

Leitlinien der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) und der Österreichischen AIDS-Gesellschaft (ÖAG) in Abstimmung mit weiteren Fachgesellschaften

AWMF-Leitlinien-Register **Nr. 055/001** **Entwicklungsstufe:** **2k**

Zitierbare Quelle:

Dtsch Med Wochenschr 2009; 134; S4-S15

Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion

1. Grundlagen

Das Ziel der antiretroviralen Therapie ist es, durch die Hemmung HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome rückgängig zu machen, die Krankheitsprogression zu vermindern und eine klinisch relevante Immunrestitution zu erreichen (1,2,3,4). Obwohl sich die Prognose HIV-infizierter Patienten durch die antiretrovirale Therapien erheblich verbessert hat (5), ist der "ideale" Zeitpunkt für den Therapiebeginn ist noch nicht eindeutig definiert. Mehrere randomisierte Studien zu Therapieunterbrechungen (6,7,8,9,10) verglichen eine kontinuierliche Therapiestrategie mit Therapieunterbrechungen, je nachdem ob bestimmte CD4-Zellzahlen unter- oder überschritten wurden. Die beiden größten Studien zeigten hinsichtlich klinischer Endpunkte für die kontinuierliche Therapie einen deutlich günstigeren Verlauf, auch wenn die CD4-Zellzahl der Patienten nie niedriger als 350 Zellen/µl war. In einer knapp 500 Teilnehmer umfassenden Untergruppe der SMART Studie wurde ein ca. 5-fach erhöhtes Risiko schwerwiegender klinischer Ereignisse bei verzögertem Therapiebeginn und intermittierender Therapien (CD4<250/µl) im Vergleich zu einer kontinuierlich behandelten Gruppe mit einer mittleren Ausgangs-CD4-Zellzahl von 447 CD4+ Zellen/µl beobachtet. Dies betraf sowohl HIV- als auch nicht-HIV-assoziierte Ereignisse. Dieser Vorteil betraf nicht nur opportunistische Infektionen und AIDS-definierende Erkrankungen, sondern auch Todesfälle anderer Ursachen wie nicht-AIDS-definierende Krebserkrankungen, Herz-Kreislaufkrankungen, Leber- und Nierenerkrankungen sowie schwere bakterielle Infektionen. Ursächlich hierfür sind vielleicht chronische Entzündungsreaktionen im Rahmen der Hyperaktivierung des Immunsystems durch die rezidivierende HI-Virusreplikation (11,12). Beide Therapiestrategien hatten eine vergleichbare Rate ernsthafter Medikamentennebenwirkungen bei gleicher Lebensqualität. In einer weiteren Untersuchung der HOPS-Kohorte wurden Nebenwirkungen durch Nucleosidanaloge zu Therapiebeginn oberhalb von 350 CD4-Zellen/µl sogar seltener beobachtet (13). Diese Ergebnisse und weitere Studien¹⁴ betrachten einige Experten als Argument für einen frühzeitigeren Behandlungsbeginn (bei 350 bis 200 CD4-Zellen/µl). Einigkeit besteht darin, dass ein Unterschreiten von 200 CD4+ T-Zellen/µl für den Patienten nachteilig ist. Darüber hinaus ist unstrittig, bei asymptomatischen Patienten das Auftreten einer symptomatischen HIV-Infektion so lange wie möglich zu verhindern und noch bevor erhebliche Schäden des Immunsystems eingetreten sind, eine Therapie zu beginnen. Bis zur Klärung des Zeitpunkts des optimalen Behandlungsbeginns durch eine prospektive vergleichende Studie muss die Entscheidung über einen „früheren“ Behandlungsbeginn bei CD4-Zellzahlen von 200 bis 500 Zellen/µl individuell getroffen werden. Die CD8+ T-Zellaktivierung (z.B. CD38-Expression von CD8+ T-Zellen) stellt einen unabhängigen Prognoseparameter dar (15,16), spielt aber in den Empfehlungen zur Therapieindikation bislang keine wesentliche Rolle. Im Einzelfall kann sie jedoch ein Argument für einen Therapiebeginn darstellen. Überdies sind Helferzellzahlen nicht immer für eine Therapieeinleitung entscheidend: Bei zweifelsfreiem Vorliegen klinischer Symptome oder Folgeerkrankungen der WHO/CDC-Klassen B und C liegt keine „frühe“ HIV-Infektion vor. In diesen Fällen ist ungeachtet der CD4+ T-Zellzahl eine HAART indiziert (s.u. „Behandlungsindikation“).

Argumente für einen frühen Therapiebeginn sind:

- die Verminderung der pathogenetischen Folgen einer chronischen Virusreplikation und Immunaktivierung;
- die Reduktion schwerwiegender klinischer Komplikationen der HIV-Infektion bei frühem Therapiebeginn (z.B. HIV-assoziierte Lymphome(17,18));
- geringere Nebenwirkungsraten;
- Verbesserung der Immunfunktion und damit verbesserte immunologische Kontrolle zusätzlich erworbener 19 und prävalenter Infektionen mit hohem Reaktivierungsrisiko (z.B. Tuberkulose);
- die geringere Wahrscheinlichkeit für eine klinisch bedeutsame Dysregulation des Immunsystems, z.B. in Form eines Immunrestitutions-Inflamations-Syndroms (IRIS) als bei späterer Therapieeinleitung (20,21)
- die Senkung der Infektiosität und damit des Risikos der Transmission (22);
- die Verminderung der viralen Evolution mit Entwicklung eines breiten Spektrums an Virusvarianten, deren Hemmung durch eine antivirale Therapie und die Immunantwort zu einem späteren Zeitpunkt

möglicherweise schwieriger ist. Eine Zunahme der Virämie bei unbehandelter HIV-Infektion spiegelt häufig die Entstehung von Fluchtvarianten wieder (23);

- die Verminderung immunologischer Paraphänomene wie Thrombozytopenie, Nephritis und neurologische Erkrankungen, die durch die chronische Immunaktivierung begünstigt werden (24,25,26);
- die wesentliche Vereinfachung von Medikamentenformulierungen und Einnahme-Erfordernissen ca. seit dem Jahre 2000 (27,28), die Einnahmefehler mit dem Risiko der Resistenzentwicklung verringern hilft (29),
- eine chronische Hepatitis-C-Virus-Koinfektion, da die Prognose der chronischen HCV-Infektion durch eine HAART verbessert sind.
- eine chronische hochreplikative Hepatitis B-Koinfektion, wenn ansonsten eine auch HIV-wirksame Substanz wie Tenofovir als Monotherapie gegeben werden müsste.

Argumente für einen späten Therapiebeginn sind:

- das Fehlen einer Möglichkeit zur Eradikation und der Verbesserung der Eigenkontrolle der Virusreplikation mit der Konsequenz einer lebenslangen Therapie;
- der Möglichkeit von Einnahmefehlern mit Resistenzentwicklung;
- die körperliche und psychische Belastung durch dauerhafte Medikamenteneinnahme (30);
- die klinische Besserung und Immunrestitution bei Therapie selbst in fortgeschrittenen Stadien (31);
- noch unbekanntes Langzeittoxizitäten der Medikamente,
- die hohen Kosten einer HAART

1.1 Graduierung der Leitlinienevidenz

Diese Leitlinien beruhen auf der Beurteilung von randomisierten kontrollierten Studien mit klinischen Endpunkten (I), randomisierten kontrollierten Studien mit Labormarkern als Endpunkten (II) und der Auswertung weiterer klinischer, pathophysiologischer und pharmakologischer Daten durch ein Expertengremium (III, Tabelle 1). Trotz Konsens vieler Experten verbleiben Unsicherheiten, insbesondere über den Zeitpunkt des Therapiebeginns. Aufgrund der guten Korrelation zwischen den wichtigsten Surrogatmarkern (HIV-RNA, CD4+ T-Lymphozyten) und den klinischen Endpunkten werden Zulassungsstudien bei der HIV-Infektion nicht mehr als klinische Endpunktstudien, sondern in aller Regel als Surrogatmarkerstudien durchgeführt. Die entsprechenden Zulassungsbedingungen werden durch FDA und EMEA definiert.

Die Evidenzklasse I beinhaltet vor allem ältere Studien mit überholten Therapieschemata, die die Bedeutung dieser Studien gegenüber aktuelleren Studien der Evidenzklasse II reduzieren. Für viele Indikationen zur Therapie der HIV-Infektion ist eine Graduierung als AII als höchstmögliche anzusehen, und viele offene Fragen können durch randomisierte Studien in der nächsten Zeit nicht beantwortet werden. Strategische Langzeitstudien mit hohem Evidenzlevel (insbes. placebokontrolliert und/oder mit klinischen Endpunkten) sind angesichts des raschen therapeutischen Wandels nur schwer durchführbar.

Tabelle 1: Graduierung von Therapieleitlinien ¹Klinische Endpunktstudien werden aufgrund der geänderten Zulassungsbedingungen der FDA und EMEA für neue Substanzen nicht mehr durchgeführt.

Graduierung von Therapie-Leitlinien		I	II	III
		Auf der Basis mindestens einer randomisierten Studie mit klinischen Endpunkten ¹	Auf der Basis von Surrogatmarker-Studien	Nach Expertenmeinung
A	Eindeutige Empfehlung	A I	A II	A III
B	Im allgemeinen ratsam	B I	B II	B III
C	Vertretbar	C I	C II	C III
D	Im allgemeinen abzulehnen	D I	D II	D III
E	Eindeutige Ablehnung	E I	E II	E III

1.2 Allgemeine Therapieprinzipien

Bereits die Senkung der Viruslast um 0,6 bis 2 log₁₀ vermindert die Morbidität und Mortalität (32). Nur eine hohe antivirale Aktivität der Kombination (33,34) und eine Reduktion der Viruslast auf 20-50 RNA-Kopien/ml kann jedoch die Resistenzentwicklung und ein konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern. Die zuverlässige Einnahme der Medikation ist wesentlich für den Therapieerfolg³⁵. Die Resistenzentwicklung kann sowohl Ursache als auch Konsequenz einer unzureichenden

Replikationshemmung sein.

2. HIV-Therapie

2.1 Behandlungsindikationen

2.1.1 Symptomatische Patienten

Die antiretrovirale Therapie verlangsamt die Progression der HIV-Erkrankung unabhängig von Immunstatus und Viruslast. Außerdem werden HIV-assoziierte Symptome positiv beeinflusst. Deshalb ist die symptomatische HIV-Infektion eine Indikation zur Behandlung (s. initiale Therapieschemata) (A1).

