativ hoher Resistenzraten und hoher Toxizität in Kombination mit 2 NRTI **nicht empfohlen**.

Etravirin, ETV:

ETV wies in einer Phase 2-Studie bei weniger Nebenwirkungen eine mit Efavirenz vergleichbare virologische Wirksamkeit auf (156). Es ist nur in der Therapie vorbehandelter Patienten gut untersucht, nur dafür und nur in Kombination mit einem PI/r zugelassen und wird daher für die Primärtherapie **nicht empfohlen**.

2.6 Proteaseinhibitoren (PI)

Darunavir/r, DRV/r; Darunavir/c, DRV/c:

¹²https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische%20Leitlinie%20zur%20HIV_Therapie%20in%20der%20Schwangerschaft%20und%20bei%20HIV_exponierten%20Neugeborenen%20Stand%20Marz%202017.pdf, zuletzt aufgerufen 2.4.2019



DRV/r wird in der Primärtherapie in einer Dosis von 800 mg einmal täglich mit 100 mg Ritonavir gegeben. Es war in der ARTEMIS-Studie Lopinavir/r nach 48 Wochen nicht unterlegen (157) und nach 96 Wochen überlegen (158). In offenen Vergleichsstudien mit Dolutegravir und Raltegravir war DRV/r bezüglich des virologischen Ansprechens signifikant unterlegen, jedoch ohne dass Resistenzen auftraten (56). DRV kann auch durch 150 mg Cobicistat¹³ anstelle von Ritonavir geboostert werden (159); in Österreich ist DRV/c auch als Fixkombination verfügbar. In Deutschland steht Darunavir auch als Fixkombination mit TAF/FTC und Cobicistat zur Verfügung. Wesentliche Nebenwirkungen sind Übelkeit, Diarrhoe und selten Exantheme. Im 2. und 3. Trimenon kann es unter bDRV zu einer signifikanten Absenkung der Plasmaspiegel kommen. Es bestehen Hinweise auf eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch DRV/r (160). DRV/r wird in Kombination mit TAF/FTC oder ABC/3TC **empfohlen**, mit TDF/FTC ist es wegen erhöhter TDF-Toxizität eine **Alternative**.

Atazanavir/r, ATV/r Atazanavir/c, ATV/c:

ATV wird einmal täglich mit 100 mg Ritonavir gegeben. Es ist LPV/r und DRV/r nicht unterlegen (161;162). Das Ansprechen war in der ACTG5202-Studie mit dem von EFV vergleichbar (103;163). In der offenen ACTG5257-Studie wurde unter ATV/r eine höhere Abbruchrate v.a. wegen Ikterus bei vergleichbarer virologischer Wirksamkeit wie DRV/r beobachtet (162). ATV kann auch mit Cobicistat anstelle von Ritonavir kombiniert werden (164). Wesentliche Nebenwirkung ist ein Ikterus durch Bilirubin-Konjugationsstörung. ATV/r ist mit dem erhöhten Risiko einer Niereninsuffizienz und vereinzelt einer Nierensteinbildung assoziiert. Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren erfordert eine Dosiserhöhung. ATV/r in Kombination mit 2 NRTI ist eine **Alternative**.

Lopinavir/r, LPV/r:

LPV/r wird zweimal täglich gegeben; einmal tägliche Gabe ist bei unvorbehandelten Patienten möglich (165-167). Wesentliche Nebenwirkungen sind gastrointestinal (Übelkeit, Diarrhoe, Flatulenz) und metabolisch (Anstieg der Serumlipide) (161). In der D:A:D-Kohorte wurde eine kumulative Erhöhung des kardiovaskulären Risikos und eine Assoziation mit einer Niereninsuffizienz beobachtet (113;168-170). LPV/r wird wegen höherer Toxizität als ATV/r und DRV/r für die Primärtherapie **nicht empfohlen**.

Fosamprenavir/r, FPV/r:

FPV/r wies im direkten Vergleich in der KLEAN-Studie bis 144 Wochen gegenüber LPV/r weder Vor- noch Nachteile auf (102). Es kann ein- oder zweimal täglich dosiert werden. Das Toxizitätsprofil ähnelt LPV/r, vereinzelt kommt es zu Exanthemen. Nachteile sind die fehlende Koformulierung mit Ritonavir und das Fehlen neuerer vergleichender Studien. FPV/r wird **nicht empfohlen**.

Saquinavir/r, SQV/r:

¹³ Cobicistat weist keine eigene antivirale Aktivität auf. Es wird zum Boostern von Elvitegravir in einer Fixkombination verwendet. Darüber hinaus steht es als Alternative zu RTV für die Kombination mit Atazanavir oder Darunavir zur Verfügung, wobei Langzeit-Studienergebnisse für diese Kombinationen fehlen.



SQV/r war in der relativ kleinen GEMINI-Studie bis 48 Wochen LPV/r nicht unterlegen (171). Nebenwirkungen sind vorwiegend gastrointestinaler Natur. Wegen einer möglichen QTc-Verlängerung¹⁴ wird von einer Kombination mit anderen Medikamenten mit QTc-Verlängerung und Inhibitoren des SQV-Metabolismus abgeraten (172;173). Nachteile sind das Fehlen aktueller Studien, die zweimal tägliche Gabe und die höhere Anzahl von Tabletten. Der Einsatz von SQV/r für die Initialtherapie ist **nicht angezeigt**.

Indinavir/r, IDV, IDV/r:

Aufgrund einer ungenügenden virologischen Wirksamkeit und erheblicher diätetischer Restriktionen sowie einer hohen Toxizität (insbes. Nephrolithiasis) (174;175) sind IDV und IDV/r **nicht angezeigt**.

Ritonavir in therapeutischer Dosierung:

2 x 600 mg Ritonavir (plus zwei nRTI) ist in therapeutischer Dosierung virologisch effektiv, wird aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate und der Anzahl von Tabletten jedoch nicht eingesetzt und ist **nicht angezeigt**.

2.7 CCR5-Inhibitoren

Maraviroc, MVC: MVC zeigte im Vergleich zu EFV in der MERIT-Studie bei unvorbehandelten Patienten eine geringere virologische Wirksamkeit (176). In einer Re-Analyse unter Verwendung eines höher sensitiven Korezeptor-Tropismus-Assays ergab sich kein Unterschied (177), wobei eine höhere virologische Versagerrate unter MVC einer höheren Nebenwirkungsrate unter EFV gegenübersteht. Die Kombination von Maraviroc mit DRV/r ist in der Primärtherapie und bei der Umstellung virologisch unterlegen (178-180). Die Anwendung setzt den Ausschluss eines dual- oder X4-tropen Virus mit einem ausreichend sensitiven, validierten Tropismus-Assay voraus (s. Empfehlungen zur Tropismus-Testung der DAIG¹⁵).

Wegen der geringeren Wirksamkeit als EFV sowie für die Initialtherapie fehlender Zulassung wird MVC **nicht empfohlen**.

2.8 Nukleosidanaloga-freie duale Initialtherapie

In der NEAT001-Studie war RAL + DRV/r im Vergleich mit TDF/FTC+DRV/r nicht unterlegen, wies jedoch eine etwas höhere Rate virologischen Versagens mit mehr Resistenzentwicklung auf (181;182) und wird daher **nicht empfohlen**. Die Kombination von RAL mit LPV/r ergab in der Phase-2-Studie PROGRESS keinen Unterschied der virologischen Wirksamkeit gegenüber 2 NRTI + LPV/r (183). Die MODERN-Studie hat für die Kombination von DRV/r und MVC 150 mg täglich eine höhere Versagerrate als DRV/r mit TDF/FTC gezeigt (178) (s. 2.7). Nukleosidanaloga-freie duale Kombinationen helfen, spezifische Nukleosid-/Nukleotidanaloga-Toxizitäten zu vermeiden, eine insgesamt geringere Toxizität ist jedoch weder für die Initialtherapie noch für die Therapieumstellung bei supprimierter Viruslast belegt (184). Die Kombination von PI/r oder PI/c mit INSTI oder MVC wird daher für die Initialtherapie **nicht empfohlen**.

¹⁴ http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2010/invirase.pdf;jsessionid=20386C913B23312EB4F92629742FD51E.1_cid094?_blob=publicationFile, aufgerufen 4.3.2012

¹⁵ Empfehlungen zur Bestimmung des HIV-1-Korezeptor-Gebrauchs, Version Dez. 2012, http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Empfehlungen%20zur%20Bestimmung%20des%20HIV_1_Korezeptor_Gebrauchs.pdf, letzter Zugriff 28.1.2018

Die Fixkombination DTG/RPV wurde in der Initialtherapie nicht untersucht und für diese Indikation nicht zugelassen. Sie wird für die Initialtherapie daher **nicht empfohlen**.

2.9 Nukleosidanaloga-reduzierte duale Initialtherapie

Die Kombination von DTG und 3TC zeigte in den GEMINI-1/2-Studien über 48 Wochen eine TDF/FTC + DTG vergleichbare Wirksamkeit (LIT) mit etwas geringerer Ansprechrate bei ≤ 200 CD4+-Zellen/ μ l vor Therapiebeginn. Sie stellt eine **Alternative** dar.

In der GARDEL-Studie zeigte die Kombination von LPV/r und 3TC (beide 2x täglich gegeben) eine Nichtunterlegenheit gegenüber LPV/r mit zwei Nukleosidanaloga (185). Im Kontrollarm kam es häufiger zum Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse; 54% der Kontrollen erhielten eine in diesen Leitlinien nicht mehr empfohlene ZDV-haltige Therapie. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Kombinationen mit DRV/r ist daher unklar, eine Bestätigung durch weitere Studien steht aus. Die Kombination von PI/r und 3TC wird daher für die Primärtherapie **nicht empfohlen**, kann jedoch in der Erhaltungstherapie eine Option sein (186-192) (s.a. 3.4.)

Bei Kombinationen ohne TAF oder TDF ist eine fehlende oder geringere Hepatitis B-Wirksamkeit der ART zu berücksichtigen (HBV-Koinfektion, Impf-Nonresponder).

