

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

**AWMF-Register-Nr.: 055-001**

Klassifikation: S2k

Federführung: Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)

unter Beteiligung der folgenden Fachgesellschaften:

Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAIG)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Gesellschaft für Virologie (GfV)

und der Deutschen AIDS-Hilfe (DAH) und

Projekt Information

Version 1.0 vom 13.5.2014



---

# Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (konsentiert Version 2014)

## 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 <200/μL
        - 2.1.2.1.2 CD4-Zellzahl 200-350/μL
        - 2.1.2.1.3 CD4-Zellzahl 350-500/μL
        - 2.1.2.1.4 CD4-Zellzahl >500/μL
      - 2.1.2.2 CD4+-Zell-Prozentzahl
      - 2.1.2.3 CD8+-Zellzahl
      - 2.1.2.4 Zusatzkriterien
        - 2.1.2.4.1 Plasmavirämie
        - 2.1.2.4.2 Senkung der Infektiosität
        - 2.1.2.4.3 Chronische Hepatitis B und C
        - 2.1.2.4.4 Höheres Lebensalter
        - 2.1.2.4.5 Rasches Absinken der CD4-Zellen
      - 2.1.2.3 Weitere Aspekte
    - 2.1.3 Akute 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 Nukleosidanaloga
    - 2.3.3 Ungünstige Kombinationen von NRTI
  - 2.4 Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)
  - 2.5 Proteaseinhibitoren (PI)
    - 2.5.1 Empfohlene PI und Alternativen
    - 2.5.2 Nicht empfohlene Proteaseinhibitoren
  - 2.6 Integrase-Inhibitoren (INI)
  - 2.7 CCR5-Inhibitoren
  - 2.8 Monotherapie
  - 2.9 Dualtherapie



---

## 2.10 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 von Interessenkonflikten
6. 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) mit klinischen Endpunkten, werden Zulassungsstudien in der Regel unter Verwendung dieser Surrogatmarker durchgeführt<sup>1</sup>. Die Empfehlungen und der Begriff „HIV-Infektion“ beziehen sich im Folgenden ausschließlich auf die Infektion mit HIV-1.

Strategische Langzeitstudien mit hohem Evidenzlevel (insbes. placebokontrolliert und/oder mit klinischen Endpunkten) sind angesichts des raschen therapeutischen Wandels nur schwer durchführbar, so dass die Datenbasis für etliche Fragen auch in naher Zukunft noch eingeschränkt sein wird.

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 indiziert.
„Sollte erfolgen“	Die Therapie ist im Allgemeinen indiziert, ein Abwarten ist jedoch vertretbar.
„Kann erfolgen“	Die Therapie ist im Allgemeinen <b>nicht</b> indiziert, ist jedoch vertretbar.
„Soll nicht erfolgen“	Die Therapie ist nicht indiziert.

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

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

<sup>1</sup> European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection [online]. 20.11.2008 [Zugriff: 21.04.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003460.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003460.pdf); und „DRAFT“ Version vom 19.09.2013 [Zugriff: 21.04.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/09/WC500150733.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/09/WC500150733.pdf)



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

## **1.2 Allgemeine Therapieprinzipien**

Ziel der antiretroviralen Therapie (ART) ist es, durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren (2-7). Die Prognose HIV-infizierter Patienten hat sich durch die ART erheblich verbessert (8), und die Infektiosität ist erheblich reduziert(9).

Bereits eine Senkung der Plasmavirämie um 0,6 bis 2 log<sub>10</sub> vermindert Morbidität und Mortalität (10). Nur eine hohe antivirale Aktivität der Kombinationstherapie (11,12) und eine dauerhafte Reduktion der Viruslast auf unter 50 RNA-Kopien/ml können jedoch Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern. Dabei ist die zuverlässige Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg (13). Die Auswahl der Medikamentenkombinationen soll sich an der Lebenssituation, den Koinfektionen und Komorbiditäten der Patienten sowie dem Nebenwirkungsprofil der Medikamente orientieren

## **2 HIV-Therapie**

### **Allgemeine Gesichtspunkte**

Nach heutigem Wissensstand muss eine ART lebenslang ohne Unterbrechungen eingenommen werden (14). Ausnahmen können für Patienten gelten, bei denen die Therapie sehr früh begonnen wurde. Die körperliche und psychische Belastung durch dauerhafte Medikamenteneinnahme (15) und die Kosten der ART sind gegenüber der Prognoseverbesserung abzuwägen. Dabei werden bei früherem Therapiebeginn klinische Komplikationen (z.B. HIV-assoziierte Lymphome (16,17)) deutlicher reduziert, die Nebenwirkungsraten sind geringer, und die Immunkontrolle zusätzlich erworbener (18) und prävalenter Infektionen mit hohem Reaktivierungsrisiko (z.B. Tuberkulose) wird verbessert. In späten Stadien besteht ein erhöhtes Risiko eines Immunrekonstitutions-Inflamations-Syndroms (IRIS) (19-22). Eine effektive ART senkt die Infektiosität bzw. das Transmissionsrisiko (9,23). Die Verfügbarkeit einfach einzunehmender und gut verträglicher Kombinationen (24,25), die Einnahmefehler mit dem Risiko der Resistenzentwicklung verringern (26), ermöglicht heute einen früheren Therapiebeginn.