2.1.2 Asymptomatische Patienten

Kohortenstudien belegen, dass ein Behandlungsbeginn bei weniger als 200 CD4+ T-Zellen/ μ l (oder < 15%) mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden ist. Ein Absinken der CD4+ T-Zellzahl unter diesen Wert sollte deshalb vermieden werden. Die immunologische und klinische Progression bei Patienten mit CD4+ T-Zellen < 200/ μ l wird durch eine antiretrovirale Therapie vermindert (36,37), die daher klar indiziert ist (A1).

Weitere Indikationsgrenzen für CD4+ T-Lymphozytenzahlen und HI-Viruslastbereiche können derzeit nur unscharf formuliert werden. Die konkrete Indikation zur Therapie vor allem bei hohen CD4+-Zellzahlen (Tabelle 2), muss unter Abwägung von Vor- und Nachteilen im Dialog zwischen spezialisiertem Arzt und gut informiertem Patienten gestellt werden. Ein breiter Konsens besteht über die Therapieindikation bei 200-350 CD4+ T-Lymphozyten bzw. bei unter 20% Anteil der CD4+ T-Lymphozyten an den Gesamtlmphozyten (A/BII). Zusätzlich sollten *Plasmavirämie*, Alter und Geschlecht und sowie die Dynamik der CD4+ T-Zellzahl (s.u.) berücksichtigt werden. Die CD8+ T-Zellaktivierung kann in der chronischen Infektionsphase (nicht während der Serokonversion) ein weiteres Kriterium darstellen (s.o.). Je höher die Plasmavirämie, desto höher das Risiko der immunologischen und klinischen Progression (1). Daraus resultiert eine klarere Behandlungsindikation, insbesondere bei im Verlauf deutlich ansteigenden HIV-RNA-Werten und sinkenden CD4+ T-Lymphozyten. Die Kinetik der ersten drei Messungen kann hilfreich sein: bei stabilem Verlauf ist eher ein Abwarten gerechtfertigt als bei drei sich in Folge verschlechternden Werten. Bei CD4+ T-Zellzahlen von 350-500/ μ l und hoher Plasmavirämie (ca. 50.000-100.000 RNA-Kopien/ml) verbessert die Therapie die Surrogatmarker und vermindert die Infektiosität. Kohortenstudien zeigen eine geringe Prognoseverbesserung durch Reduktion des Progressionsrisikos zu AIDS oder Tod, weshalb einige Experten die Therapie empfehlen (CII/III). Bei stabil niedrigerer Virämie (<50.000/ml) und CD4+ T-Zellzahlen von 350-500/ μ l sowie bei Patienten mit CD4+ T-Zellen über 500/ μ l wird die Therapieindikation angesichts der klinischen Beschwerdefreiheit von einem größeren Anteil der Experten zurückhaltend gestellt (CIII/ DIII). Mit dem Alter sinkt die Regenerationskapazität des Immunsystems, und es erhöht sich das Risiko für rasche CD4+ T-Zellverluste bei erhöhter Virusreplikation. Ein um zehn Jahre höheres Alter ist mit einem 1,3-fach höheren Risiko einer AIDS-Erkrankung und einem 1,5-fach höheren Sterberisiko assoziiert (Referenzgruppe 15-24 Jahre). (38,39,40).

Geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen vor allem bezüglich der Viruslast, weniger bezüglich des CD4+ T-Zellverlaufs. Bei CD4+ T-Lymphozytenzahlen < 50 Zellen/ μ l haben Frauen in der Regel eine höhere, bei Zellzahlen > 350/ μ l eine niedrigere Viruslast als Männer, ohne dass sich diese Unterschiede in einer unterschiedlichen Krankheitsprogression niederschlagen (41,42).

Tabelle 2: Therapieindikationen und –empfehlung. ¹Eindeutige Therapieempfehlung (A) insbesondere bei einem Anteil <10% der CD4+Lymphozyten. ² Insbesondere bei schwerer klinischer Symptomatik und neurologischen Komplikationen, evtl. auch zur Reduktion der hohen Infektiosität, kann die Einleitung einer Therapie sinnvoll sein.

Klinik	CD4+Lymphozyten/ μ l	HIV- RNA / ml (RT-PCR)	Therapieempfehlung
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: C, B)	Alle Werte		A1
Asymptomatische Patienten (CDC: A)	< 200	Alle Werte	A1
	200-350	Alle Werte	AII/BII
	350-500	>50.000-100.000 Kopien	CII
		<50.000 Kopien	CIII

	>500	alle Werte	DIII
Akutes retrovirales Syndrom	Alle Werte	Alle Werte	CII ²

2.1.3 Akute HIV-Infektion

Einige Patienten entwickeln kurz nach der Infektion mit HIV oder im Rahmen der Serokonversion ein akutes retrovirales Syndrom. Dies ist gekennzeichnet durch konstitutionelle Symptome, morbilliformes Exanthem, Lymphknotenschwellungen und hohe HIVRNA-Werte. Eine schwere und/oder protrahierte Symptomatik (z.B. länger als 14 Tage andauernd) ist mit einer schlechten Prognose verbunden. Nicht selten wird wegen der Symptomatik oder der strategischen Überlegung, den langfristigen Verlauf günstig zu beeinflussen, eine antiretrovirale Therapie durchgeführt. Eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit einer sechsmonatigen Zidovudin-Monotherapie ergab eine Senkung der Rate opportunistischer Infektionen und eine Begrenzung des CD4+ T-Zellverlusts (43) ohne dauerhafte Verbesserung der Langzeitprognose (44). Durch eine vor oder während der Serokonversion begonnene Kombinationstherapie kann eine Verbesserung der zellvermittelten HIV-spezifischen Immunität und Stabilisierung der CD4+ T-Zellzahl erreicht werden, deren klinischer Nutzen jedoch nicht belegt ist (45,46,47). In einer prospektiven, randomisierten Studie (48) wurde unter 24 oder 60 Wochen HAART eine signifikant niedrigere Plasmavirämie als bei Nichtbehandlung verzeichnet. Eine Prognoseverbesserung durch Therapie während der Serokonversion erscheint also möglich, wenn sie auch nicht bewiesen ist. Eine Behandlung der akuten HIV-Infektion sollte daher als Einzelfallentscheidung nach Aufklärung des Patienten über die unsichere Datenlage stattfinden.

2.1.4 Transmissionsrisiko

Obwohl die konsequente Verwendung von Kondomen die entscheidende Präventionsmaßnahme zur Übertragung von HIV ist, verwenden einige HIV-Patienten diese aus unterschiedlichen Gründen bei penetrierendem vaginal- oder Analverkehr nicht immer. Das Übertragungsrisiko für einen HIV-negativen Partner hängt u.a. von den Sexualpraktiken und der Viruskonzentration in Körperflüssigkeiten ab. HIV-infizierte können sich auch gegenseitig mit unterschiedlichen Virusvarianten infizieren (Superinfektion). Die Senkung der Viruslast durch Therapie unter die Nachweisgrenze kann sehr wahrscheinlich beide Risiken deutlich reduzieren und somit eine positive Folge eines früheren Therapiebeginns darstellen. In einer Untersuchung des Robert Koch-Instituts im Jahr 2006 wurde bei HIV-positiven Männern mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten, die keine antiretrovirale Therapie erhielten, weil noch keine Therapieindikation gestellt worden war, eine nahezu doppelt so hohe Inzidenz bakterieller sexuell übertragbarer Infektionen (Chlamydien-Infektionen, Gonorrhö, Syphilis) festgestellt wie bei Männern, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie erhielten (Ulrich M, Schmidt AJ, Hamouda O. Erste Ergebnisse der KABA/STI Studie des RKI. HIV and MORE 2006;04;35-37). Nach diesen Daten führt die HAART in dieser Betroffenenengruppe nicht zur Zunahme, sondern eher zur Abnahme von Risikoverhalten. Bei einer Therapieunterbrechung ist der Patient auf das deutlich ansteigende Übertragungsrisiko hinzuweisen. Vor allem wenn die Therapie eines akuten retroviralen Syndroms abgebrochen wird, besteht in den ersten Monaten bei erneuter HIV-Exposition ein erhöhtes Risiko für eine HIV-Superinfektion, da bei sehr frühem Therapiebeginn die Ausreifung der Antikörperantwort verhindert werden kann (49,50).

2.2 Initialtherapie der HIV-Infektion

Zur Initialtherapie stehen Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und Proteaseinhibitoren (PI) zur Verfügung. Nahezu alle PI sind in Kombination mit niedrig dosiertem (meist 2x100mg/d) Ritonavir (r) stärker wirksam (sog. „boosten“, PI/r) und deshalb in dieser Kombination zu bevorzugen (51,52). In randomisierten Studien haben sich, basierend vor allem auf Daten bis zum virologischen Versagen der Initialtherapie, die Kombinationen aus 2 NRTI mit entweder einem NNRTI oder einem PI/r als sehr wirksam, sicher und gut verträglich erwiesen (53,54,55,56,57).

Langzeitdaten über mehr als fünf Jahre für die „beste“ Initialtherapie oder eine optimale Sequenzierung dieser Optionen liegen kaum vor. Vorteile der Kombination zweier NRTI mit einem NNRTI sind die sehr gute Wirksamkeit, die einfache Applikation und ein niedrigeres Risiko kardiovaskulärer Komplikationen (58,59,60). Vorteil der Kombination zweier NRTI mit einem PI ist eine geringere Resistenzentwicklung bei nur wenig geringerer Wirksamkeit (61). Eine Kombination von drei NRTI ist den beiden anderen Optionen unterlegen (62); in Ausnahmefällen kann sie trotzdem eine Alternative darstellen.

2.2.1 Primäre Resistenz und Resistenztestung vor Einleitung der Therapie (BII)

In Deutschland sind bei rund 10 % der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten. Vor Behandlungsbeginn sollte ein genotypischer Resistenztest erfolgen (BII), da ohne die Berücksichtigung von Primärresistenzen die Effektivität der Therapie reduziert ist (63,64,65). Eine daran adaptierte Therapie ist bei Patienten mit und ohne Primärresistenz gleich effektiv (66,67).

2.3 Nukleosid-/Nukleotidanaloga bzw. Kombinationen

Aufgrund prospektiver randomisierter Studien (68), ihrer vergleichbaren antiviralen Wirksamkeit sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils sind primär Lamivudin oder Emtricitabin als Kombinationspartner

zu empfehlen. Abacavir, Tenofovir und Zidovudin sind in Fixkombinationen mit Lamivudin bzw. Emtricitabin erhältlich. Diese sind gleichzeitig die am besten wirksamen und verträglichen Kombinationen und als primäre Bausteine der Initialtherapie zu empfehlen (Tabelle 3). Abweichungen von den Fixkombinationen sind unbequemer einzunehmen und werden deshalb nicht primär empfohlen.