Kombinationspartner 1	Kombinationspartner 2
<p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen: - TAF/FTC¹ - TDF/FTC^{2,x} - ABC/3TC^{3,x} - TDF/3TC(+Doravirin) Alternative: - TDF+3TC</p>	<p>INI empfohlen - Dolutegravir - Bictegravir(+TAF/FTC) - Raltegravir</p> <p>NNRTI empfohlen - Doravirin - Rilpivirin⁵ (+TAF/FTC)</p> <p>PI empfohlen - Darunavir/r[#] oder Darunavir/c[*] (+TAF/FTC oder ABC/3TC) Alternative - Dolutegravir/3TC bzw. Dolutegravir+3TC - Elvitegravir/c (+TAF/FTC) - Atazanavir/r[#] oder Atazanavir/c[*] - Darunavir/r[#] oder Darunavir/c + TDF/FTC</p>

Tabelle 2: Empfohlene und alternative Kombinationen

1. Kein Einsatz bei Schwangerschaft und Tuberkulose; 2. nicht mit Ritonavir, Cobicistat oder ATV, bei erhöhtem Risiko für Osteoporose oder Niereninsuffizienz/Nierenversagen (z.B. unter NSAR). 3. Einsatz nach negativem Screening auf HLA-B*5701, Einsatz mit Vorsicht bei Plasmavirämie >100.000 Kopien/ml oder hohem kardiovaskulärem Risiko, 3. TDF = Tenofovir-



Disoproxil-Fumarat, - Phosphat, -Maleat oder -Succinat, auch in Eintablettenregimen (TDF/FTC/RPV; TDF/FTC/EVG/c) 5. Nicht bei HIV-RNA >100.000 Kopien/ml (keine Zulassung); */c: Cobicistat, #/r: Ritonavir; TAF = Tenofovir-Alafenamid, FTC = Emtricitabin, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin: x: Anmerkungen zur Konsensstärke s. Text

2.10 Monotherapie

Eine Monotherapie mit NRTI oder NNRTI oder Zweifachkombinationen dieser Substanzen sind wegen kurzer Wirksamkeit und rascher Resistenzentwicklung **nicht angezeigt**.

Eine Monotherapie mit einem geboosterten Proteaseinhibitor zeigt als Initialtherapie eine geringere Wirksamkeit Patienten (193) und ist daher ebenfalls **nicht angezeigt**. Eine Umstellung auf eine PI/r-Monotherapie kann jedoch in Einzelfällen als Erhaltungstherapie-Strategie nach längerer Virussuppression vertretbar sein, da die Option einer Reintensivierung mit zwei Nukleosidanaloga (194-197) besteht (s.a. 3.4). Eine Monotherapie mit Dolutegravir geht mit einer erhöhten Rate an virologischem Versagen einher (198-200) und ist daher ebenfalls **nicht angezeigt**.

2.11 Wirtschaftlichkeit

Sorgsamer Umgang mit den Ressourcen des Gesundheitssystems ist für den Arzt ein wichtiger Aspekt – aber nicht die primäre Entscheidungsgrundlage. Diese hat sich vorrangig an Wirksamkeit, Begleiterkrankungen, primären Resistenzen und anderen medizinischen Faktoren auszurichten, um Therapieversagen und damit verbundene hohe Nachfolgekosten zu vermeiden. Die ART bestimmt über 80% der direkten Krankheitskosten der HIV-Infektion (201), und unterliegt den bekannten sozialversicherungsrechtlichen Geboten einer wirtschaftlichen Verschreibung^{16,17}.

Apothekenabgabepreise erlauben nur die Abschätzung der aktuellen Therapiekosten, nicht jedoch der langfristigen Kosteneffektivität, die das entscheidende ökonomische Kriterium darstellt. In Deutschland besteht seit 2011 für den Arzt aufgrund politischer Regularien keine Preistransparenz bei der Verordnung, weil Rabattverträge (202) einer Geheimhaltung unterliegen und sich durch das AMNOG (203) der Preis bereits verordneter Arzneien bis zu einem Jahr lang rückwirkend nachträglich ändern kann. Durch diese Umstände und die inzwischen erfolgte Rechtsprechung zur Mischpreisbildung¹⁸ ist ein wesentliches Ziel des AMNOG verfehlt worden: Eigentlich sollten die im AMNOG-Verfahren ausgehandelten Arzneimittelpreise bei deren Verordnung die Rechtssicherheit geben, dass die Anwendung prinzipiell dem Gebot der Wirtschaftlichkeit entspricht, soweit diese eindeutig im Rahmen der Indikation erfolgt war.

Kostenträger stützen sich bisher bei Preis- und Kostenerstattungsverhandlungen vorrangig auf kontrollierte klinische Studien mit deren vom experimentellen Ansatz her bestimmten Patientenauswahl. Diese erlauben aber keine valide Abschätzung der Kosteneffektivität für Einzelfallentscheidungen im klinischen Alltag. Zudem wäre - wissenschaftlich gesehen - diese Betrachtungsweise nur dann zulässig und zielführend, wenn im individuellen Fall zwischen gleichwertigen Therapieoptionen gewählt werden kann.

¹⁶ Deutsches Sozialgesetzbuch (SGB V) - § 12 SGB V Wirtschaftlichkeitsgebot <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/12.html>, Zugriff am 1.12.2017

¹⁷ Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger: Richtlinien über die ökonomische Verschreibeweise von Heilmitteln und Heilbehelfen (RöV 2005, §2 Abs.1 und 2); https://www.ris.bka.gv.at/Dokumente/Avsv/AVSV_2005_0005/AVSV_2005_0005.pdfsig, Zugriff am 1.12.2017

¹⁸ LSG Berlin-Brandenburg hält gesetzliche Regelung zur Mischpreisbildung bei neuen Arzneimitteln für erforderlich - LSG Berlin-Brandenburg, Urteil vom 28.06.2017 - L 9 KR 213/16 KL; L 9 KR 72/16 KL



Die Auswahl individuell geeigneter antiretroviraler Behandlungsalternativen ist also - auch unter dem ökonomischen Blickwinkel - nur durch ein spezifisches medizinisches Fachwissen und eine genaue Kenntnis des individuellen Falles begründbar. Sie kann daher derzeit nicht schematisch von administrativer Ebene vorgegeben werden.

Für die ART – wie in anderen Indikationsgebieten auch – bestehen bei Verfügbarkeit generikafähiger Austauschoptionen (204) – bereits über einen direkten Preisvergleich nachvollziehbare Einsparmöglichkeiten (205-207).

Bei der Wahl der Primärtherapie und einem medizinisch notwendigen Wechsel einer laufenden ART soll stets auch die Wirtschaftlichkeit mit bedacht werden. Eine gut vertragene Therapie sollte hingegen nicht ausschließlich – und entgegen den Wünschen und Überzeugungen von Arzt und Patient (208) - wegen höherer Tagestherapiekosten auf ein differentes Regimen umgestellt werden (209;210). Andererseits wurde aber kürzlich in Studien bei HIV-positiven Menschen eine hohe Bereitschaft dafür gefunden, aus sozialer Verantwortung, ihre ART auf mutmaßlich gleichwertige, aber preiswertere Alternativen umzustellen, selbst wenn die nachfolgende Kombination für sie mit weniger einfachen Einnahmebedingungen verbunden war (211;212).

3. Verlaufskontrollen und Management der Therapie

CD4-T-Lymphozytenzahl und HIV-RNA sollten bei Diagnosestellung und anschließend in zwei- bis dreimonatigen Abständen bestimmt werden. Therapieeinleitung und -umstellung erfordern u. U. kurzfristigere Kontrollen. Nach Reduktion der HIV-RNA durch die Therapie unter 50 HIV-RNA Kopien/ml sind Kontrollen alle 2-4 Monate empfohlen. Häufig kommt es zu einer nur intermittierend nachweisbaren geringen Plasmavirämie (50-200 Kopien/ml, „Blip“), die zumindest unter einer PI/r-basierten Kombination meistens nicht mit Therapieversagen und Resistenzentwicklung vergesellschaftet ist. Insbesondere unter Therapien mit niedriger genetischer Resistenzbarriere sollten jedoch kurzfristige Kontrollen erfolgen (213), da eine wiederholte Plasmavirämie über 50 Kopien/ml mit einem Resistenzrisiko assoziiert ist (214-216).

Der Therapieerfolg resultiert in einer klinischen Verbesserung, der verminderten Inzidenz opportunistischer Folgeerkrankungen und einem Anstieg der CD4+-Zellzahl, dessen Ausmaß auch von Alter, Begleiterkrankungen und weiteren Faktoren beeinflusst wird.

3.1 Therapieerfolg und -versagen

Als Therapieerfolg gilt das nachhaltige Absinken der Plasmavirämie unter 50 HIV-RNA-Kopien pro ml. Die Virämie sinkt biphasisch: Einem schnellen initialen Abfall in den ersten Wochen folgt eine Phase der langsameren Abnahme. Ein Wert unterhalb von 50 Kopien/mL sollte nach etwa drei bis vier Monaten, bei initial sehr hoher Plasmavirämie nach sechs Monaten erreicht werden. Ein Abfall der HIV-RNA um weniger als 2 log₁₀ nach vier Wochen oder eine HIV-RNA >50 Kopien/ml nach sechs Monaten sollten Anlass sein, die ART zu überprüfen und evtl. umzustellen.

Die Therapie muss ebenfalls bezüglich eines Therapieversagens evaluiert werden, wenn die Plasmavirämie nach initialer Suppression unter 50 Kopien/mL bestätigt auf über 50 Kopien/mL ansteigt. Unter einer PI/r-basierten Therapie kommt es häufiger zu Plasmavirämie-Werten gering über 50 Kopien/mL, die jedoch im Allgemeinen kein erhöhtes Risiko eines Therapieversagens anzeigen. Zur Abklärung sind eine Resistenztestung und/oder eine Plasmaspiegelkontrolle des NNRTI bzw. PI und/oder des Integrase-



Inhibitors sinnvoll (s. u.). Häufig ist die Ursache eines Anstiegs der Plasmavirämie jedoch ein Adhärenz-Problem. Eine verminderte Absorption oder beschleunigte Metabolisierung antiretroviraler Substanzen, Medikamenten-interaktionen, bestehende oder neue virale Resistenzen, interkurrente Infekte oder Impfungen oder eine unzureichende Dosierung kommen als Gründe ebenfalls in Frage.

Das immunologische Therapieversagen und die klinische Progression folgen in der Regel dem virologischen Versagen mit einer gewissen zeitlichen Latenz. Bei einem ausbleibenden Anstieg oder einem Absinken der CD4-Zellzahl trotz guter Virussuppression ist ein positiver Effekt auf die CD4 T-Zellzahl durch eine Therapieumstellung nur bei ZDV-basierten Therapien oder Therapien mit TDF und ddl zu erwarten. Ein signifikanter Abfall der CD4 T-Lymphozytenzahl ohne virologisches Versagen kann auch auf komplizierende Erkrankungen hindeuten (z.B. Leberzirrhose, Tuberkulose, maligne Lymphome, insbesondere Hodgkin-Lymphome). Dies muss nicht als Therapieversagen und klinische Progression durch Wirkverlust interpretiert werden. Insbesondere bei älteren Patienten oder bei schwer geschädigtem Immunsystem ist der immunologische Erfolg trotz guter Virussuppression oft unbefriedigend. Potenziell knochenmarkstoxische antiretrovirale Substanzen sollten vermieden werden. Opportunistische Erkrankungen können auch als Exazerbation subklinischer Infektionen unter antiretroviraler Therapie auftreten (sog. Immunrekonstitutionssyndrom) und sind dann nicht als Therapieversagen zu interpretieren.