### **2.1 Behandlungsindikation**

#### **2.1.1 Symptomatische Patienten**

Die symptomatische HIV-1-Infektion (CDC B und C) stellt unabhängig von den Erwägungen unter 2.1.2 eine Indikation zur Behandlung dar. Eine ART soll erfolgen. Eine HIV-Nephropathie und ein symptomatisches HIV-assoziiertes neurologisches Defizit (HAND) sind als symptomatische HIV-Infektion zu werten<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Deutsche Neuro-AIDS-Arbeitsgemeinschaft (DNAA): HIV-1-associated Neurocognitive Disorder - Epidemiology, Diagnosis and Management. Der Nervenarzt, *im Druck*



## 2.1.2 Asymptomatische Patienten

Die Indikationsstellung zur Therapie (Tab. 1) muss im Dialog zwischen spezialisiertem Arzt und informiertem Patienten gestellt werden. Sie folgt allgemeinen Gesichtspunkten und einer individuellen Risikoabschätzung. Diese orientiert sich vorrangig an der absoluten CD4+-Zellzahl, berücksichtigt darüber hinaus aber weitere Kriterien.

### 2.1.2.1 CD4+-Zellzahl

**2.1.2.1.1 CD4-Zellzahl <200/μL.** Ein Behandlungsbeginn bei weniger als 200 CD4+ T-Zellen/μl ist mit einer weiterbestehend erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden, sodass ein dauerhaftes Unterschreiten dieses Werts vermieden werden sollte. Die Progression wird bei Patienten mit CD4+ T-Zellen <200/μl durch eine ART vermindert (27-29), die daher klar indiziert ist. Die Therapie soll so rasch wie möglich erfolgen.

#### 2.1.2.1.2 CD4-Zellzahl 200-350/μL

Kohortenstudien ergeben ein deutlich reduziertes Progressionsrisiko bei Therapiebeginn unterhalb von 350 CD4+-Zellen (8,29-31). Die Therapie ist daher bei unter 350 CD4+-Zellen indiziert. Die Therapie soll erfolgen und sollte so rasch wie vertretbar eingeleitet werden.

#### 2.1.2.1.3 CD4-Zellzahl 350-500/μL

Die beiden größten einer Serie von Therapieunterbrechungsstudien (29,32-35) zeigten weniger klinische Ereignisse bei kontinuierlicher Therapie auch dann, wenn die CD4-Zellzahl nie unter 350 Zellen/μl lag. Dies betraf auch Todesfälle aus anderen Gründen wie nicht AIDS-definierende Krebserkrankungen, Herz-Kreislaufkrankungen, Leber- und Nierenerkrankungen sowie schwere bakterielle Infektionen; bei einer vergleichbaren Rate ernsthafter Medikamentennebenwirkungen und gleicher Lebensqualität. In der HOPS-Kohorte wurden Nebenwirkungen durch Nukleosidanaloga bei Therapiebeginn oberhalb von 350 CD4-Zellen/μl seltener beobachtet (36).

Kohortenanalysen legen weiterhin nahe, dass ein erhöhtes Progressionsrisiko auch bei 350-499 CD4+-Zellen gegenüber noch höheren Werten besteht (37-39) und das Progressionsrisiko bei Behandlungsbeginn unterhalb von 350 CD4+-Zellen höher ist als bei Behandlungsbeginn zwischen 351 und 450 CD4+-Zellen. Insbesondere bei Hinzutreten zusätzlicher Kriterien (s.u.) **sollte** eine Therapie **erfolgen**.

#### 2.1.2.1.4 CD4-Zellzahl >500/μL

Die Analyse einer großen US-amerikanischen Kohorte (NA-ACCORD) ergab eine geringere Mortalität bei Therapiebeginn oberhalb von 500 CD4+-Zellen (40). Dieser Analyse widersprechen jedoch Ergebnisse der ART-CC Kohorten-Kollaboration (29). Eine eindeutige Therapieindikation lässt sich in diesem Bereich der CD4+-Zellzahl derzeit nicht konstatieren; eine Therapie ist jedoch bei zusätzlichen Kriterien vertretbar und **kann** daher **erfolgen**.