2.3.1 Bevorzugte Kombinationen

Tenofovir/ Emtricitabin (AII)

Tenofovir war in randomisierten Studien in Kombination mit Lamivudin oder Emtricitabin über einen Zeitraum von drei Jahren sehr gut wirksam und gut verträglich. Die Abbruchrate dieser Kombination war im Vergleich zu Zidovudin/Lamivudin niedriger (69,70).

Periphere Lipoatrophie wurde selten beobachtet und ist bei Vortherapie mit anderen Substanzen nach Umstellung auf eine Kombination mit Tenofovir rückläufig (71). Nach im Mittel 113 Wochen Beobachtung wurde in 7% der Patienten eine Nephrotoxizität bis maximal Grad 1 beobachtet, vereinzelt jedoch auch höhergradig. Die Knochenmineraldichte der Wirbelsäule war nach im Mittel 144 Wochen Tenofovir-Therapie signifikant geringer als unter Stavudin-Behandlung; dieser Befund scheint aber bei Erwachsenen bisher ohne klinische Relevanz zu sein.

Abacavir/Lamivudin (AII) In der D:A:D Studie und der SMART-Studie hatten Patienten mit einer kardiovaskulären Risikokonstellation (Framingham-Score >20%) signifikant häufiger Myokardinfarkte, wenn sie mit Abacavir behandelt wurden. Bei solchen Patienten sollte Abacavir am ehesten als alternative Therapie eingesetzt werden. (72)

Abacavir/Lamivudin ist in mehreren doppelblinden/offenen randomisierten klinischen Studien in Kombination mit entweder PIs, NNRTIs oder einem anderen Nukleos(t)id-Analogen getestet worden. Im direkten Vergleich mit Zidovudin/Lamivudin zeigte sich eine gleiche Wirksamkeit. Die Abacavir-Hypersensitivität (HSR), die bei ~3-8% unselektionierter Patienten vor allem in den ersten sechs Wochen auftritt, stellt ein großes klinisches Problem dar. Fieber und Exanthem/Pruritus sind Kardinalsymptome der HSR, jedoch können variable Symptomkombinationen auftreten (z.B. gastrointestinale und respiratorische Beschwerden, Gelenkschmerzen, oft verbunden mit erhöhten Leber-/Nierenfunktionsparametern).

Typischerweise nehmen Anzahl und Schwere der Symptome über Tage zu. Bei Vorliegen einer HSR sollte Abacavir sofort abgesetzt werden. Dann ist eine rasche Beschwerdeverbesserung zu erwarten. In keinem Fall darf nach Diagnose einer HSR eine Reexposition mit Abacavir erfolgen, da hierbei unter Umständen tödliche Systemreaktionen auftreten können. Das Risiko für eine HSR ist mit dem Histokompatibilitätsantigen HLA-B5701 assoziiert (73,74). Für HLAB5701 negative Individuen lag der negativ prädiktive Wert für eine im Hauttest bestätigte HSR bei 100% 75. Die Einstufung der Kombination ABC/3TC als "bevorzugt empfohlen" erfolgt unter der Voraussetzung, dass ein HLA-B5701 Screening erfolgt und die Substanz nur bei HLA-B5701-negativen Patienten eingesetzt wird. Die Langzeitverträglichkeit von Abacavir/Lamivudin scheint sehr gut zu sein, insbesondere ist die Inzidenz von Lipoatrophie und/oder Fettstoffwechselstörungen im Vergleich zu anderen nukleosidischen Kombinationen gering. In der vierarmigen ACTG-5202-Studie (n>1600) fanden sich bei 797 Patienten mit >105 HIV-RNA-Kopien/mL vor Therapiebeginn ein signifikant schlechteres virologisches Ansprechen und eine schlechtere Verträglichkeit als unter Tenofovir/Emtricitabin (76).

Eine Analyse gepoolter Studiendaten (n=2940) des Herstellers GSK bestätigte dieses Ergebnis jedoch nicht (77), sodass die Frage nach einem Unterschied im direkten Vergleich derzeit nicht eindeutig zu beantworten ist. Zur Absicherung des Therapieerfolgs sollten bei Patienten mit einer Plasmavirämie über 105 Kopien/ml konsequente, u.U. häufigere Kontrollen der Viruslast erfolgen.

2.3.2 Alternative Kombinationen von Nukleosidanaloga (Tabelle 4)

Zidovudin/Lamivudin (AI)

Für die Kombination Zidovudin/Lamivudin liegen die meisten Erfahrungen vor. Sie muss jedoch zweimal täglich eingenommen werden. Ihre Wirksamkeit ist mit Tenofovir/Emtricitabin und Abacavir/Lamivudin vergleichbar, die Abbruchrate jedoch höher als unter Tenofovir/Emtricitabin. Im Vergleich zu beiden anderen Kombinationen ist der Anstieg der CD4+ T-Zellen etwas geringer (78,79). Außerdem zeigte sich ein deutlicherer Trend zur peripheren Lipoatrophie in der Gruppe mit Zidovudin/Lamivudin im Vergleich zu Tenofovir/Emtricitabin. Wegen der o.g. Nachteile erfolgt die Einstufung als Alternative.

Didanosin/Lamivudin bzw. Emtricitabin (BII)

Kombinationen mit Didanosin und Lamivudin oder Emtricitabin müssen nur einmal täglich eingenommen werden, Fixkombinationen sind in Europa jedoch nicht zugelassen. Kleinere Studien zeigen eine gute virologische Wirksamkeit jeweils zusammen mit Efavirenz. Trotz begrenzter Erfahrungen können diese Kombinationen für die Erstlinientherapie als wirksame, verträgliche und einfach einzunehmende Alternative in Betracht gezogen werden (80).

Stavudin/Lamivudin bzw. Emtricitabin (CII)

In Kombination mit Lamivudin und Efavirenz oder Nevirapin ist Stavudin sehr gut wirksam (81). Problematisch sind die Neurotoxizität und eine hohe Rate an Lipoatrophie. Daher sollte die Indikationsstellung streng erfolgen.

2.3.3 Zu vermeidende Kombinationen von NRTI (Tabelle 5)

Lamivudin + Emtricitabin (EIII)

Zidovudin + Stavudin (EII)

Didanosin + Stavudin (EIII)

Stavudin + Zalcitabin (EIII)

Tenofovir + Didanosin (DII)

Tenofovir + Abacavir (DIII)

Eine Kombination von Nukleosidanaloga soll mindestens eine additive Wirkung und keine zusätzliche Toxizität aufweisen. Dies gilt nicht für Lamivudin + Emtricitabin sowie für Zidovudin + Stavudin. Eine additive Toxizität (periphere Neuropathien, Hyperlaktatämie) ist bei Kombination von Didanosin + Stavudin gegeben (82,83,84). Die Kombination von Tenofovir + Didanosin birgt ein hohes Risiko virologischen Therapieversagens (85,86), und zur Kombination von Tenofovir mit Abacavir liegen keine Daten aus prospektiven Studien vor.

2.4 Nichtnukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)

Efavirenz (AII), Nevirapin (AII)

Gemessen an der Rate der Suppression unter die Nachweisgrenze bzw. an der Zeit bis zum virologischen Versagen hat Efavirenz in verschiedenen randomisierten Studien eine bessere Wirksamkeit als verschiedene PI und in Studien mit verschiedenen Kombinationen von NRTI eine sehr gute Langzeitwirksamkeit gezeigt. Für Nevirapin gibt es weniger Daten aus randomisierten prospektiven Langzeitstudien zur Initialtherapie. In zwei prospektiven randomisierten Studien hat es sich im direkten Vergleich als ähnlich wirksam wie Efavirenz gezeigt (81,87). Nebenwirkungen beider Substanzen umfassen kutane Arzneimittelreaktionen und Hepatotoxizität. Die Raten kutaner Nebenwirkungen sind bei beiden Substanzen etwa gleich, bei Nevirapin wurde eine etwas höhere Lebertoxizität beobachtet, für die nach einer Metaanalyse von prospektiven Studien und Kohorten eine vorbestehende Lebererkrankung und höhere CD4-Zellzahlen Risikofaktoren darstellen (Tabelle 3). Unter Efavirenz wurden Fettstoffwechselstörungen und, vor allem in den ersten Wochen, zentralnervöse Nebenwirkungen beobachtet. In der Schwangerschaft ist Efavirenz wegen Teratogenität im Tierversuch kontraindiziert, und eine Schwangerschaft sollte zuverlässig verhindert werden (hormonelle Kontrazeption [wegen Interaktionen u.U. unzuverlässig unter Efavirenz] in Verbindung mit einer Barrieremethode).

2.5 Proteaseinhibitoren (PI)

2.5.1 Empfohlene Proteaseinhibitoren

Lopinavir/r (AII)

Fosamprenavir/r (AII)

Atazanavir/r (AII)

Saquinavir/r (AII)

Für die Primärtherapie sind prinzipiell folgende PI zugelassen: Atazanavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir und Saquinavir. Außer Nelfinavir sollten alle PIs mit Ritonavir geboostert werden. Eine große randomisierte Studie fand zwischen Lopinavir und Fosamprenavir weder hinsichtlich Wirksamkeit noch Verträglichkeit einen Unterschied (88). Atazanavir/r war im direkten Vergleich bezüglich der antiviralen Wirkung gleichwertig mit Lopinavir (89); es zeigte geringere Lipidanstiege und weniger gastrointestinale Nebenwirkungen, jedoch eine vermehrte Ikterus-Inzidenz. Zwei direkte Vergleiche zwischen Saquinavir/r und Lopinavir/r zeigte nur geringe Unterschiede zwischen diesen beiden Substanzen zuungunsten von Saquinavir (90,91).

2.5.2 Alternative Proteaseinhibitoren

Indinavir/r (CII)

Nelfinavir (CII)

Nelfinavir hat sich in randomisierten Studien gegenüber geboosterten PI wie Lopinavir und Fosamprenavir als virologisch unterlegen erwiesen und kommt in der Primärtherapie nur noch in Ausnahmefällen in Betracht (92). Wegen häufigerer spezifischer Nebenwirkungen (Nephrolithiasis, Hautprobleme) wird Indinavir nur noch selten eingesetzt (93,94).