3.2 Resistenztestung bei Therapieversagen

Bei virologischem Therapieversagen sollte eine genotypische Resistenzanalyse aller für die Therapieentscheidung relevanten viralen Genomabschnitte erfolgen. Als Standardverfahren wird die genotypische Testung empfohlen. Die klinische Relevanz der Detektion von Minoritäten mittels ultrasensitiver Methoden ist bislang nur bedingt für die Kombination von 2 NRTI + NNRTI gezeigt worden (80). Da es in Therapiepausen zu einer Verdrängung durch den Wildtyp kommen kann, sollte die Testung unter laufender Therapie erfolgen. Bei einer Plasmavirämie unter 200 RNA-Kopien/ml gelingt sie häufig aus technischen Gründen nicht, und das Ergebnis kann u.U. nicht repräsentativ für die gesamte Viruspopulation sein (siehe auch Tabelle 3) (217-219). Ist die Plasmavirämie für eine Resistenzanalyse zu niedrig, kann diese aus peripheren Blutlymphozyten erfolgen, ergibt aber u.U. kein vollständiges Bild der Resistenzsituation (220) und ist in diesem Fall nur zum Nachweis, nicht aber zum sicheren Ausschluss von Resistenzmutationen geeignet.

Für die Therapieentscheidung ist die Berücksichtigung aller jemals nachgewiesenen Resistenzmutationen relevant.

Phänotypische Tests messen die Empfindlichkeit des Virus, während genotypische Tests resistenz-assoziierte Mutationen nachweisen. Genotypische Resistenzbefunde sind diagnostischer Standard und fast immer ausreichend. Sie sollten mit Hilfe aktueller Interpretationsalgorithmen (z.B. <http://www.hiv-grade.de>) unter Berücksichtigung der Vortherapie interpretiert werden. Die phänotypische Testung kann beim Einsatz komplexer Salvage-Regime und neuer Substanzen sinnvoll sein. Für die Indikationsstellung zur Therapie mit einem CCR5-Inhibitor (zugelassen: MVC) ist eine Analyse des Korezeptor-Tropismus notwendig.

	Empfehlung	Kommentare
Bisher unbehandelte Patienten		
Primäre/ kürzliche Infektion	Resistenztestung empfohlen	
Chronische Infektion, vor Beginn einer Therapie	Resistenztestung empfohlen	Wenn nicht schon vorher erfolgt
Behandelte Patienten		
Nach erstem Therapieversagen	Resistenztestung generell empfohlen vor Therapiewechsel ³	Abklärung der weiteren Ursachen des Therapieversagens unerlässlich
Mit umfangreichere antiretrovirale Vorbehandlung	Resistenztestung ^{2,3} generell empfohlen vor Therapiewechsel	Abklärung der weiteren Ursachen des Therapieversagens unerlässlich
In oder nach einer Therapiepause	Resistenztestung u.U. sinnvoll, aber nicht zwingend	Feststellung einer Reversion zum Wildtyp

Tabelle 3: Zusammenfassung der Leitlinien zur Resistenztestung.

² U.U. zusätzliche phänotypische Testung notwendig. ³ Wenn eine Therapie mit einem CCR5-Inhibitor (zugelassen: Maraviroc) in Frage kommt: Zusätzliche Testung des Korezeptor-Tropismus (zur Testmethodik und -aussagekraft Rücksprache mit Schwerpunktinstitution empfohlen). Für die HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-infizierten Kindern wird auf die speziellen Leitlinien der Fachgesellschaften verwiesen.

3.3 Medikamentenspiegelbestimmung („Therapeutic Drug Monitoring“, TDM)

Mehrere Studien haben eine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration und antiviraler Wirksamkeit von PI nachgewiesen (221-225). Generell muss mit einer hohen Variabilität der intraindividuellen Plasmaspiegel zu unterschiedlichen Zeitpunkten gerechnet werden. Gründe hierfür sind u. a. Nahrungseffekte, Medikamenteninteraktionen, Schwangerschaft, Krankheitsstadium oder Adhärenzschwankungen. Die Indikationsstellung für ein TDM ergibt sich jedoch auch aus den klinisch-pharmakologischen Eigenschaften der Substanzklassen: NRTI wirken erst nach intrazellulärer Phosphorylierung, und es besteht keine klare Beziehung zwischen Wirkung und Höhe der Plasmaspiegel, sodass ein TDM dieser Substanzen in Plasma oder Serum nicht sinnvoll ist. PI und PI/r zeichnen sich durch eine erhebliche inter- und intraindividuelle Variabilität der Absorption und Metabolisierung aus; ihr Abbau über das Cytochrom P450 System kann durch andere Pharmaka gehemmt und induziert werden. Dies kann zu komplexen Interaktionen mit Begleitmedikation und Nahrungsmitteln führen. Auch Wechselwirkungen durch Hemmung des Enzyms UGT1A1 können die Wirkspiegel beeinträchtigen (z.B. Atazanavir und Raltegravir). Aufgrund der vom gastrischen pH-Wert abhängigen Resorption speziell von Atazanavir kann ein TDM erforderlich werden. NNRTI werden gastrointestinal besser und gleichmäßiger als die PI resorbiert. Die Plasmakonzentrationen mehrerer Substanzen variieren durch physiologische Änderungen des Verteilungsraumes, z. B. des Körpergewichtes in der Schwangerschaft.

Ritonavir, Rilpivirin, Cobicistat, Dolutegravir und Bictegravir interagieren mit renalen Ionentransportern und führen zu einer Blockade der aktiven Kreatininsekretion mit einem im allgemeinen klinisch nicht relevanten Serum-Kreatininanstieg. Es sind auch Interaktionen mit der Begleitmedikation möglich (z.B. Metformin mit Dolutegravir).



Aufgrund der Komplexität möglicher Interaktionen sollte jede Änderung der HIV-Medikation und der Begleitmedikation zuvor bezüglich Interaktionen analysiert und entsprechend angepasst werden.

Eine Spiegelbestimmung von NNRTI bzw. PI kann in folgenden klinischen Situationen sinnvoll sein:

- Multimedikation (Interaktionen)/Komplexe Booster-Therapien
- Erheblich unter- oder übergewichtige Patienten
- Nebenwirkungen
- Therapieversagen (DD Resistenz)
- Fehlerhafte Medikamenteneinnahme/ungenügende Therapieadhärenz
- Intestinale Resorptionsstörungen
- Leberfunktionsstörungen
- ART bei Kindern
- Therapie in der Schwangerschaft
- Once daily-Regime (z.B. PI/r)
- Einsatz neuer Substanzen (Risiko neuer Interaktionen)

Ein TDM von Raltegravir oder Dolutegravir ist wegen des anderen Metabolismus (UGT1A1) und des geringen Interaktionspotenzials nur in Ausnahmefällen indiziert.

Für die Beurteilung der Wirksamkeit ist der Talspiegel der wichtigste Parameter (Ausnahme: Raltegravir [unzureichende Datenlage]), während für die Einschätzung des Toxizitätspotentials der Gesamtverlauf der Medikamentenspiegel betrachtet werden muss. Entscheidungen über eine Dosismodifikation sollten nicht allein aufgrund des TDM getroffen werden, sondern immer Anamnese, Klinik und Resistenzsituation des Patienten miteinbeziehen.

3.4 Therapiewechsel

Ein Alternativregime bei **Therapieversagen** sollte mindestens zwei neue, in der Resistenztestung als aktiv beurteilte Substanzen enthalten (226), bevorzugt aus Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war (217). Die Auswahl sollte sich nach einer möglichst aktuellen Resistenztestung richten, wobei vorangegangene Resistenztestungen und ART-Regime mitberücksichtigt werden sollten. In besonderen Einzelfällen mit breiten Resistenzen kann bei Vorliegen einer M184V-Mutation (Resistenz gegen 3TC und FTC) und fehlenden Optionen für eine wirksame Kombination die Fortführung einer Lamivudin-Monotherapie sinnvoll sein (227), bis bessere Optionen zur Verfügung stehen.

Entscheidungen über Therapien bei Resistenz erfordern Spezialkenntnisse und sollten von besonders erfahrenen und geschulten Ärztinnen und Ärzten bzw. in enger Absprache mit ihnen getroffen werden.

Änderungen einer effektiven Therapie können durch Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Adhärenzprobleme, Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentielle Interaktionen oder beim Wunsch nach Therapievereinfachung notwendig werden. Eine gut vertragene, voll wirksame Therapie muss nicht umgestellt werden, nur weil die verwendeten Substanzen in diesen Leitlinien nicht mehr für die Ersttherapie als „empfohlen“ eingestuft sind.



Wenn unter der aktuellen Therapie eine stabile Virussuppression besteht, ist bei dokumentiert fehlenden Resistenzen der Wechsel auf eine andere Therapie im Allgemeinen bezüglich der virologischen Wirksamkeit unproblematisch, wenn die neue Therapie in vergleichenden Studien eine vergleichbare Wirksamkeit gezeigt hat und drei wirksame Substanzen enthält.

Es gelten folgende Prinzipien:

- Eine Umstellung darf die Aufrechterhaltung der Virussuppression nicht gefährden.
- Die gesamte Therapievorgeschichte mit virologischem Ansprechen, allen jemals beobachteten Resistenzen und Toxizitäten muss berücksichtigt werden.
- Bei Hepatitis B-Koinfektion sollte bei Absetzen von TDF oder TAF die Möglichkeit einer HBV-Reaktivierung berücksichtigt und eine HBV-wirksame Substanz fortgeführt werden (nicht ausschließlich 3TC oder FTC). Der fehlende Schutz vor einer HBV-Infektion nach Absetzen von TDF (und in geringerem Ausmaß 3TC und FTC) bei nichtimmunen Personen mit HBV-Infektionsrisiko sollte ebenfalls beachtet werden.
- Wechselwirkungen mit der Begleitmedikation müssen berücksichtigt werden.
- Ansprechen und Tolerabilität sollten binnen 3 Monaten nach Umstellung kontrolliert werden.