### 2.1.2.2 CD4+-Zell-Prozentzahl

Der Prozentanteil der CD4+-Zellen an den Gesamtlymphozyten unterliegt geringeren Messwert-Schwankungen als die absolute CD4+-Zellzahl, ist aber von geringer unabhängiger prognostischer Bedeutung (41-45).

### 2.1.2.3 CD8+-Zellzahl

Die CD8+ T-Zellaktivierung in der chronischen Infektionsphase (z.B. CD38-Expression von CD8+ T-Zellen) stellt einen unabhängigen Prognoseparameter dar (46,47), ist aber als Zusatzkriterium für die Indikationsstellung zur ART angesichts unklarer Schwellenwerte nicht geeignet (Review in (48)).

### 2.1.2.4 Zusatzkriterien

#### 2.1.2.4.1 Plasmavirämie

Eine höhere Plasmavirämie geht mit einem rascheren Absinken der CD4+-Zellzahl und einem erhöhten Progressionsrisiko einher (49), ist aber allein nicht bestimmend für das Ausmaß des CD4+-Zellverlustes (50). Eine *hohe Plasmavirämie* (>100.000 RNA-Kopien/mL) ist ein **Zusatzkriterium** für die Indikationsstellung (51).

#### 2.1.2.4.2 Senkung der Infektiosität

Der Wunsch des Patienten nach *Senkung der Infektiosität* durch eine ART (9) stellt ein **Zusatzkriterium** dar. Eine Schwangerschaft stellt eine Therapieindikation im Rahmen der materno-fetalen Transmissionsprophylaxe dar (s. getrennte Leitlinien).

#### 2.1.2.4.3 Chronische Hepatitis B und C

Eine *chronische Hepatitis C Virus Koinfektion* (52) stellt wegen der Verminderung der leberassoziierten Mortalität durch eine HAART ebenso wie eine *chronische Hepatitis B Virus Koinfektion* mit Indikation zur antiviralen Therapie ein wichtiges **Zusatzkriterium** für den Beginn einer ART dar.

#### 2.1.2.4.4 Höheres Lebensalter

Mit dem Alter erhöht sich das Risiko für rasche CD4+ T-Zellverluste bei erhöhter Virusreplikation (53-57). Ein *höheres Lebensalter* ist mit einer höheren Progressionsrate assoziiert und stellt daher ein **Zusatzkriterium** dar.

#### 2.1.2.4.5 Rasches Absinken der CD4-Zellen

Ein *rasches Absinken der CD4+ T-Zellzahl* (58) ist mit einer höheren Progressionsrate assoziiert und stellt daher ein **Zusatzkriterium** dar.



---

### 2.1.2.3 Weitere Aspekte

Aufgrund der Erhöhung kardiovaskulärer Risiken durch Therapiepausen (59), der Assoziation der HIV-Infektion mit Atherosklerose (60) und der Korrelation zwischen HIV-Replikation und inflammatorischen Biomarkern sowie deren Assoziation mit kardiovaskulären Ereignissen (61,62) sollte bei *hohem kardiovaskulärem Risiko* (z.B. Risiko für kardiovaskuläre Ereignis >20% in den nächsten 10 Jahren) ein früherer Therapiebeginn in Erwägung gezogen werden. Alter über 50 Jahre und hohes kardiovaskuläres Risiko stellen daher im Zweifelsfall Argumente für einen früheren Therapiebeginn dar.

Als Indikation zu einer ART sind auch nicht HIV-assoziierte Neoplasien anzusehen, insbesondere wenn sie eine intensive systemische Chemotherapie oder Radiotherapie erfordern. Darüber hinaus kann eine intensive Immunsuppression für die Behandlung von Autoimmunerkrankungen oder im Rahmen einer Transplantation eine ART erforderlich machen.





Klinik	CD4+T-Lymphozyten/ $\mu$ l	Zusatzkriterien*	ART
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: C, B), HIV-Nephropathie, HAND	alle Werte	-	soll erfolgen
	<350	-	soll erfolgen
	350-500	gegeben	soll erfolgen
		nicht gegeben	kann erfolgen
	>500	gegeben	sollte erfolgen
nicht gegeben		kann erfolgen	
Akutes retrovirales Syndrom mit schwerer/lang dauernder Symptomatik	alle Werte	-	sollte erfolgen
Asymptomatische / gering symptomatische Serokonversion	alle Werte	-	kann erfolgen

**Tabelle 1: Therapieindikation und -beginn**

\* Eines oder mehrere der folgenden Kriterien Alter >50 Jahre, HCV-Koinfektion, therapiebedürftige HBV-Koinfektion), Absinken der CD4+ T-Zellzahl, Plasmavirämie >100.000 Kopien/mL, Reduktion der Infektiosität