2.5.3 Nicht empfohlene Proteaseinhibitoren

Ritonavir in therapeutischer Dosierung (DII)

Saquinavir, ungeboostert (DII)

Tipranavir/r (DIII, spezielle Indikation)

Darunavir/r (DIII, spezielle Indikation)

Ritonavir (plus zwei NRTI) ist in therapeutischer Dosierung virologisch effektiv, aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate und der Anzahl von Tabletten jedoch nicht empfehlenswert. Saquinavir ohne pharmakologische Boosterung wird wegen ungenügender Wirksamkeit ebenfalls nicht empfohlen. Tipranavir ist in der Primärtherapie Lopinavir unterlegen (95), während Darunavir in der Dosierung von 800mg plus 100mg Ritonavir einmal täglich Lopinavir zumindest gleichwertig ist (96). Ihr Einsatz bei ausgeprägten Primärresistenzen ist nicht untersucht, kann jedoch in Einzelfällen sinnvoll sein, wobei keine Zulassung für die Primärtherapie vorliegt.

2.6 Alternative Kombinationen

Zidovudin/Lamivudin/Abacavir (BII)

Falls der Einsatz von NNRTI und PI nicht möglich ist (z.B. aufgrund von Unverträglichkeiten, Komedikation oder Komorbidität) ist der Einsatz eines Regimes aus drei Nukleosidanaloga in Einzelfällen als Alternative möglich. Die Fixkombination von Zidovudin, Lamivudin und Abacavir wurde in mehreren Studien untersucht. Die virologische Wirksamkeit ist niedriger als die zweier NRTI mit einem PI (97). Die Kombination von Zidovudin, Lamivudin und Tenofovir ist bisher wenig untersucht

2.7 Zu vermeidende Komponenten bzw. Kombinationen

Monotherapie mit NRTI oder NNRTI (EII)

Zweifach NRTI-Kombinationen (EII)

Monotherapie mit einem geboosterten Proteaseinhibitor (DIII, spezielle Indikation)

Monotherapien mit einem NRTI oder einem NNRTI sind wegen kurzer Wirksamkeit und rascher Resistenzentwicklung zu vermeiden. Gleiches gilt die bereits unter 2.3.3 und 2.5.3 genannten Kombinationen. Eine Monotherapie mit einem geboosterten Proteaseinhibitor ist einer Kombination mit Nukleosidanaloga virologisch unterlegen, ist jedoch wegen einer geringen Rate an Resistenzentwicklung in Einzelfällen zumindest vorübergehend vertretbar.

Tabelle 3: Bevorzugte Kombinationen. ¹Einsatz nach negativem Screening auf HLAB5701, Einsatz mit Vorsicht bei Plasmavirämie >105 Kopien/mL und hohem kardiovaskulärem Risiko (Framingham-Score >20%). ²Kein Einsatz bei Schwangerschaft und bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch bzw. -risiko. ³Einsatz mit Vorsicht bei bestehender Lebererkrankung, Männern mit mehr als 400 CD4+ T-Zellen/ μ l bzw. bei Frauen mit mehr als 250 CD4+ T-Zellen/ μ l.

Kombinationspartner 1	Kombinationspartner 2
Nukleosid-/Nukleotidkombinationen Tenofovir/Emtricitabin All Abacavir /Lamivudin All ¹	+ NNRTI Efavirenz All ² Nevirapin All ³ PI Atazanavir/r All Fosamprenavir/r All Lopinavir/r All Saquinavir All

Tabelle 4: Alternative Kombinationen. ¹Spezielle Situationen: Unverträglichkeit eines anderen PI, Einsatz von NNRTI nicht möglich.

NRTI-Kombinationen	PI
Zidovudin/Lamivudin AI Didanosin/Lamivudin bzw. Emtricitabin BII	Nelfinavir CII Indinavir/r CII
Abacavir/Zidovudin/Lamivudin BII ¹	

Tabelle 5: Zu vermeidende Komponenten/Kombinationen

Kombinationspartner 1	Kombinationspartner 2
1 NRTI 1 NNRTI	ohne EII
Enfuvirtide	jeder DII
Alle aus 2.3.3 und 2.5.3	jeder - je nach Kombination

3. Verlaufskontrollen und Management der Therapie

Die wichtigsten Laborparameter für die Verlaufsbeurteilung einer HIV-Infektion sind CD4+ T-Lymphozytenzahl und HIV-RNA. Sie sollten bei Diagnosestellung und anschließend in ca. zwei- bis dreimonatigen Abständen (im Fall der HIV-RNA mit dem jeweils sensitivsten verfügbaren Test) bestimmt werden. Therapieeinleitung und -

umstellung erfordern kurzfristigere Kontrollen (ggfs. alle vier Wochen). Sobald die HIV-RNA durch die Therapie unter die Nachweisgrenze sinkt (<20-50 HIV-RNA Kopien/ml), sollte sie ca. alle 2-4 Monate kontrolliert werden. Eine klinisch signifikante Prognoseveränderung ist ab einer Reduktion von 0.5-0.7 log₁₀ (entsprechend Veränderungen um den Faktor drei bis sechs) anzunehmen. Ein „Blip“ ist eine nur intermittierend nachweisbare geringe Plasmavirämie (50-200 Kopien/ml). Dieses Phänomen ist in der Regel nicht mit Therapieversagen und Resistenzentwicklung vergesellschaftet. Es sollten jedoch kurzfristige Kontrollen erfolgen (98), denn eine wiederholt messbare Plasmavirämie ist mit einem deutlichen Resistenzrisiko assoziiert (99,100). Veränderungen der CD4-Werte ab einem Abfall von >30% für Absolutwerte oder um >3% für Relativwerte sind als signifikant anzusehen. Bei guter Virussuppression ist der positive Effekt einer Therapieumstellung auf die CD4+ T-Zellzahl allerdings fraglich.

3.1 Therapieerfolg und -versagen

Als Therapieerfolg gilt das Absinken der Plasmavirämie unter die Nachweisgrenze von 20-50 HIV-RNA-Kopien pro ml. Die Virämie sinkt biphasisch: Einem schnellen initialen Abfall in den ersten Wochen folgt eine Phase, in der die Plasmavirämie nur allmählich abnimmt. Ein Wert unterhalb der Nachweisgrenze sollte nach etwa drei bis vier Monaten, bei initial sehr hoher Plasmavirämie spätestens nach sechs Monaten erreicht werden. Ein Abfall der HIV-RNA um weniger als 2 log₁₀ nach vier Wochen oder eine nachweisbare HIV-RNA nach sechs Monaten sollten Anlass sein, die antiretrovirale Therapie zu überprüfen. Letzteres ist fast immer als Therapieversagen zu werten. Eine relevante Abnahme der Wirksamkeit liegt wahrscheinlich vor, wenn die HIV-RNA über den Nadir des Abfalls ansteigt; von einem Versagen der Therapie ist auszugehen, wenn sie wieder auf einen Wert noch 1 log₁₀ unterhalb des Ausgangswertes ansteigt.

Bei bestätigtem Wiederanstieg der Plasmavirämie bis zu ca. 1.000 HIV-RNA-Kopien/ml sollte die Komposition der Therapie dringend überdacht werden und gegebenenfalls eine Intensivierung oder Umstellung erfolgen. Hierzu sind eine Resistenztestung und/oder eine Plasmaspiegelkontrolle des NNRTI bzw. PI sinnvoll (s.u.).

Weitere, jedoch weniger verlässliche Hinweise auf eine ungenügende Wirksamkeit sind ein signifikanter Abfall der CD4+ T-Lymphozyten (s.o.) und eine klinische Progression. Insbesondere bei älteren Patienten oder bei schwer geschädigtem Immunsystem ist der immunologische Erfolg trotz guter Virussuppression oft unbefriedigend. In diesen Fällen verbleibt ein Risiko für opportunistische Erkrankungen, und potenziell knochenmarkstoxische antiretrovirale Substanzen sollten vermieden werden. Opportunistische Erkrankungen finden sich aber auch als Exazerbation subklinischer Infektionen unter antiretroviraler Therapie (sog. Immunrekonstitutionssyndrom).

Mögliche Gründe eines ungenügenden Therapieerfolgs sind u.a. Koinfektionen (z.B. Syphilis), verminderte Absorption oder beschleunigte Metabolisierung antiretroviraler Substanzen, Medikamenteninteraktionen, bestehende oder neue virale Resistenzen, eine unzureichende Dosierung und/oder eine mangelhafte Therapietreue.

3.2 Resistenztestung

Das Problem der Resistenzentwicklung wurde schon früh beobachtet (101); ihre negativen Auswirkungen auf den klinischen Verlauf sind belegt (102,103). Randomisierte, prospektive Studien zeigen meist ein deutlich besseres Therapieansprechen, wenn der Resistenzstatus berücksichtigt wurde (104,105,106,107,108,109,110). Die Resistenztestung ist mittlerweile Bestandteil internationaler Richtlinien zur antiretroviralen Therapie (siehe auch Tabelle 6) (111,112,113) und sollte unter laufender Therapie erfolgen, da es in Therapiepausen zu einer irreführenden scheinbaren Reversion zum Wildtyp kommen kann. Da auch das Wissen um Primärresistenzen, die derzeit eine Prävalenz von ca. 10% aufweisen (114), das Therapieansprechen verbessert, ist (s.o.) eine generelle Resistenztestung vor Einleitung der ersten Therapie sinnvoll (AII) (115,116,117,118), insbesondere bei kurz zurückliegender Ansteckung.

Phänotypische Tests messen die Empfindlichkeit des Virus direkt, während genotypische Tests resistenzassoziierte Mutationen nachweisen. Genotypische Resistenzbefunde sind häufig ausreichend und sollten mit Hilfe aktueller Interpretationsalgorithmen (z.B. www.hiv-grade.de) (externer Link) sowie unter Berücksichtigung der Vortherapie interpretiert werden. Die phänotypische Testung empfiehlt sich beim Einsatz komplexer Salvage-Regime und neuer Substanzen. Für die Indikationsstellung zur Therapie mit einem CCR5-Inhibitor (zugelassen: Maraviroc) ist eine Analyse des Korezeptor-Tropismus notwendig.

Für Durchführung und Befundinterpretation sollte mit einer Schwerpunktinstitution Kontakt aufgenommen werden.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Leitlinien zur Resistenztestung. ¹Siehe auch: www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/SERO/KONVERT.HTM (externer Link). ²Häufig zusätzliche phänotypische Testung notwendig. ³wenn 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.