Für die dualen Kombinationen DRV/r+3TC, ATV/r+3TC, LPV/r+3TC (186-192), DTG+RPV (228) liegen positive Daten aus adäquat gepowerten Umstellungsstudien vor. Zu DTG+3TC gibt es bisher nur Daten aus Pilotstudien (229-231)¹⁹, Ergebnisse größerer Studien stehen noch aus. Bei Pat. mit länger bestehender Virussuppression (<50 HIV-RNA-Kopien/mL über mindestens 6-12 Monate), ohne vorheriges Therapieversagen, ohne Resistenzen und ohne Hepatitis-B-Infektion wurde in diesen Studien eine Aufrechterhaltung der Virussuppression beobachtet. Umstellungen auf duale Regime kommen insbesondere bei Nukleosidanaloga-Toxizität in Frage.

3.5 Absetzen einer antiretroviralen Therapie

Eine Therapieunterbrechung wird grundsätzlich nicht empfohlen. Beim Absetzen einer ART sind die unterschiedlichen Halbwertszeiten der ART-Komponenten mit einer möglicherweise resultierenden funktionellen Monotherapie mit Resistenzentwicklung (232) zu berücksichtigen. So konnten in der SMART-Studie bei 61% der mit Nevirapin und bei 90% der mit Efavirenz behandelten Patienten mehr als 4 Wochen nach einer Therapieunterbrechung noch Plasmakonzentrationen der betreffenden Substanzen nachgewiesen werden. Ferner muss auf die mit EFV und NVP verbundene auch nach Absetzen bis zu 4 Wochen anhaltende Enzyminduktion bzw. bei PI/r auf den zeitlichen Überhang der Enzymblockade geachtet werden.

3.6 Management des Therapieversagens

Therapieumstellungen sollten vorzugsweise in Absprache mit erfahrenen HIV-Medizinerinnen oder Medizinern erfolgen.

Beginnendes Therapieversagen:

Ziel: Senkung der Plasmavirämie auf unter 50 Kopien/mL.

¹⁹ Joly V et al. Promising results of dolutegravir + lamivudine maintenance in ANRS 167 LAMIDOL trial. CROI 2017 poster no. 458



Niedriggradige Virusreplikation (bestätigt >50-200 Kopien/ml), ohne Resistenznachweis:

Optionen (u.U. in Kombination):

1. Überprüfung von Adhärenz und evtl. Wechselwirkungen/TDM, Resorptionsproblemen
2. Diagnostik im Hinblick auf interkurrente Infekte, Immunaktivierung(z.B. durch Impfungen)
3. Gezielte Umstellung auf andere wirksame Substanzen, vorzugsweise mit höherer Resistenzbarriere

Therapiewechsel bei virologischem, immunologischem oder klinischem Therapieversagen:

Ziel: Plasmavirämie dauerhaft unter 50 Kopien/mL senken.

Bei Adhärenzproblemen, nach denen regelmäßig gefragt werden sollte, kann eine Vereinfachung der Therapie erwogen werden oder die Umstellung auf einen PI/r sinnvoll sein, um dem Risiko der Resistenzentwicklung durch mangelnde Adhärenz bei NNRTI oder Elvitegravir- bzw. Raltegravir-haltigen Kombinationen vorzubeugen (233).

Besteht keine Möglichkeit, auf ein vollständig suppressives Regime zu wechseln, so ist die Fortführung einer laufenden, inkomplett virologisch wirksamen, aber immunologisch teilweise wirksamen Therapie eine Option. Allerdings besteht dabei das Risiko der weiteren Akkumulation von Resistenzmutationen mit dem Verlust von Therapieoptionen. Daher ist eine Therapieoptimierung immer vorzuziehen. Die Beibehaltung von FTC oder 3TC kann im Einzelfall auch bei Vorliegen einer M184V-Mutation sinnvoll sein.

3.7 Therapiepausen

Je häufiger eine Therapie unterbrochen wird, desto größer ist das Risiko einer Resistenzentwicklung, insbesondere bei bestehenden Resistenzen und Kombination von Medikamenten mit unterschiedlicher Halbwertszeit. Darüber hinaus gilt höchste Vorsicht für Therapiepausen bzw. Absetzen der ART im akuten retroviralen Syndrom, die zu einer raschen immunologischen Verschlechterung oder zu neurologischen Komplikationen führen können. Therapiepausen aus strategischen Überlegungen (Einsparung von Toxizität, zur Reversion oder Reduktion von Resistenzmutationen bei intensiv vorbehandelten Patienten, aus immunologischen Überlegungen etc.) haben keinen erwiesenen Nutzen und sind daher abzulehnen. Die Ergebnisse der SMART-Studie (s.o.) (234) zeigen, dass Therapiepausen Langzeittoxizitäten nicht vermindern.

Unterbrechungen der Therapie können in wenigen Einzelfällen dennoch vor allem bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen, unzureichender Adhärenz und bei dringendem Patientenwunsch notwendig werden. Während der Therapiepausen sollten Viruslast und Immunstatus engmaschig kontrolliert werden.

4. Medikamenteninteraktionen

Angesichts der Vielzahl an Interaktionsmöglichkeiten von antiretroviralen Substanzen, Begleitmedikation, Nahrungsergänzungsmitteln, sog. alternativen Therapien, legalen und illegalen Drogen sowie der hohen interindividuellen Variabilität, auch durch genetische Polymorphismen, ist eine Vorhersage der Interaktionen oft kaum möglich und somit Medikamentenspiegelmessungen (TDM) zu erwägen. Bei Mitbehandlung durch weitere Ärzte ist ein Austausch über die jeweils verordneten Arzneimittel sicherzustellen, um das Risiko von Interaktionen vor Beginn einer jeweiligen Therapie abschätzen, ggf. durch TDM (s. o.) quantifizieren und durch Dosisanpassung oder Umsetzen begrenzen zu können. Die Verordnung von ART und Begleitmedikation erfordert eine genaue Kenntnis von Art und Ausmaß zu erwartender Interaktionen



jedes Medikaments (235-238). Neue potenzielle Interaktionen ergeben sich durch die Einführung einer Reihe neuer Substanzen in die Therapie der Hepatitis C-Koinfektion. Diese sollten vor einem Einsatz sorgfältig analysiert und u.U. die Therapie angepasst werden (z.B. www.hep-druginteractions.org).

Die klinische Relevanz von Interaktionen ist vielfältig:

- Reduktion oder Verstärkung der Wirksamkeit (und der Nebenwirkungen) der ART
- Reduktion oder Verstärkung der Wirksamkeit (und der Nebenwirkungen) der Begleitmedikation, insbesondere von Antikonvulsiva, Antidepressiva, vasoaktiven Substanzen, Antihistaminika, Antiarrhythmika, Antiinfektiva, Antikonzeptiva, Statinen und topischen oder injizierten Steroiden.

Internetbasierte Interaktionsdatenbanken (z. B. www.hiv-druginteractions.org, auch als App erhältlich) bieten Hilfestellungen bei der Abschätzung des Interaktionspotentials von Kombinationen und der Begleitmedikation.

Auch Interaktionstabellen in internationalen Leitlinien (z. B. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>, <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>) sowie die Dosierungs- und Interaktionsangaben in den Fachinformationen der Herstellerfirmen geben Informationen.

Aufgrund möglicher neuer Erkenntnisse wird dringend empfohlen, konkrete Interaktionspotentiale der verordneten Medikamente durch eine Recherche in den unten angegebenen Internetdatenbanken oder über eine Beratung durch Experten zu überprüfen (z. B. Interaktions-Hotline des ifi: Tel. 0160-90244100, EMail interaktion@ifi-infektiologie.de).

Bezüglich einer detaillierteren Auflistung möglicher pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Interaktionen sei auf die ausführliche Version der Therapieleitlinien auf der Homepage der DAIG verwiesen (<http://www.daignet.de>).

Internet-Adressen mit Informationen zu ART-Medikamenteninteraktionen

www.foodmedinteractions.com

www.hiv-druginteractions.org

www.fachinfo.de

5. Offenlegung von Interessenkonflikten

Potenzielle Interessenskonflikte der an der Erstellung der Leitlinien beteiligten Personen sind auf der Homepage der DAIG (www.daignet.de) offengelegt.

6. Abkürzungen

3TC	= Lamivudin
ABC	= Abacavir
ART	= antiretrovirale Therapie
ATV	= Atazanavir
bDRV	= mit RTV oder Cobicistat geboostertes DRV
BIC	= Bictegravir
/c	= geboostert mit Cobicistat (150 mg/Tag)
CDC	= Centers for Disease Control (Klassifikation)
D4T	= Stavudin



DDI	= Didanosin
DOR	= Doravirin
DRV	= Darunavir
DTG	= Dolutegravir
EFV	= Efavirenz
ETR	= Etravirin
EVG	= Elvitegravir
FPV	= Fosamprenavir
FTC	= Emtricitabin
HAND	= HIV-assoziiertes neurokognitives Defizit
HIV-RNA	= HIV-Plasmavirämie (i.A. RNA-Kopien/mL)
IDV	= Indinavir
INSTI / INI	= Integrase(Strang-Transfer)-Inhibitor
LPV	= Lopinavir
MVC	= Maraviroc
NNRTI	= nicht nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	= Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NtRTI	= Nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	= Nevirapin
PI	= Protease-Inhibitor
RAL	= Raltegravir
RPV	= Rilpivirin
RTV	= Ritonavir
/r	= geboostert mit niedrig dosiertem RTV (1-2x100 mg/Tag)
SQV	= Saquinavir
TAF	= Tenofovir-Alafenamid
Tenofovir	= Tenofovir-Disoproxil(-fumarat, -succinat, -maleat, -phosphat) oder -Alafenamid
TDF	= Tenofovir-Disoproxilfumarat (-succinat, -maleat, -phosphat wird im Text ebenfalls mit TDF abgekürzt)
ZDV	= Zidovudin, Azidothymidin (AZT)



6. Literaturangaben

- (1) Human immunodeficiency virus type 1 RNA level and CD4 count as prognostic markers and surrogate end points: a meta-analysis. HIV Surrogate Marker Collaborative Group. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000 Aug 10;16(12):1123-33.
- (2) Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997 Jun 15;126(12):946-54.
- (3) Hileman CO, Funderburg NT. Inflammation, Immune Activation, and Antiretroviral Therapy in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2017 Jun;14(3):93-100.
- (4) Appay V, Kelleher AD. Immune activation and immune aging in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2016 Mar;11(2):242-9.
- (5) Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002 Jul 13;360(9327):119-29.
- (6) Gueler A, Moser A, Calmy A, Gunthard HF, Bernasconi E, Furrer H, et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS* 2017 Jan 28;31(3):427-36.
- (7) Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Med* 2017 Apr;18(4):256-66.
- (8) Lohse N. The road to success. Long-term prognosis for persons living with HIV in Denmark - time trends and risk factors. *Dan Med J* 2016 Feb;63(2).
- (9) Sokoya T, Steel HC, Nieuwoudt M, Rossouw TM. HIV as a Cause of Immune Activation and Immunosenescence. *Mediators Inflamm* 2017;2017:6825493.
- (10) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011 Aug 11;365(6):493-505.
- (11) Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. *N Engl J Med* 1996 Oct 10;335(15):1091-8.
- (12) Raboud JM, Montaner JS, Conway B, Rae S, Reiss P, Vella S, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 1998 Sep 10;12(13):1619-24.