	Empfehlung	Graduierung der Empfehlung	Kommentare
Bisher unbehandelte Patienten			
Primäre/ kürzliche Infektion	Resistenztestung empfohlen, wenn eine antiretrovirale Therapie begonnen wird	A II	Archivierung einer Plasmaprobe empfohlen, auch wenn keine antiretrovirale Therapie eingeleitet wird; Meldung an das Serokonverterregister des RKI ¹
Chronische Infektion, vor Beginn einer Therapie	Resistenztestung empfohlen	All	Archivierung einer Plasmaprobe, die möglichst nahe am Infektionszeitpunkt liegen sollte
Behandelte Patienten			
Nach erstem Therapieversagen	Resistenztestung generell empfohlen vor Therapiewechsel ³	A II	Abklärung der weiteren Ursachen des Therapieversagens unerlässlich
Mit umfangreichere antiretrovirale Vorbehandlung	Resistenztestung ^{2,3} generell empfohlen vor Therapiewechsel	A II	Abklärung der weiteren Ursachen des Therapieversagens unerlässlich
In oder nach einer Therapiepause	Resistenztestung derzeit nur im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen zu empfehlen	D III	Feststellung einer Reversion zum Wildtyp

3.3 Medikamentenspiegelbestimmung („Therapeutic Drug Monitoring“, TDM)

Mehrere Studien haben eine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration und antiviraler Wirksamkeit von PI nachgewiesen (119, 120). Obwohl der Nutzen des TDM noch nicht vollständig beurteilt werden kann, ist die Bestimmung der Plasmaspiegel in bestimmten klinischen Situationen (z.B. bei unbefriedigendem Therapieerfolg) hilfreich (121, 12, 123). Jede Entscheidung über eine Dosismodifikation muss die hohe Variabilität der intraindividuellen Plasmaspiegel zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgrund von Nahrungseffekten, Medikamenteninteraktionen, Schwangerschaft, Krankheitsstadium und Adhärenz berücksichtigen.

Die Indikationsstellung für ein TDM ergibt sich aus den klinisch-pharmakologischen Eigenschaften der Substanzklassen: NRTI wirken nur nach intrazellulärer Phosphorylierung, und es besteht keine klare Beziehung zwischen Wirkung und Höhe der Plasmaspiegel. Eine Medikamentenspiegelbestimmung in Plasma oder Serum ist bei diesen Substanzen daher nicht sinnvoll. PI und PI/r zeichnen sich durch eine erhebliche inter- und intraindividuelle Variabilität der Absorption 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. Aufgrund der vom gastrischen pH abhängigen Resorption speziell von Atazanavir kann ein TDM erforderlich werden. NNRTI werden gastrointestinal besser und gleichmäßiger als die PI resorbiert. Interaktionen bei der Metabolisierung spielen aber ebenfalls eine erhebliche Rolle.

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

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

Für die Beurteilung der Wirksamkeit ist der Talspiegel der wichtigste Parameter, während für die Einschätzung des Toxizitätspotentials der Gesamtverlauf der Medikamentenspiegel betrachtet werden muss.

3.4 Therapiewechsel

Änderungen der Therapie können durch Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzprobleme, eingetretene oder geplante Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentielle Interaktionen notwendig werden. Ein Alternativregime bei Therapieversagen sollte mindestens zwei neue aktive Substanzen enthalten, bevorzugt aus neuen Substanzklassen (124). Die Auswahl sollte sich nach einer möglichst aktuellen Resistenztestung richten, wobei vorangegangene Resistenztestungen und antiretrovirale Therapien mitberücksichtigt werden sollten. Entscheidungen über Zweit- und spätere Kombinationstherapien erfordern Spezialkenntnisse und sollten nur von besonders erfahrenen und geschulten Ärzten getroffen werden. Häufige Gründe für die Umstellung einer effektiven antiretroviralen Therapie sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen, potentielle Medikamenteninteraktionen und der Wunsch des Patienten nach einer Therapievereinfachung.

3.5 Absetzen einer antiretroviralen Therapie

Bei notwendigen Therapieunterbrechungen sind alle Substanzen gleichzeitig abzusetzen, sofern die Kombination keine NNRTI beinhaltet (BIII). Beim Absetzen einer NNRTI-haltigen Kombination sind die langen Halbwertszeiten der NNRTI (Efavirenz und Nevirapin bleiben bis zu zwei Wochen nach Absetzen nachweisbar), die durch sie ausgelöste Enzyminduktion und ein potentielles Resistenzrisiko zu berücksichtigen. Mit diesem Problem kann in folgender Weise umgegangen werden:

1. Bei planbaren Therapieunterbrechungen kann der NNRTI gegen einen PI ausgetauscht und nach ca. 2 Wochen die gesamte Therapie abgesetzt werden.
2. Nach Absetzen des NNRTI sollten die übrigen Medikamente noch 14 Tage weiter gegeben werden (BII/III) (125,126).

3.6 Management des Therapieversagens

Beginnendes Therapieversagen:

Ziel: Viruslast unter die Nachweisgrenze senken.

Niedriggradige Virusreplikation, keine oder beginnende Resistenzentwicklung (gegen eine Substanz):

Optionen:

1. Überprüfung von Adhärenz und evtl. Wechselwirkungen/TDM
2. Intensivierung durch Zugabe einer neuen Substanz und/oder Ritonavir-Boosterung eines ungeboosterten PI.

Therapiewechsel bei virologischem, immunologischem oder klinischem Therapieversagen:

Ziel: Viruslast unter die Nachweisgrenze senken.

Bei Adhärenzproblemen, nach denen regelmäßig gefragt werden sollte, kann eine Vereinfachung der Therapie erwogen werden oder die Umstellung auf einen geboosterten PI sinnvoll sein, um dem Risiko der Resistenzentwicklung durch mangelnde Adhärenz bei NNRTI vorzubeugen (127). Sinnvolle Folgetherapien nach eingetretenem Therapieversagen sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Schema zur Folgetherapie bei HIV-Patienten mit gesichertem Therapieversagen.

Initialtherapie		1. Folgetherapie		Weitere Folgetherapien
NNRTI + 2 NRTI	Diagnose des Therapieversagens (Viruslast, CD4, Resistenztest) und Klärung der Ursachen des Therapieversagens (Adhärenz, Resistenz, Wechselwirkungen, TDM)	Bei NNRTI-Resistenz: PI/r+ 2 NRTI	Diagnose des Therapieversagens (Viruslast, CD4, Resistenztest) und Klärung der Ursachen des Therapieversagens (Adhärenz, Wechselwirkungen, TDM, Resistenz)	PI der 2. Generation, NRTI, Raltegravir, Fusionsinhibitor, Maraviroc, NNRTI der 2. Generation (Etravirine) → mind. 2 gemäß Resistenztestung voll wirksame Substanzen; Hypersensibilitäten berücksichtigen
PI/r+ 2 NRTI		Bei PI-Resistenz: NNRTI+ 2 NRTI oder Altern. PI/r + 2 NRTI Bei NRTI-Resistenz: PI/r + altern. NRTI (mindestens drei sensitiv vorhergesagte Substanzen !)		

Besteht trotz der Vielzahl verfügbarer Substanzen keine Möglichkeit, auf ein vollständig suppressives Regime zu wechseln, so ist die Fortführung einer laufenden, virologisch inkompletten, 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.

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 Vorsicht für Therapiepausen im akuten retroviralen Syndrom, die zu einer raschen immunologischen Verschlechterung oder zu neurologischen Komplikationen führen können. Pausen bei Patienten mit Therapiebeginn während der akuten HIV-Infektion ergaben zwar Hinweise auf eine verbesserte Immunkontrolle; ihre Dauer ist jedoch unklar (128). 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 (DI/II). Zumindest die Ergebnisse der SMART-Studie (s.o.) (129) zeigen, dass Therapiepausen Langzeittoxizitäten nicht vermindern. Eine andere Studie mit höheren CD4-Grenzwerten für den Wiederbeginn einer HAART nach strukturierter Therapiepause bei deutlich kleinerer Probandenzahl konnte jedoch keine vergleichbar erhöhte Rate an klinischen Ereignissen beobachten (130).

Unterbrechungen der Therapie können vor allem bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen, unzureichender Adhärenz und bei dringendem Patientenwunsch notwendig werden. Während der Therapiepausen sollten Viruslast und Immunstatus engmaschig kontrolliert werden. Bei Therapieversagen durch Adhärenzprobleme kann eine ärztlich gesteuerte Therapiepause mit begleitender Intervention zur Verbesserung der Therapiemotivation notwendig werden.

Ein besonderes Problem tritt auf, wenn eine Therapie nach heutiger Einschätzung möglicherweise zu früh begonnen wurde. Die überwiegende Mehrzahl dieser Patienten hat eine gute Virussuppression und Normalisierung der Parameter des Immunsystems erreicht, ist aber wegen der potenziellen Langzeittoxizität der Therapie besorgt. Eine Entscheidung für die Fortführung oder Unterbrechung der Therapie bei dieser Gruppe kann nur individuell und ohne klare Evidenz für eine der beiden Optionen getroffen werden.

4. Medikamenteninteraktionen

Meistens werden nur die Interaktionen zwischen zwei Substanzen untersucht. Häufig müssen Patienten jedoch mehr als zwei potenziell interagierende Substanzen einnehmen. Angesichts der Vielzahl an Interaktionsmöglichkeiten von antiretroviralen Substanzen, Begleitmedikation, Nahrungsmitteln, sog. alternativen Therapien, legalen und illegalen Drogen sowie der hohen interindividuellen Variabilität, ist eine Vorhersage der Interaktionen schwierig. Bei Mitbehandlung durch weitere Ärzte ist ein Austausch über die jeweils verordneten Pharmaka sicherzustellen, um das Risiko von Interaktionen vor Beginn einer jeweiligen Therapie abschätzen, ggfs. durch TDM (s.o.) quantifizieren und durch Dosisanpassung oder Umsetzen begrenzen zu können. Im Zusammenhang mit der Gabe von NNRTI oder PI, insbesondere in Verbindung mit Ritonavir, erfordert die Verordnung von ART und Begleitmedikation eine genaue Kenntnis von Art und Ausmaß zu erwartender Interaktionen jedes Medikaments (131,132,133,134,135,136,137)

Die klinische Relevanz von Interaktionen ist vielfältig:

- Reduktion oder Verstärkung der Wirksamkeit der HAART
- Reduktion oder Verstärkung der Wirksamkeit (und der Nebenwirkungen) der Begleitmedikation, insbesondere von Antikonvulsiva, Antidepressiva, vasoaktiven Substanzen, Antihistaminika, Antiarrhythmika, Antiinfektiva und Antikonzeptiva.

Internetbasierte Interaktionsdatenbanken (z.B. www.hiv-druginteractions.com) bieten Hilfestellungen bei der Abschätzung des Interaktionspotentials von Kombinationen und der Begleitmedikation. Auch die ausführlichen Interaktionstabellen in den US-amerikanischen Therapieleitlinien (z. B. unter aidsinfo.nih.gov/guidelines) ([externe Links](#)) sowie die Dosierungs- und Interaktionsangaben in den Fachinformationen der Herstellerfirmen geben wertvolle 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 geeignete Experten zu überprüfen (z.B. Interaktions-Hotline des ifi: Tel. 0160-90244100, E-Mail 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 (www.daignet.de) ([externer Link](#)).

Zu den aufgrund von ungünstigen Interaktionen zu vermeidenden Kombinationen zählen:

NRTIs + PIs:

- TDF mit ungeboostertem ATV: Risiko Wirkungsverlust der ART ↑, daher TDF 300 mg + ATV/r 300/100 mg QD

NNRTIs + PIs:

- EFV/NVP mit ungeboostertem ATV: Risiko Wirkungsverlust der ART ↑, daher EFV 600 mg + ATV/r 400/100 mg QD
- EFV/NVP + LPV/r: LPV-Spiegel ↓
Dosisanpassung: LPV/r 533/133 BID, bei Tabletten keine Dosisempfehlung vorliegend

Doppel-PI:

- TPV + PI (FPV, LPV, SQV, ATV): Risiko Wirkungsverlust der ART ↑
- LPV/r + FPV: starke Spiegelschwankungen

- IDV + ATV: Bilirubinsanstieg

Tabelle 8: Übersicht Medikamenteninteraktionen.

¹Alternativen: Da es nicht genügend Interaktionsstudien gibt, beruhen diese Alternativen größtenteils nicht auf Studien, sondern theoretischen Überlegungen. (Abbauwege, *in vitro* Untersuchungen, anderen Guidelines und Erfahrungen auf diesem Gebiet). Darüber hinaus könnten weitere Effekte wie z.B. bisher unbekannte genetische Polymorphismen zu Interaktionen führen. **Vermeiden:** Die Substanzen sollten nicht miteinander kombiniert werden und sind gemäß der Fachinformation größtenteils kontraindiziert. Kann die Kombination absolut nicht vermieden werden, sollten Arzneimittelspiegel und Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden. ¹Gut wirksam bei depressiven EPIoden und neuropathischen Schmerzen. ²Kaum Aktivität bei neuropathischen Schmerzen. ³Erste Wahl für die Epilepsiebehandlung bei HIV. Gabapentin und Pregabalin erste Wahl bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen. ⁴Obsolet in der Akutbehandlung und Prophylaxe der Migräne, nur noch in der Hand des Kopfschmerzspezialisten.

Gruppe	Interaktionen	Auswirkung/Kommentar ¹
Antiarrhythmika	Antiarrhythmika + PI	Vermeiden: Amiodaron, Bepridil, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin. NW (Antiarrhythmika ↑): Kardiale Arrhythmien. Dosisreduktion der Antiarrhythmika.
Antibiotika	Rifampicin + PI	Vermeiden, Risiko Wirkungsverlust PI ↑. NW (Rifampicin ↑): Z. B. starkes Erbrechen, Übelkeit, erhöhte Transaminasen. Alternative: Rifabutin (siehe Dosierung).
	Aminoglykoside, Amphotericin B + TDF	Vermeiden, NW: Anstieg Kreatinin-Werte.
	Amphotericin B, Cotrimoxazol, Dapson, Pyrimethamin + AZT	Vermeiden, NW: Knochenmarksuppression.
	Linezolid, Isoniazid + d4T, ddl	Vermeiden, NW: Neuropathie.
	Cotrimoxazol, Pentamidin + d4T, ddl	Vermeiden, NW: Pankreatitis.
Antidepressiva	Trizyklische Antidepressiva + PI	NW (trizykl. Antidepressiva): Anticholinerge und kardiotoxische Wirkungen.
	SSRIs: Fluoxetin + PI	NW (SSRIs ↑): Krampfanfälle, kardiale Vorfälle, Serotonin-Syndrom. Alternative: Citalopram, Duloxetin (ggf. Interaktionen über CYP 2D6 und 1A2) ¹ , Venlafaxin ² .
Antidiabetika	Pioglitazon + PI, NNRTI	Vermeiden, Risiko Wirkungsverlust ART .↑ Theoretische Alternative: Rosiglitazon (Vorsicht, Verdacht auf Kardiotoxizität).
Antikonvulsiva	Carbamazepin, Phenytoin, Primidon + PI, NNRTI	Vermeiden, Risiko Wirkungsverlust ART .↑ Alternative: Gabapentin, Levetiracetam.
	Phenobarbital + PI, NNRTI	Vermeiden, Risiko Wirkungsverlust ART .↑
	Valproat, Lamotrigin + LPV/r	Valproat, Lamotrigin Wirkung .↓
	Clonazepam + PI, EFV	NW (Benzodiazepine ↑): Schläfrigkeit, Desorientierung, Benommenheit. Dosisanpassung.
		Alternativen: Gabapentin, Pregabalin, Levetiracetam ³
Antihistaminika	Terfenadin, Astemizol, Loratadin ab 20 mg + PI, EFV	Vermeiden: Astemizol, Terfenadin. NW: Kardiovaskuläre NW (Torsade de pointes). Alternative: Cetirizin.
Antihypertensiva	Calcium-Kanal-Blocker, Betablocker (z. B. Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol) + PI, NNRTI	Verstärkte (PI) bzw. verminderte (NNRTI) Wirkung der Antihypertensiva. Dosisanpassung.
	Medikamente bei pulmonal-arterieller Hypertension:	Vermeiden: Bosentan. Risiko Wirkungsverlust der ART .↑

	Bosentan + PI, NNRTI Sildenafil + PI, NNRTI	Alternative: Sildenafil. PI: NW (Sildenafil ↑): Verstärkter RR-Abfall. Dosisanpassung.
Antikoagulantien	Clopidogrel + NNRTI	Clopidogrel-Wirkung ↑. Verstärkter antikoagulativer Effekt. Dosisanpassung.
	Marcumar® + PI, NNRTI	Schwankung der Quickwerte, INR. (Marcumar® ↑↓.). Dosisanpassung.
Antimykotika	Ketoconazol, Itraconazol + PI	NW: Erhöhte Transaminasen. Dosis der Azole: ≤ 200 mg. Alternative: Fluconazol. (Ausnahme TPV/r: Fluconazol Dosen < 200 mg)
Cholesterinsenker	Atorvastatin in hohen Dosierungen, Simvastatin, Lovastatin + PI	Vermeiden: Lovastatin Simvastatin. NW: Risiko Myopathie, Rhabdomyolyse ↑ Alternative: Pravastatin, Fluvastatin (Ausnahme DRV/r: Pravastatin ↑, niedrigste Pravastatin Dosis).
Substitution	Methadon + NNRTI	Methadon Wirkung ↓ Entzugserscheinungen nach 2 Wochen, Dosisanpassung von Methadon in 10 mg Schritten. theoretisch: Buprenorphin ↑
	Buprenorphin + ATV/r	
Hormone/Steroide	Orale Kontrazeptiva + ATV/r, NLF, EFV, IDV	Vermeiden , NW: Erbrechen, Übelkeit (Gestagen, Östrogen ↑).
	Orale Kontrazeptiva + LPV/r, TPV/r, NVP	Vermeiden , Kontrazeption nicht gegeben. (Gestagen, Östrogen ↓), z. B. Abbruchblutungen nach 1 Woche.
Hypnotika	Benzodiazepine + PI, EFV	Vermeiden: Midazolam, Triazolam. NW (Benzodiazepine ↑): Benommenheit, Desorientierung. Alternative: Oxazepam, Lorazepam.
Immunsuppressiva	Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus + PI, NNRTI	Verstärkte (PI) bzw. verminderte (NNRTI) Wirkung der Immunsuppressiva, Dosisanpassung.
Life-Style Drugs	Phosphodiesterase-Hemmer (PDE-H) (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) + Poppers / Nitrat + PI	Vermeiden: Poppers, lebensgefährlicher RR-Abfall. PI: NW (PDE-H ↑): RR-Abfall, gerötete Augen, Schwindel, Synkope, schmerzhafte Dauererektion. Niedrigste Dosis und größeres Dosisintervall PDE-H.
Migränemittel	Dihydroergotamine, Ergometrin, Ergotamin + PI, EFV4	Vermeiden , NW (Ergotamine ↑): Akute Ergotamin-Toxizität. Alternativen: Nach konventionellen Analgetika zur Akuttherapie der Migräneattacke: Triptane z.B. Naratriptan, Rizatriptan
Neuroleptika	Pimozid + PI	Vermeiden , NW (Pimozid ↑): Kardiovaskuläre NW (Torsade de pointes).
	Neuroleptika mit anticholinergischer Wirkung + PI	NW: Anticholinerge Wirkungen ↑
Pflanzenextrakte	Johanniskraut, Knoblauch, Ginseng + PI, NNRTI	Vermeiden: Johanniskraut-, Ginseng-, Knoblauchpräparate. Risiko: Wirkungsverlust ART ↑
Säureblocker	PPI (Omeprazol) + ATV	Vermeiden , Risiko Wirkungsverlust ATV ↑.
	H2-Blocker + ATV	Vermeiden , Gleichzeitige Gabe, größtmöglichen Abstand wählen.
	Antazida + ATV, TPV, FPV	Vermeiden , Gleichzeitige Gabe, Abstand von mehr als 2 h wählen.
Zytostatika	Cyclophosphamid + NNRTI	Cyclophosphamid Wirkung ↑.

	Doxurubicin + AZT	Vermeiden , NW: Knochenmarksuppression.
	Vincristin + d4T, ddl	Vermeiden , NW: Neuropathie.

GB: Sollte nicht berücksichtigt werden.