- (13) Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, Sun E, Heath-Chiozzi ME, Valdes J, et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS* 1998 Mar 26;12(5):F9-14.
- (14) Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003 Oct 15;37(8):1112-8.
- (15) Kaufmann GR, Elzi L, Weber R, Furrer H, Giulieri S, Vernazza P, et al. Interruptions of cART limits CD4 T-cell recovery and increases the risk for opportunistic complications and death. *AIDS* 2011 Feb 20;25(4):441-51.
- (16) Behrens GM, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Immune reconstitution syndromes in human immunodeficiency virus infection following effective antiretroviral therapy. *Immunobiology* 2000 Aug;202(2):186-93.
- (17) French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000 Mar;1(2):107-15.
- (18) French MA. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2009 Jan 1;48(1):101-7.
- (19) Lampe FC, Gatell JM, Staszewski S, Johnson MA, Pradier C, Gill MJ, et al. Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy: a multicohort analysis, 1996 to 2002. *Arch Intern Med* 2006 Mar 13;166(5):521-8.
- (20) Bannister WP, Kirk O, Gatell JM, Knysz B, Viard JP, Mens H, et al. Regional changes over time in initial virologic response rates to combination antiretroviral therapy across Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Jun;42(2):229-37.
- (21) Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015 Aug 27;373(9):795-807.
- (22) Engsig FN, Zangerle R, Katsarou O, Dabis F, Reiss P, Gill J, et al. Long-term mortality in HIV-positive individuals virally suppressed for >3 years with incomplete CD4 recovery. *Clin Infect Dis* 2014 May;58(9):1312-21.
- (23) Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le CJ, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015 Aug 27;373(9):808-22.
- (24) Pedersen C, Katzenstein T, Nielsen C, Lundgren JD, Gerstoft J. Prognostic value of serum HIV-RNA levels at virologic steady state after seroconversion: relation to CD4 cell count and clinical course of primary infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997 Oct 1;16(2):93-9.



- (25) Henrard DR, Daar E, Farzadegan H, Clark SJ, Phillips J, Shaw GM, et al. Virologic and immunologic characterization of symptomatic and asymptomatic primary HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995 Jul 1;9(3):305-10.
- (26) Vanhems P, Lambert J, Cooper DA, Perrin L, Carr A, Hirschel B, et al. Severity and prognosis of acute human immunodeficiency virus type 1 illness: a dose-response relationship. *Clin Infect Dis* 1998 Feb;26(2):323-9.
- (27) Vanhems P, Hirschel B, Phillips AN, Cooper DA, Vizzard J, Brassard J, et al. Incubation time of acute human immunodeficiency virus (HIV) infection and duration of acute HIV infection are independent prognostic factors of progression to AIDS. *J Infect Dis* 2000 Jul;182(1):334-7.
- (28) Lindback S, Brostrom C, Karlsson A, Gaines H. Does symptomatic primary HIV-1 infection accelerate progression to CDC stage IV disease, CD4 count below 200 x 10⁶/l, AIDS, and death from AIDS? *BMJ* 1994 Dec 10;309(6968):1535-7.
- (29) Kinloch-De LS, Hirschel BJ, Hoen B, Cooper DA, Tindall B, Carr A, et al. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995 Aug 17;333(7):408-13.
- (30) Lindback S, Vizzard J, Cooper DA, Gaines H. Long-term prognosis following zidovudine monotherapy in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1999 Jun;179(6):1549-52.
- (31) Kaufmann DE, Lichterfeld M, Altfeld M, Addo MM, Johnston MN, Lee PK, et al. Limited durability of viral control following treated acute HIV infection. *PLoS Med* 2004 Nov;1(2):e36.
- (32) Hoen B, Fournier I, Lacabaratz C, Burgard M, Charreau I, Chaix ML, et al. Structured treatment interruptions in primary HIV-1 infection: the ANRS 100 PRIMSTOP trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Nov 1;40(3):307-16.
- (33) Smith DE, Walker BD, Cooper DA, Rosenberg ES, Kaldor JM. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS* 2004 Mar 26;18(5):709-18.
- (34) Steingrover R, Garcia EF, van Valkengoed IG, Bekker V, Bezemer D, Kroon FP, et al. Transient lowering of the viral set point after temporary antiretroviral therapy of primary HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010 Apr;26(4):379-87.
- (35) Grijzen ML, Wit FW, Jurriaans S, Kroon FP, Schippers EF, Koopmans P, et al. Temporary treatment during primary HIV infection does not affect virologic response to subsequent long-term treatment. *PLoS ONE* 2014;9(4):e89639.
- (36) Hogan CM, DeGruttola V, Sun X, Fiscus SA, Del RC, Hare CB, et al. The setpoint study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis* 2012 Jan;205(1):87-96.



- (37) Fidler S, Porter K, Ewings F, Frater J, Ramjee G, Cooper D, et al. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med* 2013 Jan 17;368(3):207-17.
- (38) Ananworanich J, Schuetz A, Vandergeeten C, Sereti I, de SM, Rerknimitr R, et al. Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection. *PLoS ONE* 2012;7(3):e33948.
- (39) Ananworanich J, Chomont N, Fletcher JL, Pinyakorn S, Schuetz A, Sereti I, et al. Markers of HIV reservoir size and immune activation after treatment in acute HIV infection with and without raltegravir and maraviroc intensification. *J Virus Erad* 2015;1(2):116-22.
- (40) del RJ, Castilla J, Hernando V, Rodriguez C, Garcia S. Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study. *BMJ* 2010;340:c2205.
- (41) Castilla J, del RJ, Hernando V, Marinovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Sep 1;40(1):96-101.
- (42) Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009 Jul 17;23(11):1397-404.
- (43) Hughes JP, Baeten JM, Lingappa JR, Magaret AS, Wald A, de BG, et al. Determinants of per-coital-act HIV-1 infectivity among African HIV-1-serodiscordant couples. *J Infect Dis* 2012 Feb;205(3):358-65.
- (44) Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van LJ, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *Jama* 2016 Jul 12;316(2):171-81.
- (45) Ghosn J, Thibault V, Delaugerre C, Fontaine H, Lortholary O, Rouzioux C, et al. Sexually transmitted hepatitis C virus superinfection in HIV/hepatitis C virus co-infected men who have sex with men. *AIDS* 2008 Mar 12;22(5):658-61.
- (46) Vogel M. Epidemiology and treatment of sexually transmitted acute hepatitis C. *Curr Opin HIV AIDS* 2007 Nov;2(6):454-9.
- (47) Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002 Jun 27;346(26):2039-46.
- (48) Gathe JC, Jr., Ive P, Wood R, Schurmann D, Bellos NC, DeJesus E, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004 Jul 23;18(11):1529-37.
- (49) Yeni P, Cooper DA, Aboulker JP, Babiker AG, Carey D, Darbyshire JH, et al. Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing



non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO: open-label randomised trial. *Lancet* 2006 Jul 22;368(9532):287-98.

- (50) Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999 Dec 16;341(25):1865-73.
- (51) Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008 May 15;358(20):2095-106.
- (52) Gulick RM, Ribaud H, Shikuma CM, Lalama C, Schackman BR, Meyer WA, III, et al. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *Jama* 2006 Aug 16;296(7):769-81.
- (53) Eron J, Jr., Yeni P, Gathe J, Jr., Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006 Aug 5;368(9534):476-82.
- (54) Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013 Nov 7;369(19):1807-18.
- (55) Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013 Nov;13(11):927-35.
- (56) Clotet B, Feinberg J, van LJ, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. 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. *Lancet* 2014 Mar 31.
- (57) Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. 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. *Lancet* 2012 Jun 30;379(9835):2439-48.
- (58) DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. 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. *Lancet* 2012 Jun 30;379(9835):2429-38.
- (59) Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-



naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 May 1;63(1):77-85.

- (60) Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017 Nov 4;390(10107):2073-82.
- (61) Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, et al. Brief Report: A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 May 1;72(1):58-64.
- (62) Cahn P, Kaplan R, Sax PE, Squires K, Molina JM, Avihingsanon A, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2017 Nov;4(11):e486-e494.
- (63) Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. 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. *Lancet* 2011 Jul 16;378(9787):238-46.
- (64) Cohen C, Molina J, Cahn P, Clotet B, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naive, HIV-1-infected patients: Pooled results from the phase 3 double-blind, randomized ECHO and THRIVE trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 Feb 16.
- (65) Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. 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. *Lancet* 2011 Jul 16;378(9787):229-37.
- (66) Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Orkin C, et al. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials. *AIDS* 2013 Mar 27;27(6):939-50.
- (67) Eron JJ, Orkin C, Gallant J, Molina JM, Negredo E, Antinori A, et al. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients. *AIDS* 2018 Jul 17;32(11):1431-42.
- (68) Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018 May;5(5):e211-e220.
- (69) Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA, III, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004 Apr 29;350(18):1850-61.



- (70) Lewis JM, Smith C, Torkington A, Davies C, Ahmad S, Tomkins A, et al. Real-world persistence with antiretroviral therapy for HIV in the United Kingdom: A multicentre retrospective cohort study. *J Infect* 2017 Apr;74(4):401-7.
- (71) Hauser A, Hofmann A, Hanke K, Bremer V, Bartmeyer B, Kuecherer C, et al. National molecular surveillance of recently acquired HIV infections in Germany, 2013 to 2014. *Euro Surveill* 2017 Jan 12;22(2).
- (72) Schmidt D, Kollan C, Fatkenheuer G, Schuler E, Stellbrink HJ, Noah C, et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. *PLoS ONE* 2014;9(8):e104474.
- (73) Zu Knyphausen F., Scheufele R, Kucherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S, et al. First Line Treatment Response in Patients with Transmitted HIV Drug Resistance and Well Defined Time Point of HIV Infection: Updated Results from the German HIV-1 Seroconverter Study. *PLoS ONE* 2014;9(5):e95956.
- (74) Violin M, Cozzi-Lepri A, Velleca R, Vincenti A, D'Elia S, Chiodo F, et al. Risk of failure in patients with 215 HIV-1 revertants starting their first thymidine analog-containing highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004 Jan 23;18(2):227-35.
- (75) Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002 Aug 8;347(6):385-94.
- (76) Wittkop L, Gunthard HF, de WF, Dunn D, Cozzi-Lepri A, De LA, et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis* 2011 May;11(5):363-71.
- (77) Shet A, Berry L, Mohri H, Mehandru S, Chung C, Kim A, et al. Tracking the prevalence of transmitted antiretroviral drug-resistant HIV-1: a decade of experience. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Apr 1;41(4):439-46.
- (78) Oette M, Kaiser R, Daumer M, Petch R, Fatkenheuer G, Carls H, et al. Primary HIV drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Apr 15;41(5):573-81.
- (79) Alteri C, Santoro MM, Abbate I, Rozera G, Bruselles A, Bartolini B, et al. 'Sentinel' mutations in standard population sequencing can predict the presence of HIV-1 reverse transcriptase major mutations detectable only by ultra-deep pyrosequencing. *J Antimicrob Chemother* 2011 Nov;66(11):2615-23.
- (80) Porter DP, Daeumer M, Thielen A, Chang S, Martin R, Cohen C, et al. Emergent HIV-1 Drug Resistance Mutations Were Not Present at Low-Frequency at Baseline in Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Treated Subjects in the STaR Study. *Viruses* 2015 Dec 7;7(12):6360-70.