Pharmakodynamische Interaktionen: Additive Toxizitäten

Knochenmarksuppression	Periphere Neuropathie	Pankreatitis	Nephrotoxizität	Hepatotoxizität
Amphotericin B	Didanosin	Cotrimoxazol	Acyclovir (IV, hohe Dosis)	Azithromycin
Cidofovir	Isoniazid	Didanosin	Adefovir	Clarithromycin
Cotrimoxazol	Linezolid	Lamivudin (bei Kindern)	Aminoglykosid	Delavirdin
Zytotoxische Chemotherapie	Stavudin	Pentamidin	Amphotericin B	Efavirenz
Dapson	Zalcitabin	Ritonavir	Cidofovir	Fluconazol
Flucytosin		Stavudin	Foscarnet	Isoniazid
Ganciclovir		Zalcitabin	Indinavir	Itroconazol
Hydroxyurea			Pentamidin	Ketoconazol
Interferon- α			Tenofovir	Nevirapin
Linezolid				NRTI
Peginterferon- α				PI (vor allem Tipranavir)
Primaquin				Rifabutin
Pyrimethamin				Rifampin
Ribavirin				Voriconazol
Rifabutin				
Sulfadiazin				
Trimetrexat				
Valganciclovir				
Zidovudin				

Quelle: DHHS-guidelines, 2006

Internet-Adressen mit Informationen zu ART-Medikamenteninteraktionen (externe Links)

www.hivatis.org
www.foodmedinteractions.com
www.hiv.net
www.hopkins-aids.edu
www.iapac.org
www.hiv-druginteractions.org
www.medscape.com
www.medicine.iupui.edu/flockhart
www.mhc.com/Cytochromes/
www.fachinfo.de
www.projinf.org/fs/drugin.html

Literatur

1. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al.: Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Annals of Internal Medicine* 1997; 126:946-54.
2. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al.: Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998; 351:543-9.
3. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al.: A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997; 337:725-33.
4. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al.: Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
5. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119-29.
6. The SMART Study Group: CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355: 2283-96
7. Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, Gey D, Hatzakis A, Henry K, Hidalgo J, Loutau L, Neaton JD, Tambussi G, Abrams DI: Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007; 21: 1957-1963
8. Emery S., et al. Major clinical outcomes in patients not treated with antiretroviral therapy (ART) at baseline in SMART; a rationale for a trial to examine early treatment of HIV disease. Poster exhibition: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention: Abstract no. WEPEB018
9. Danel C, Moh R, Minga A, et al.: CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 2006; 367: 1981-9
10. Phillips AN, Gazzard BG, Clumeck N, Losso MH, Lundgren JD: When should antiretroviral therapy for HIV be started? *BMJ* 2007; 334: 76-78
11. Tebas P, Henry K, Matinling R, et al.: Antiretroviral treatment interruption, immune activation and cardiovascular risk. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago 2007, Abstr. H-378
12. Torriani F, Komarow L, Cotter B, et al.: Control of HIV viral replication is associated with rapid improvement in endothelial function sustained over 24 weeks: A5152s, a substudy of A5142. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention: Abstract WEAB302
13. Lichtenstein K, Armon C, Moorman A, et al.: Initiation of antiretroviral therapy at higher CD4+ T cell counts reduces incidence of nucleoside analogue toxicities acutely and risk for later development with continued use of these agents in the HIV outpatient (HOPS) cohort. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention: Abstract MOPEB016
14. The UK Collaborative HIV Cohort Study Steering Committee: Rate of AIDS disease or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naïve individuals with high CD4 cell count. *AIDS* 2007; 21: 1717-1721
15. Liu Z, Cumberland WG, Hultin LE, Prince HE, Detels R, Giorgi JV: Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1997;14(2):158-62
16. Mocroft A, Boffill M, Lipman M, et al. CD8+,CD38+ lymphocyte percent: a useful immunological marker for monitoring HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1997;14(2):158-62
17. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al.: Cancer Risk in the Swiss HIV Cohort Study: Associations With Immunodeficiency, Smoking, and Highly Active Antiretroviral Therapy *J Natl Cancer Inst* 2005;97:425 – 32
18. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM: Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59-67
19. Kim AY, Schulze zur Wiesch J, Kuntzen T, et al.: Impaired Hepatitis C Virus-Specific T Cell Responses and Recurrent Hepatitis C Virus in HIV Coinfection. *PLoS Med* 3(12): e492. doi:10.1371/journal.pmed.0030492
20. French MA, Lenz N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with HAART. *HIV Med* 2000, 1:107-15
21. Behrens GM, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Immune reconstitution syndromes in HIV infection following effective antiretroviral therapy. *Immunobiology* 2000, 202:186-93
22. Cohen MS, Gay C, Kashuba ADM, Blower S, Paxton L: Narrative Review: Antiretroviral Therapy to Prevent Sexual Transmission of HIV-1. *Ann Intern Med* 2007; 146: 591-60
23. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *PNAS* 1993, 90:4171-4175
24. Vega, M. A., Guigdo, R., Smith, T. F. Autoimmune response in AIDS. *Nature* 345 (1990) 26
25. Morrow, W. J., Isenberg, D. A., Sobol, R. E., et al. AIDS virus infection and autoimmunity: a perspective of the clinical, immunological, and molecular origins of the autoallergic pathologies associated with HIV disease. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 58 (1991) 163-180
26. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2002 Dec;1(6):329-37
27. Lampe FC, Gatell JM, Staszewski S, Johnson MA, et al.: Changes over time in risk of initial virologic failure of combination antiretroviral therapy: a multicohort analysis, 1996 to 2002. *Arch Intern Med* 2006; 166:521-8
28. Bannister WP, Kirk O, Gatell JM, Knysz B, et al.: Regional changes over time in initial virologic response rates to combination antiretroviral therapy across Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 229-237
29. Holmberg SD, Palella FJ Jr, Lichtenstein KA, Havlir DV. The case for earlier treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2004, 39:1699-704
30. Lee K, Soltis B, Burns J. Investigating the psychosocial impact of anti-HIV combination therapies. *AIDS Care.* 2002 Dec;14(6):851-7
31. Sabin CA, Smith CJ, Gumley H, et al. Late presenters in the era of highly active antiretroviral therapy: uptake of and responses to antiretroviral therapy. *AIDS.* 2004 Nov 5;18(16):2145-51
32. Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, 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. *N Engl J Med.* 1996;335:1091-1098
33. Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al.: Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 1998; 12:p1619-24.
34. Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, 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; 12:F9-F14.
35. 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; 37:1112-8.
36. d'Arminio Monforte A, Testa L, Adorni F, et al. Clinical outcome and predictive factors of failure of highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-experienced patients in advanced stages of HIV-1 infection. *AIDS* 1998; 12:1631-7.
37. Chene G, Sterne JA, May M, et al. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003; 362:679-86
38. CASCADE Collaboration: Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. *Lancet* 2000; 355:1131-1137
39. Pezzotti P, Phillips AN, Dorucci M, et al.: Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. *BMJ* 1996; 313:583-586
40. Rosenberg PS, Goedert JJ, Biggar RJ: Effect of age at seroconversion on the natural AIDS incubation distribution. Multicenter Hemophilia Cohort Study and the International Registry of Seroconverters. *AIDS* 1994; 8:803-810
41. Napravnik S, Poole C, Thomas J, Eron J: Gender differences in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:11-19
42. Donnell CA, Bartley LM, Ghani AC, et al.: Gender differences in HIV-1 viral loads. *HIV Med* 2005; 6:170-178
43. Kinloch-De Loes S, Hirschel BJ, Hoen B, et al.: A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 333:408-13.
44. Lindbäck S, Vizzard J, Cooper DA, Gaines H: Long-term prognosis following Zidovudine monotherapy in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *JID* 1999; 179:1549-52.
45. Kaufmann D, Lichtenferd M, Altfeld M, Allen T, Johnston M, et al. Limited durability of immune control following treated acute HIV infection. 11th CROI, San Francisco 2004, Abstr. 24
46. Hoen B, Fournier I, Charreau I, Lacabaratz C, Burgard M, et al. Structured Treatment Interruptions in primary HIV infection: final results of the

- multicenter prospective PRIMSTOP pilot trial. 11th CROI, San Francisco 2004, Abstr. 395
47. 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; 18: 709-18
 48. Steingrover R, Schellens I, Verbon A, Brinkman K, Zwinderman A, Jurriaans S, et al. Temporary ART during Primary HIV-1 Infection Lowers the Viral Set-point: The Prospective, Randomized Primo-SHM Study. 15th Conf Retrovir Opportun Infect Abstract no.698b. 2008.
 49. Sella M, Orchi N, Zaniratti MS, et al. E: Effective Highly Active Antiretroviral Therapy in Patients With Primary HIV-1 Infection Prevents the evolution of the Avidity of HIV-1-Specific Antibodies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007
 50. Smith DM, Strain MC, Frost SDW, et al. Lack of neutralizing antibody response to HIV-1 predispose to superinfection. *Virology* 2006; 355:1-5
 51. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV-infection. *N Engl J Med* 2002;346(26):2039-46
 52. Gathe JC, Jr., Iye P, Wood R, 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;18(11):1529-37
 53. Yeni P, Cooper DA, Aboulker JP, 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;368(9532):287-98
 54. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, 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;341(25):1865-73
 55. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, et al. A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: ACTG 5142. In: XVI International AIDS Conference; 2006; Toronto; 2006. p. THLB0204
 56. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, et al. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *Jama* 2006;296(7):769-81
 57. Eron J, Jr., Yeni P, Gathe J, Jr., 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;368(9534):476-82.
 58. Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential threedrug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349(24):2304-15.
 59. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349(24):2293-303.
 60. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356(17):1723-35.
 61. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-Sparing Regimens for Initial Treatment of HIV-1 Infection. *New England Journal Of Medicine* 358, 2095-2106. 2008.
 62. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004;350(18):1850-61.
 63. Violin M, Cozzi-Lepri A, Velleca R, et al. Risk of failure in patients with 215 HIV-1 revertants starting their first thymidine analog-containing highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2004;18(2):227-35.
 64. Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. *Jama* 2004;292(2):180-9.
 65. Little SJ, Holte S, Routy JP, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002;347(6):385-94.
 66. Shet A, Berry L, Mohri H, et al. Tracking the prevalence of transmitted antiretroviral drug-resistant HIV-1: a decade of experience. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(4):439-46.
 67. Oette M, Kaiser R, Daumer M, et al. Primary HIV drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(5):573-81.
 68. Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Aids* 2006;20(16):2051-64.
 69. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, 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;43(5):535-40.
 70. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *Jama* 2004;292(2):191-201.
 71. Moyle GJ, Sabin CA, Carlledge J, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodatrophy. *Aids* 2006;20(16):2043-50.
 72. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, De WS, Law M, d'Arminio MA, Friis-Moller N, Kirk O, Pradier C, Weller I, Phillips AN, Lundgren JD. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008 Apr 26;371(9622):1417-26..
 73. 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;43(1):99-102.
 74. Mallal S, Nolan D, Witt 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;359(9308):727-32.
 75. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. PREDICT-1: a novel randomized prospective study to determine the clinical utility of HLA-B*5701 screening to reduce abacavir hypersensitivity in HIV-1 infected subjects (study CNA106030). In: IAS; 2007 22.-25.7.2007; Sydney; 2007. p. WESS01.
 76. Sax PE, et al. ACTG 5202: shorter time to virologic failure with ABC/3TC than TDF/FTC in treatment-naive subjects with HIV RNA >100,000; XVII International AIDS Conference. August 3-8, 2008. Mexico City. Abstract THAB0303.
 77. Pappa K, et al. Abacavir/lamivudine (ABC/3TC) shows robust virologic responses in ART-naive patients for baseline (BL) viral loads (VL) of $\leq 100,000$ c/mL and $>100,000$ c/mL by endpoint used in ACTG5202; XVII International AIDS Conference. August 3-8, 2008. Mexico City. Abstract THAB0304.
 78. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006;354(3):251-60
 79. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004;39(7):1038-46.
 80. Maggiolo F, Migliorino M, Maserati R, et al. Virological and immunological responses to a once-a-day antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine and efavirenz. *Antivir Ther* 2001;6(4):249-53.
 81. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, 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;363(9417):1253-63.
 82. Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect* 2002;78(1):58-9.
 83. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *Aids* 2003;17(14):2045-52.
 84. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2001;33(11):1931-7.
 85. Maitland D, Moyle G, Hand J, et al. Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz: 12-week results from a randomized trial. *Aids* 2005;19(11):1183-8.
 86. Leon A, Mallolas J, Martinez E, et al. High rate of virological failure in maintenance antiretroviral therapy with didanosine and tenofovir. *Aids* 2005;19(15):1695-7.
 87. Nunez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, et al. SENC (Spanish efavirenz vs. nevirapine comparison) trial: a randomized, open-label study in HIV-1 infected naive individuals. *HIV Clin Trials* 2002;3(3):186-94.
 88. Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, 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;368: 476-482.
 89. J-M Molina, J Andrade-Villanueva, J Echevarria, and others. Efficacy and Safety of Once-daily Atazanavir/Ritonavir Compared to Twice-daily Lopinavir/Ritonavir. Each in Combination with Tenofovir and Emtricitabine in ARV-naive HIV-1-infected Subjects: The CASTLE Study, 48-week Results. CROI 2008. Boston, MA. February 3-6, 2008. Abstract 37.
 90. Dragsted UB, Gerstoft J, Youle M, et al. A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial. *Antivir Ther* 2005;10(6):735-43.
 91. S Walmsley, K Ruxrungtham, J Slim, and others. Saquinavir/r (SQV/r) BID versus lopinavir/r (LPV/r) BID, plus emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) QD as initial therapy in HIV-1 infected patients: the GEMINI Study. 11th European AIDS Conference. Madrid, Spain. October 24-27-002007. Abstract PS1/4.
 92. Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, et al. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naive HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(1):22-32.