- (81) Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009 Feb 15;48(4):484-8.
- (82) Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, et al. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017 Jun 1;75(2):211-8.
- (83) Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. 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. *Lancet* 2015 Jun 27;385(9987):2606-15.
- (84) Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, van LJ, Koenig E, et al. 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. *Lancet Infect Dis* 2016 Jan;16(1):43-52.
- (85) Huhn GD, Tebas P, Gallant J, Wilkin T, Cheng A, Yan M, et al. A Randomized, Open-Label Trial to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Plus Darunavir in Treatment-Experienced HIV-1-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017 Feb 1;74(2):193-200.
- (86) Gallant J, Brunetta J, Crofoot G, Benson P, Mills A, Brinson C, et al. Brief Report: Efficacy and Safety of Switching to a Single-Tablet Regimen of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1/Hepatitis B-Coinfected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 Nov 1;73(3):294-8.
- (87) Gallant JE, Daar ES, Raffi F, Brinson C, Ruane P, DeJesus E, et al. 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. *Lancet HIV* 2016 Apr;3(4):e158-e165.
- (88) Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, Ruane P, LaMarca A, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV* 2017 May;4(5):e195-e204.
- (89) DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, Ruane P, LaMarca A, Mills A, et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV* 2017 May;4(5):e205-e213.
- (90) Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Jan 1;47(1):74-8.

- (91) Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006 Jan 19;354(3):251-60.
- (92) Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Dec 15;43(5):535-40.
- (93) Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van WE, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010 Oct 15;51(8):963-72.
- (94) McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011 Jun 15;203(12):1791-801.
- (95) Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, et al. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis* 2013 Jun;56(11):1637-45.
- (96) Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Serpelloni G, Parisi SG, Moyle G, et al. Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014 Dec;69(12):3169-80.
- (97) Elion R, DeJesus E, Sension M, Berger D, Towner W, Richmond G, et al. Once-daily abacavir/lamivudine and ritonavir-boosted atazanavir for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral-naive patients: a 48-week pilot study. *HIV Clin Trials* 2008 May;9(3):152-63.
- (98) Lackey P, Mills A, Carpio F, Hsu R, DeJesus E, Pierone G, et al. Virologic Effectiveness of Abacavir/Lamivudine with Darunavir/Ritonavir Versus Other Protease Inhibitors in Treatment-Experienced HIV-Infected Patients in Clinical Practice. *Clin Drug Investig* 2017 Jan;37(1):51-60.
- (99) Llibre JM, Cozzi-Lepri A, Pedersen C, Ristola M, Losso M, Mocroft A, et al. Long-term effectiveness of unboosted atazanavir plus abacavir/lamivudine in subjects with virological suppression: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016 Oct;95(40):e5020.
- (100) Moyle GJ, DeJesus E, Cahn P, Castillo SA, Zhao H, Gordon DN, et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults: results of the Ziagen Once Daily in Antiretroviral Combination Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Apr 1;38(4):417-25.
- (101) Moyle GJ, Stellbrink HJ, Compston J, Orkin C, Arribas JR, Domingo P, et al. 96-Week results of abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, plus efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: ASSERT study. *Antivir Ther* 2013;18(7):905-13.



- (102) Pulido F, Estrada V, Baril JG, Logue K, Schewe K, Plettenberg A, et al. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir plus ritonavir versus lopinavir/ritonavir in combination with abacavir/lamivudine over 144 weeks. *HIV Clin Trials* 2009 Mar;10(2):76-87.
- (103) Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* 2011 Oct 15;204(8):1191-201.
- (104) Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009 Jul 31;23(12):1547-56.
- (105) Squires KE, Young B, DeJesus E, Bellos N, Murphy D, Zhao HH, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared with atazanavir/ritonavir, each with abacavir/lamivudine after initial suppression with abacavir/lamivudine plus ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *AIDS* 2010 Aug 24;24(13):2019-27.
- (106) Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA, et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015 Dec 15;70(5):515-9.
- (107) Young B, Vanig T, DeJesus E, Hawkins T, St CM, Yau L, et al. A pilot study of abacavir/lamivudine and raltegravir in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48-week results of the SHIELD trial. *HIV Clin Trials* 2010 Sep;11(5):260-9.
- (108) Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002 Mar 2;359(9308):727-32.
- (109) Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008 Feb 7;358(6):568-79.
- (110) Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2006 Jul 1;43(1):99-102.
- (111) Sabin CA, Ryom L, D'Arminio MA, Hatleberg CI, Pradier C, El-Sadr W, et al. Abacavir use and risk of recurrent myocardial infarction. *AIDS* 2018 Jan 2;32(1):79-88.
- (112) Sabin CA, Reiss P, Ryom L, Phillips AN, Weber R, Law M, et al. Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV? A cohort collaboration. *BMC Med* 2016 Mar 31;14:61.
- (113) Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major



- drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010 Feb 1;201(3):318-30.
- (114) Trevillyan JM, Cheng AC, Hoy J. Abacavir exposure and cardiovascular risk factors in HIV-positive patients with coronary heart disease: a retrospective case-control study. *Sex Health* 2013 May;10(2):97-101.
- (115) Durand M, Sheehy O, Baril JG, Leloir J, Tremblay CL. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 Jul 1;57(3):245-53.
- (116) Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med* 2010 Jul 26;170(14):1228-38.
- (117) Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R, et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011 Oct 23;25(16):1993-2004.
- (118) Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS ONE* 2013;8(3):e59551.
- (119) Marcelin AG, Charpentier C, Wirden M, Landman R, Valantin MA, Simon A, et al. Resistance profiles of emtricitabine and lamivudine in tenofovir-containing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2012 Feb 26.
- (120) McColl DJ, Margot N, Chen SS, Harris J, Borroto-Esoda K, Miller MD. Reduced emergence of the M184V/I resistance mutation when antiretroviral-naïve subjects use emtricitabine versus lamivudine in regimens composed of two NRTIs plus the NNRTI efavirenz. *HIV Clin Trials* 2011 Mar;12(2):61-70.
- (121) Svicher V, Alteri C, Artese A, Forbici F, Santoro MM, Schols D, et al. Different evolution of genotypic resistance profiles to emtricitabine versus lamivudine in tenofovir-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Nov;55(3):336-44.
- (122) Drogan D, Rauch P, Hoffmann D, Walter H, Metzner KJ. The antiretroviral potency of emtricitabine is approximately 3-fold higher compared to lamivudine in dual human immunodeficiency virus type 1 infection/competition experiments in vitro. *Antiviral Res* 2010 Jun;86(3):312-5.
- (123) Rousseau FS, Wakeford C, Mommeja-Marin H, Sanne I, Moxham C, Harris J, et al. Prospective randomized trial of emtricitabine versus lamivudine short-term monotherapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2003 Dec 1;188(11):1652-8.
- (124) Rokx C, Gras L, van d, V, Verbon A, Rijnders B. Virological responses to lamivudine or emtricitabine when combined with tenofovir and a protease inhibitor in treatment-naïve HIV-1-infected patients



in the Dutch AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands (ATHENA) cohort. HIV Med 2016 Sep;17(8):571-80.

- (125) Rokx C, Fibriani A, van de V, Verbon A, Schutten M, Gras L, et al. More virological failure with lamivudine than emtricitabine in efavirenz and nevirapine regimens in the Dutch nationwide HIV Cohort. J Int AIDS Soc 2014;17(4 Suppl 3):19491.
- (126) Rokx C, Fibriani A, van de Vijver DA, Verbon A, Schutten M, Gras L, et al. Increased virological failure in naive HIV-1-infected patients taking lamivudine compared with emtricitabine in combination with tenofovir and efavirenz or nevirapine in the Dutch nationwide ATHENA cohort. Clin Infect Dis 2015 Jan 1;60(1):143-53.
- (127) Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. Lancet 2013 Mar 2;381(9868):735-43.
- (128) Molina JM, Clotet B, van L, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. Lancet HIV 2015 Apr;2(4):e127-e136.
- (129) Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2017 Nov 4;390(10107):2073-82.
- (130) Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, et al. Bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. Lancet 2017 Nov 4;390(10107):2063-72.
- (131) Stellbrink HJ, Arribas JR, Stephens JL, Albrecht H, Sax PE, Maggiolo F, et al. Co-formulated bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 2019 Jun;6(6):e364-e372.
- (132) Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. Lancet 2009 Sep 5;374(9692):796-806.
- (133) Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, Saag MS, Lazzarin A, Wan H, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. Clin Infect Dis 2011 Oct;53(8):807-16.



- (134) Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, Lazzarin A, Pollard RB, Ramalho Madruga JV, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Sep;55(1):39-48.
- (135) Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 Apr 15;62(5):483-6.
- (136) Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 May 1;63(1):96-100.
- (137) Mills A, Crofoot G, Jr., McDonald C, Shalit P, Flamm JA, Gathe J, Jr., et al. 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* 2015 Aug 1;69(4):439-45.
- (138) Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M, et al. 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* 2016 Apr 15;71(5):530-7.
- (139) Post FA, Tebas P, Clarke A, Cotte L, Short WR, Abram ME, et al. Brief Report: Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Adults With Renal Impairment: 96-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017 Feb 1;74(2):180-4.
- (140) Cohen C, Molina J, Cahn P, Clotet B, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: Pooled results from the phase 3 double-blind, randomized ECHO and THRIVE trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 Feb 16.
- (141) Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011 Jul 16;378(9787):229-37.
- (142) Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, van LJ, Bloch M, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults. *AIDS* 2014 Apr 24;28(7):989-97.
- (143) Palella FJ, Jr., Fisher M, Tebas P, Gazzard B, Ruane P, van LJ, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor

- antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS* 2014 Jan 28;28(3):335-44.
- (144) Porter DP, Kulkarni R, Fralich T, Miller MD, White KL. 96-week resistance analyses of the STaR study: rilpivirine/emtricitabine/tenofovir DF versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in antiretroviral-naive, HIV-1-infected subjects. *HIV Clin Trials* 2015 Jan;16(1):30-8.
- (145) Porter DP, Kulkarni R, Fralich T, Miller MD, White KL. Characterization of HIV-1 drug resistance development through week 48 in antiretroviral naive subjects on rilpivirine/emtricitabine/tenofovir DF or efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in the STaR study (GS-US-264-0110). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014 Mar 1;65(3):318-26.
- (146) Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Wong WW, Sussmann O, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis* 2019 Feb 1;68(4):535-44.
- (147) Gupta R, Hill A, Sawyer AW, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. *Clin Infect Dis* 2008 Sep 1;47(5):712-22.
- (148) Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med* 2014 Jul 1;161(1):1-10.
- (149) van LF, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004 Apr 17;363(9417):1253-63.
- (150) Nunez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, Barrios A, Barreiro P, Blanco F, et al. SENC (Spanish efavirenz vs. nevirapine comparison) trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals. *HIV Clin Trials* 2002 May;3(3):186-94.
- (151) Soriano V, Arasteh K, Migrone H, Lutz T, Opravil M, Andrade-Villanueva J, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naive HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther* 2011;16(3):339-48.
- (152) Hoffmann C, Schewe CK, Weitner L, Stellbrink HJ. Resistance data in the ARTEN trial. *Antivir Ther* 2011;16(7):1135-6.
- (153) De Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA, Martinez E, Knobel H, Negro E, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med* 2008 Apr;9(4):221-6.



- (154) Kesselring AM, Wit FW, Sabin CA, Lundgren JD, Gill MJ, Gatell JM, et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2009 Aug 24;23(13):1689-99.
- (155) Mocroft A, Staszewski S, Weber R, Gatell J, Rockstroh J, Gasiorowski J, et al. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral-naïve and -experienced HIV-infected patients with high and low CD4+ T-cell counts. *Antivir Ther* 2007;12(3):325-33.
- (156) Gazzard B, Duvivier C, Zagler C, Castagna A, Hill A, van DY, et al. Phase 2 double-blind, randomized trial of etravirine versus efavirenz in treatment-naïve patients: 48-week results. *AIDS* 2011 Nov 28;25(18):2249-58.
- (157) Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van LJ, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008 Jul 31;22(12):1389-97.
- (158) Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009 Aug 24;23(13):1679-88.
- (159) Kakuda TN, Opsomer M, Timmers M, Iterbeke K, Van De Casteele T, Hillewaert V, et al. Pharmacokinetics of Darunavir in Fixed-Dose Combination with Cobicistat Compared with Coadministration of Darunavir and Ritonavir as Single Agents in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol* 2014 Mar 19.
- (160) Lundgren J, Mocroft A, Ryom L. Contemporary protease inhibitors and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis* 2018 Feb;31(1):8-13.
- (161) Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008 Aug 23;372(9639):646-55.
- (162) Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud H, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 2014 Oct 7;161(7):461-71.
- (163) Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011 Apr 5;154(7):445-56.
- (164) Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F, et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV type 1-infected patients: week 48 results. *J Infect Dis* 2013 Jul;208(1):32-9.



- (165) Johnson MA, Gathe JC, Jr., Podzamczar D, Molina JM, Naylor CT, Chiu YL, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Oct 1;43(2):153-60.
- (166) Gathe J, da Silva BA, Cohen DE, Loutfy MR, Podzamczar D, Rubio R, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naive subjects through 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Apr 15;50(5):474-81.
- (167) Flexner C, Tierney C, Gross R, Andrade A, Lalama C, Eshleman SH, et al. Comparison of once-daily versus twice-daily combination antiretroviral therapy in treatment-naive patients: results of AIDS clinical trials group (ACTG) A5073, a 48-week randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010 Apr 1;50(7):1041-52.
- (168) Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Fux CA, Reiss P, Moranne O, et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV* 2016 Jan;3(1):e23-e32.
- (169) Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis* 2013 May 1;207(9):1359-69.
- (170) Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Reiss P, Ross M, Smith C, et al. Predictors of estimated glomerular filtration rate progression, stabilization or improvement after chronic renal impairment in HIV-positive individuals. *AIDS* 2017 Jun 1;31(9):1261-70.
- (171) Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, Ward DJ, Ruxrungtham K, Brunetta J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Apr 1;50(4):367-74.
- (172) Hunt K, Hughes CA, Hills-Nieminen C. Protease inhibitor-associated QT interval prolongation. *Ann Pharmacother* 2011 Dec;45(12):1544-50.
- (173) Zhang X, Jordan P, Cristea L, Salgo M, Farha R, Kolis S, et al. Thorough QT/QTc Study of Ritonavir-Boosted Saquinavir Following Multiple-Dose Administration of Therapeutic and Supratherapeutic Doses in Healthy Participants. *J Clin Pharmacol* 2011 May 10.
- (174) Dragsted UB, Gerstoft J, Pedersen C, Peters B, Duran A, Obel N, et al. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. *J Infect Dis* 2003 Sep 1;188(5):635-42.
- (175) Arnaiz JA, Mallolas J, Podzamczar D, Gerstoft J, Lundgren JD, Cahn P, et al. Continued indinavir versus switching to indinavir/ritonavir in HIV-infected patients with suppressed viral load. *AIDS* 2003 Apr 11;17(6):831-40.



- (176) Cooper DA, Heera J, Goodrich J, Tawadrous M, Saag M, DeJesus E, et al. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naive subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2010 Mar 15;201(6):803-13.
- (177) Sierra-Madero J, Di PG, Wood R, Saag M, Frank I, Craig C, et al. Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. *HIV Clin Trials* 2010 May;11(3):125-32.
- (178) Stellbrink HJ, Fevre EL, Carr A, Saag MS, Mukwaya G, Nozza S, et al. Once-daily maraviroc versus tenofovir/emtricitabine each combined with darunavir/ritonavir for initial HIV-1 treatment: 48-week results from the MODERN study. *AIDS* 2016 Feb 5.
- (179) Pett SL, Amin J, Horban A, Andrade-Villanueva J, Losso M, Porteiro N, et al. Week 96 results of the randomized, multicentre Maraviroc Switch (MARCH) study. *HIV Med* 2018 Jan;19(1):65-71.
- (180) Pett SL, Amin J, Horban A, Andrade-Villanueva J, Losso M, Porteiro N, et al. Maraviroc, as a Switch Option, in HIV-1-infected Individuals With Stable, Well-controlled HIV Replication and R5-tropic Virus on Their First Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor Plus Ritonavir-boosted Protease Inhibitor Regimen: Week 48 Results of the Randomized, Multicenter MARCH Study. *Clin Infect Dis* 2016 Jul 1;63(1):122-32.
- (181) Lambert-Niclot S, George EC, Pozniak A, White E, Schwimmer C, Jessen H, et al. Antiretroviral resistance at virological failure in the NEAT 001/ANRS 143 trial: raltegravir plus darunavir/ritonavir or tenofovir/emtricitabine plus darunavir/ritonavir as first-line ART. *J Antimicrob Chemother* 2016 Apr;71(4):1056-62.
- (182) Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2014 Nov 29;384(9958):1942-51.
- (183) Reynes J, Lawal A, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Tian M, et al. Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive subjects: the progress study, 48-week results. *HIV Clin Trials* 2011 Sep;12(5):255-67.
- (184) Orkin C, Llibre JM, Gallien S, Antinori A, Behrens G, Carr A. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor-reducing strategies in HIV treatment: assessing the evidence. *HIV Med* 2018 Jan;19(1):18-32.
- (185) Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis* 2014 Jul;14(7):572-80.



- (186) Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Perez-Valero I, Palacios R, Iribarren JA, et al. Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. *Clin Infect Dis* 2017 Nov 29;65(12):2112-8.
- (187) Calza L, Cafaggi M, Colangeli V, Borderi M, Barchi E, Lanzafame M, et al. Simplification to dual-therapy containing lamivudine and darunavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir in HIV-infected patients on virologically suppressive antiretroviral therapy. *Infect Dis (Lond)* 2017 Dec 6;1-9.
- (188) Latini A, Fabbiani M, Borghi V, Sterrantino G, Giannetti A, Lorenzini P, et al. Switching to boosted protease inhibitor plus a second antiretroviral drug (dual therapy) for treatment simplification: a multicenter observational study. *BMC Infect Dis* 2016 Aug 11;16(1):401.
- (189) Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martinez-Rebollar M, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015 Jul;15(7):785-92.
- (190) Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suarez-Lozano I, Riera M, et al. Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir + lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ritonavir + two nucleos(t)ides] in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96 week results from an open-label, non-inferiority, randomized clinical trial (SALT study). *J Antimicrob Chemother* 2017 Jan;72(1):246-53.
- (191) Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suarez-Lozano I, Riera M, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015 Jul;15(7):775-84.
- (192) Mondì A, Fabbiani M, Ciccarelli N, Colafigli M, D'Avino A, Borghetti A, et al. Efficacy and safety of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients with virological suppression: 144 week follow-up of the AtLaS pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(6):1843-9.
- (193) Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, Ghosn J, Horban A, Girard PM, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *AIDS* 2008 Jan 30;22(3):385-93.
- (194) Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Nov 1;40(3):280-7.