93. Dragsted UB, Gerstoft J, Pedersen C, 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;188(5):635-42.
94. Arnaiz JA, Mallolas J, Podzamczak D, et al. Continued indinavir versus switching to indinavir/ritonavir in HIV-infected patients with suppressed viral load. *Aids* 2003;17(6):831-40.
95. D Cooper, R Zajdenverg, K Ruxrungtham, J Scherer, R L Chaves. Efficacy and safety of two doses of tipranavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir-based therapy in antiretroviral-naïve patients: results of BI 1182. 8th Int Congress on Drug Therapy in HIV Infection Glasgow, UK, 12-16 November 2006, number PL13.4
96. DeJesus E, Ortiz R, Khanlou H, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in ARV treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48: ARTEMIS (TMC114-C211). 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 17-20, 2007. Chicago. Abstract H-718b.
97. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *Jama* 2001;285(9):1155-63.
98. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, Monie D, Han Y, Parsons T, Cofrancesco J, Gallant JE, Quinn TC, Jackson B, Flexner C, Carson K, Ray S, Persaud D, Siliciano RF. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*. 2005;293:817-29
99. Gunthard HF, Wong JK, Ignacio CC, et al. Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance in blood and lymph nodes after a year of potent antiretroviral therapy. *J Virol* 1998, 72:2422-8
100. Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, 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, 39:1030-7
101. Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 1989;243:1731-1734.
102. D'Aquila RT, Johnson VA, Welles SL, et al. Zidovudine resistance and HIV-1 disease progression during antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 1995;122:401-408.
103. DeGruttola V, Dix L, A'Aquila R, et al. The relationship between baseline HIV drug resistance and response to antiretroviral therapy: re-analysis of retrospective and prospective studies using a standardized data analysis plan. *Antiviral Therapy* 2000; 5:43-50
104. Durant J, Clevenbergh F, Halfon F, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:2195-2199
105. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 2000;14:F83-93
106. Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS* 2002; 16:369-379
107. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS* 2002;16:209-218
108. Cohen CJ, Hunt S, Senson M, Farthing C, Conant M, Jacobson S, Nadler J, Verbiest W, Hertogs K, Ames M, Rinehart AR, Graham NM; VIR3000 Study Team. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:579-88
109. Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L, et al. Impact of treatment guided by phenotypic or genotypic resistance tests on the response to antiretroviral therapy: a randomized trial (NARVAL, ANRS 088). *Antiviral Therapy* 2000; 5 suppl 3:67-68.
110. Wegner SA, Wallace MR, Aronson NE, Tasker SA, Blazes DL, Tamminga C, et al. Long-term efficacy of routine access to antiretroviral-resistance testing in HIV type 1-infected patients: results of the clinical efficacy of resistance testing trial. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 723-30
111. The EuroGuidelines Group for HIV Resistance. 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;15:309-320.
112. Vandamme AM, SÅnnerborg A, Ait-Khaled M, et al. Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing *Antivir. Ther. (Lond.)*. 2004 Dec;9(6):829-48.
113. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, 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;37:113-28
114. Masquelier B, Baskaran K, Pillay D, Gifford R, Balestre E, Jorgensen LB, Pedersen C, van der HL, Prins M, Balotta C, Longo B, Kucherer C, Poggensee G, Ortiz M, de MC, Gill J, Fleury H, Porter K. Prevalence of transmitted HIV-1 drug resistance and the role of resistance algorithms: data from seroconverters in the CASCADE collaboration from 1987 to 2003. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Dec 15;40(5):505-11.
115. Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G, et al; SPREAD Programme. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J. Infect. Dis.* 2005;192:958-66. Epub 2005 Aug 15.
116. Duwe S, Brunn M, Altmann D, et al. Frequency of genotypic and phenotypic drug-resistant HIV-1 among therapy-naïve patients of the German Seroconverter Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:266-273.
117. Little SJ, Holte S, Routy J-P, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, Koup RA, Mellors JW, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Eng J Med* 2002; 347: 385-94
118. Cane P, Dean G, Fisher M, Pao D, Drake S, Pillay D, et al. Persistence of primary genotypic resistance following HIV-1 seroconversion for as long as 3 years post-infection. 11th CROI, San Francisco 2004, Abstr. 684
119. Acosta EP, Henry K, Baken L, Page LM, Fletcher CV. Indinavir concentrations and antiviral effect. *Pharmacotherapy* 1999;19:708-712
120. Alexander CS, Asselin JJ, Ting LS, Montaner JS, Hogg RS, Yip B, O'Shaughnessy MV, Harrigan PR. Antiretroviral concentrations in untimed plasma samples predict therapy outcome in a population with advanced disease. *J Infect Dis* 2003; 188:541-8
121. Aarnoutse RE, Schapiro JM, Boucher CA, Hekster YA, Burger DM. Therapeutic drug monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs? *Drugs* 2003; 63:741-53
122. Mallon PW, Ray J, Cooper DA. Effect of therapeutic drug monitoring on outcome in antiretroviral experienced HIV-infected individuals. *J Clin Virol* 2003; 26:223-7
123. A L Rendon, M Nunez, D Gonzalez-Requena, I Jimenez-Nacher, J Gonzalez-Lahoz, and V Soriano. The Benefit of Treatment Interventions Driven by Therapeutic Drug Monitoring. 11th CROI, San Francisco 2004, Abstr. 567
124. Sax PE. Updated DHHS treatment guidelines. *AIDS Clin Care*. 2006 Dec;18(12):105
125. Mackie NE, Fidler S, Tamm N, Clarke JR, Back D, Weber JN, Taylor GP. Clinical implications of stopping nevirapine-based antiretroviral therapy: relative pharmacokinetics and avoidance of drug resistance. *HIV Med.* 2004 May;5(3):180-4
126. Sungkanuparph S et al. HIV-1 genotypic results after interruption of NNRTI-based antiretroviral therapy and virological response after re-initiation of the same regimen. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, poster H-36, 2007
127. Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, Guzman D, Riley ED, Harrigan PR, Parkin N, Deeks SG. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS*. 2006 Jan 9;20(2):223-31
128. Streeck H, Jensen H, Alter G, et al.: Immunological and virological impact of highly active antiretroviral therapy initiated during acute HIV-1 infection. *J. Infect. Dis.* 2006;194:734-9. Epub 2006 Aug 15.)
129. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2006;355:2283-96.
130. Ananworanich J, Gaye-Ageron A, Le Braz M, et al.; Staccato Study Group; Swiss HIV Cohort Study. CD4- guided scheduled treatment interruptions compared with continuous therapy for patients infected with HIV-1: results of the Staccato randomised trial. *Lancet*. 2006;368:459-65.
131. Meemken L. Interaktionen. HIVnet 2007. Seite 729-760. Herausgeber Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps BS. Steinhäuser Verlag (www.hiv.net (externer Link)).
132. La Porte CJL et al. Updated guidelines to perform therapeutic drug monitoring for antiretroviral agents. *Reviews in Antiviral Therapy* 3; 2006: 3-14.
133. Dasgupta A, Okhuysen PC. Pharmacokinetic and other drug interactions in patients with AIDS. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 591-605.
134. de Maat MMR, Ekhart GC, Huitema ADR, Koks CHW et al. Drug Interactions Between Antiretroviral Drugs and Comedicated Agents. *Clin Pharmacokinet* 2003;42: 223-282.
135. H. Klunker. Pharmakologische Interaktionen bei der antiretroviralen Therapie. *Arzneimitteltherapie* 2005; 23: 80-88
136. Piscitelli SC, Gallicano KD. Drug therapy: interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001; 344: 984-996
137. Antoniou T, Lin-in Tseng A. interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1598-1613.

Verfahren zur Konsensbildung

Erarbeitet durch ein Expertengremium im Auftrag der Deutschen und Österreichischen AIDS-Gesellschaft.

Einstimmige Zustimmung der Mitgliederversammlung der DAIG am 5.9.2008

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. N. H. Brockmeyer
Sprecher KompNet HIV/AIDS
Klinik für Dermatologie und Allergologie der Ruhr-Universität
Gudrunstr. 56
44791 Bochum
Tel.: 0234 / 509-34 71; Fax: 0234 / 509-3472
e-mail: N.Brockmeyer@derma.de

Erstellungsdatum:

06/1999

Letzte Überarbeitung:

09/2008

Nächste Überprüfung geplant:

09/2013

Zurück zum [Index Leitlinien AIDS-Gesellschaft](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Stand der letzten Aktualisierung: 09/2008

© **Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG)**

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code optimiert: 13.01.2012