- (195) Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fatkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS* 2010 Jan 16;24(2):223-30.
- (196) Arribas JR, Delgado R, Arranz A, Munoz R, Portilla J, Pasquau J, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Jun 1;51(2):147-52.
- (197) Cameron DW, da Silva BA, Arribas JR, Myers RA, Bellos NC, Gilmore N, et al. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. *J Infect Dis* 2008 Jul 15;198(2):234-40.
- (198) Wijting I, Rokx C, Boucher C, van KJ, Pas S, de Vries-Sluijs T, et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV (DOMONO): a phase 2, randomised non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2017 Dec;4(12):e547-e554.
- (199) Oldenbuettel C, Wolf E, Ritter A, Noe S, Heldwein S, Pascucci R, et al. Dolutegravir monotherapy as treatment de-escalation in HIV-infected adults with virological control: DoluMono cohort results. *Antivir Ther* 2017;22(2):169-72.
- (200) Katlama C, Soulie C, Caby F, Denis A, Blanc C, Schneider L, et al. Dolutegravir as monotherapy in HIV-1-infected individuals with suppressed HIV viraemia. *J Antimicrob Chemother* 2016 Sep;71(9):2646-50.
- (201) Treskova M, Kuhlmann A, Bogner J, Hower M, Heiken H, Stellbrink HJ, et al. Analysis of contemporary HIV/AIDS health care costs in Germany: Driving factors and distribution across antiretroviral therapy lines. *Medicine (Baltimore)* 2016 Jun;95(26):e3961.
- (202) Blankart CR, Stargardt T. Preferred supplier contracts in post-patent prescription drug markets. *Health Care Manag Sci* 2016 Feb 22.
- (203) Henschke C, Sundmacher L, Busse R. Structural changes in the German pharmaceutical market: price setting mechanisms based on the early benefit evaluation. *Health Policy* 2013 Mar;109(3):263-9.
- (204) Gwaza L, Gordon J, Welink J, Potthast H, Leufkens H, Stahl M, et al. Interchangeability between first-line generic antiretroviral products prequalified by WHO using adjusted indirect comparisons. *Antivir Ther* 2017;22(2):135-44.
- (205) Stoll M, Kollan C, Bergmann F, Bogner J, Faetkenheuer G, Fritzsche C, et al. Calculation of direct antiretroviral treatment costs and potential cost savings by using generics in the German HIV ClinSurv cohort. *PLoS ONE* 2011;6(9):e23946.
- (206) Hill A, Hill T, Jose S, Pozniak A. Predicted savings to the UK National Health Service from switching to generic antiretrovirals, 2014-2018. *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19497.



- (207) Gianotti N, Poli A, Galli L, Franzin M, Tadini P, Galizzi N, et al. Efficacy and safety of switching from branded to generic antiretrovirals in virologically suppressed HIV-infected patients. *PLoS ONE* 2017;12(8):e0182007.
- (208) Kieran JA, O'Reilly E, O'Dea S, Bergin C, O'Leary A. Generic substitution of antiretrovirals: patients' and health care providers' opinions. *Int J STD AIDS* 2017 Oct;28(12):1239-46.
- (209) Young J, Smith C, Teira R, Reiss P, Jarrin V, I, Crane H, et al. Antiretroviral pill count and clinical outcomes in treatment-naive patients with HIV infection. *HIV Med* 2018 Feb;19(2):132-42.
- (210) Sweet DE, Altice FL, Cohen CJ, Vandewalle B. Cost-Effectiveness of Single- Versus Generic Multiple-Tablet Regimens for Treatment of HIV-1 Infection in the United States. *PLoS ONE* 2016;11(1):e0147821.
- (211) Engelhard EA, Smit C, Vervoort SC, Smit PJ, Nieuwkerk PT, Kroon FP, et al. Patients' Willingness to Take Multiple-Tablet Antiretroviral Therapy Regimens for Treatment of HIV. *Drugs Real World Outcomes* 2016 Jun;3(2):223-30.
- (212) Krentz HB, Campbell S, Gill VC, Gill MJ. Patient perspectives on de-simplifying their single-tablet co-formulated antiretroviral therapy for societal cost savings. *HIV Med* 2018 Jan 25.
- (213) Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, Monie D, Han Y, Parsons T, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *Jama* 2005 Feb 16;293(7):817-29.
- (214) Gunthard HF, Wong JK, Ignacio CC, Guatelli JC, Riggs NL, Havlir DV, et al. Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance in blood and lymph nodes after a year of potent antiretroviral therapy. *J Virol* 1998 Mar;72(3):2422-8.
- (215) Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, Cofrancesco J, Jr., Moore RD, Gallant JE, et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004 Oct 1;39(7):1030-7.
- (216) Pas S, Rossen JW, Schoener D, Thamke D, Pettersson A, Babel R, et al. Performance evaluation of the new Roche Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1 test version 2.0 for quantification of human immunodeficiency virus type 1 RNA. *J Clin Microbiol* 2010 Apr;48(4):1195-200.
- (217) Clinical and laboratory guidelines for the use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management: recommendations for the European setting. The EuroGUidelines Group for HIV resistance. *AIDS* 2001 Feb 16;15(3):309-20.
- (218) Vandamme AM, Sonnerborg A, it-Khaled M, Albert J, Asjo B, Bachelier L, et al. Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. *Antivir Ther* 2004 Dec;9(6):829-48.
- (219) Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003



- recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. Clin Infect Dis 2003 Jul 1;37(1):113-28.
- (220) Wirden M, Soulie C, Valantin MA, Fourati S, Simon A, Lambert-Niclot S, et al. Historical HIV-RNA resistance test results are more informative than proviral DNA genotyping in cases of suppressed or residual viraemia. J Antimicrob Chemother 2011 Apr;66(4):709-12.
- (221) Acosta EP, Henry K, Baken L, Page LM, Fletcher CV. Indinavir concentrations and antiviral effect. Pharmacotherapy 1999 Jun;19(6):708-12.
- (222) Alexander CS, Asselin JJ, Ting LS, Montaner JS, Hogg RS, Yip B, et al. Antiretroviral concentrations in untimed plasma samples predict therapy outcome in a population with advanced disease. J Infect Dis 2003 Aug 15;188(4):541-8.
- (223) Aarnoutse RE, Schapiro JM, Boucher CA, Hekster YA, Burger DM. Therapeutic drug monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs? Drugs 2003;63(8):741-53.
- (224) Mallon PW, Ray J, Cooper DA. Effect of therapeutic drug monitoring on outcome in antiretroviral experienced HIV-infected individuals. J Clin Virol 2003 Feb;26(2):223-7.
- (225) Rendon A, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Gonzalez de RD, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Clinical benefit of interventions driven by therapeutic drug monitoring. HIV Med 2005 Sep;6(5):360-5.
- (226) Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. N Engl J Med 2008 Jul 24;359(4):355-65.
- (227) Castagna A, Danise A, Menzo S, Galli L, Gianotti N, Carini E, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). AIDS 2006 Apr 4;20(6):795-803.
- (228) Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl LP, et al. 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. Lancet 2018 Jan 5.
- (229) Taiwo BO, Zheng L, Stefanescu A, Nyaku A, Bezins B, Wallis CL, et al. ACTG A5353: A pilot study of dolutegravir plus lamivudine for initial treatment of HIV-1-infected participants with HIV-1 RNA < 500,000 copies/mL. Clin Infect Dis 2017 Dec 14.
- (230) Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, Moser CB, Nyaku AN, Fichtenbaum CJ, et al. Dolutegravir plus lamivudine maintain HIV-1 suppression through week 48 in a pilot randomized trial. Clin Infect Dis 2017 Dec 26.
- (231) Cahn P, Rolon MJ, Figueroa MI, Gun A, Patterson P, Sued O. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naïve patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study. J Int AIDS Soc 2017 May 9;20(1):21678.



- (232) Garcia-Diaz A, Lok CB, Madge S, Booth C, Tyrer M, Bonora S, et al. Detection of low-frequency K103N mutants after unstructured discontinuation of efavirenz in the presence of the CYP2B6 516 TT polymorphism. *J Antimicrob Chemother* 2008 Dec;62(6):1188-90.
- (233) Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, Guzman D, Riley ED, Harrigan PR, et al. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS* 2006 Jan 9;20(2):223-31.
- (234) El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
- (235) Dasgupta A, Okhuysen PC. Pharmacokinetic and other drug interactions in patients with AIDS. *Ther Drug Monit* 2001 Dec;23(6):591-605.
- (236) de Maat MM, Ekhart GC, Huitema AD, Koks CH, Mulder JW, Beijnen JH. Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(3):223-82.
- (237) Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001 Mar 29;344(13):984-96.
- (238) Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(2):111-45.

Mitglieder der Arbeitsgruppe ART Leitlinien (alphabetische Reihenfolge):

Dr. Axel Baumgarten, Berlin	Dr. med. Dieter Kuschak*
Prof. Dr. Georg Behrens, Hannover	Regine Lehnert, Bad Honnef (beratend)
Priv.-Doz Dr. Markus Bickel, Frankfurt*	Dr. Christoph Mayr, Berlin*
Dr. Christoph Boesecke, Bonn*	Dr. Franz Mosthaf, Karlsruhe
Prof. Dr. Johannes Bogner, München	Prof. Dr. Mark Oette, Köln*
Dipl. Biol. Patrick Braun, Aachen*	Prof. Dr. Andreas Plettenberg, Hamburg
Prof. Dr. Norbert Brockmeyer, Bochum (Vertretung Dr. Anja Potthoff*)	Prof. Dr. Jürgen Rockstroh, Bonn
Priv.-Doz. Dr. Stefan Esser, Essen*	Armin Schafberger, Berlin
Dr. Peter Gute, Frankfurt*	Dr. Knud Schewe, Hamburg*
Dr. Bernhard Haas, Graz*	Siegfried Schwarze, Berlin
Dr. Annette Haberl, Frankfurt*	Prof. Dr. Cornel Sieber
Prof. Dr. Thomas Harrer, Erlangen*	Priv.-Doz. Dr. Christoph Spinner, München*
Dr. Hans Heiken, Hannover	Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink, Hamburg (Moderation)*
Priv.-Doz. Dr. Christian Hoffmann, Hamburg	Prof. Dr. Christoph Stephan, Frankfurt*
Dr. Björn Jensen, Düsseldorf*	Prof. Dr. Matthias Stoll, Hannover*
Dr. Rolf Kaiser, Köln*	Dr. Nils von Hentig, Frankfurt*
Prof. Dr. Hartwig Klinker, Würzburg	Dr. Eva Wolf, München*
Dr. Dr. Christoph Königs, Frankfurt	Priv.-Doz. Dr. Christoph Wyen, Köln
Dr. Ulrich Marcus, Berlin	Dr. Alexander Zoufaly, Wien*

* Teilnehmer der Konsensuskonferenz am 10. 4. 2019

Verabschiedung durch die Konsensuskonferenz 10.4.2019

Annahme der aktuellen Version für die Deutsche AIDS Gesellschaft e.V. (DAIG) durch Beschluss der Mitgliederversammlung am 13.06.2019

Leitlinienkoordination und Ansprechpartner für die DAIG:

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink
Sekretariat der Deutschen AIDS-Gesellschaft e. V.
Grindelallee 35
20146 Hamburg
Tel: 0160/90 28 92 85
Fax: 040/28 40 73-73
E-Mail: daig@daignet.de

Ansprechpartner für die Österreichische AIDS-Gesellschaft:

Dr. Bernhard Haas
LKH Graz Süd-West, Standort West
Abt. f. Innere Medizin/Infektiologie
A-8020 Graz, Göstinger Strasse 22