### 2.1.3 Akute HIV-Infektion

Anzahl der Symptome sowie Schwere und Dauer der Serokonversionssymptomatik sind mit der Prognose assoziiert (63-67), mit einer AIDS-Progressionsrate von ca. 25% nach 3 Jahren (68), sodass bei ausgeprägter oder langandauernder Symptomatik bei Serokonversion eine ART eingeleitet werden sollte. 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 (69) ohne dauerhafte Verbesserung der Langzeitprognose (70). Durch eine vor oder während der Serokonversion begonnene Kombinationstherapie kann die zellvermittelte HIV-spezifische Immunität verbessert und die CD4+ T-Zellzahl stabilisiert werden (71-73). In einer Kohortenstudie (74) und zwei prospektiven, randomisierten Studien (75) wurde nach vorübergehender ART eine etwas verringerte Progressionsrate nach einer 36- bzw. 48-wöchigen ART beobachtet (76,77). Eine Prognoseverbesserung durch eine zeitlich begrenzte Therapie während der Serokonversion erscheint daher möglich; die ART **kann** bei asymptomatischer oder gering symptomatischer Primärinfektion angesichts der unzureichenden Datenlage **erfolgen**. Ferner führt eine frühe Therapie im Rahmen der akuten HIV-Infektion zur Limitierung der HIV-Reservoir<sup>3</sup>. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist bislang jedoch noch nicht geklärt.

<sup>3</sup> J Ananworanich, C et al. Early ART Intervention Restricts the Seeding of the HIV Reservoir in Long-lived Central Memory CD4 T Cells. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. [Abstract 47](#).



#### **2.1.4 ART und HIV-Transmissionsrisiko**

Die antiretrovirale Therapie reduziert das Risiko einer HIV-Transmission. Bei stabiler Senkung der Viruslast unter 50 Kopien/ml ist eine HIV-Übertragung unwahrscheinlich (9,78-81). Kohortendaten sprechen gegen eine HIV-Übertragung innerhalb HIV-diskordanter Paare bei unter 50 Kopien/mL supprimierter Plasmavirämie<sup>4</sup>. Die Bedeutung der Viruslast hinsichtlich des Transmissionsrisikos sollte mit allen Patienten thematisiert werden.

Ein frei ohne Druck zustande gekommener Patientenwunsch nach einer ART zum Schutz von Partnerinnen/Partnern stellt ein Zusatzkriterium für die Einleitung einer Therapie dar.

Die Empfehlung zur Verwendung von Kondomen bleibt davon unbenommen. Sie gilt insbesondere, wenn die aktuelle HI-Viruslast nachweisbar oder unbekannt ist oder die Therapie zuvor unterbrochen wurde, und wenn es zusätzlich um den Schutz vor anderen Geschlechtskrankungen geht (82,83).

### **2.2 Initialtherapie der HIV-Infektion**

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 (84,85). Kombinationen aus 2 NRTI mit einem NNRTI, einem INI oder geboostertem PI haben sich als sehr wirksam, sicher und gut verträglich erwiesen (86-96). Langzeitdaten über mehrere Jahre liegen nicht für alle Kombinationen vor. Eine Kombination von drei NRTI ist den anderen Optionen unterlegen (97).

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. Dieser bezweckt eine Verbesserung der individuellen Verträglichkeit und die Anpassung der Therapie an die Lebenssituation der Patienten sowie an Medikamenten-Wechselwirkungen oder Begleitrisiken. 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 10-12 % (98-100), in Österreich bei ca. 7,5%-10%<sup>5</sup> der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten. Dabei ist die Resistenzrate bisher weitgehend stabil (99). Vor Behandlungsbeginn sollte ein genotypischer Resistenztest erfolge, da ohne die Berücksichtigung von Primärresistenzen die Effektivität der Therapie reduziert ist (101-104). Eine daran

<sup>4</sup> Rodger A et al. HIV transmission risk through condomless sex if HIV+ partner on suppressive ART: PARTNER study. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 153LB, 2014.

<sup>5</sup> 20th Report of the Austrian HIV Cohort Study, Edited by Robert Zangerle, 1st September 2011; ISBN: 978-3-902652-43-0



adaptierte Therapie ist bei Patienten mit und ohne Primärresistenz gleich effektiv (105,106). Diese Empfehlungen zur Primärtherapie setzen den Ausschluss relevanter Resistenzen voraus. Liegen Resistenzen vor, so sollte die Therapie mit drei als sensitiv interpretierten Substanzen begonnen werden. Der Nachweis einzelner Resistenzmutationen kann das Vorhandensein weiterer, nicht detektierter Resistenzen andeuten (107). Resistente Varianten unterhalb der Nachweisgrenze der genotypischen Resistenzanalyse (minore Varianten) können ebenfalls das Therapieansprechen reduzieren. Daten hierzu gibt es für NNRTI-basierte Kombinationen (104,108). Bisher steht für ihre Detektion keine breit verfügbare Routinemethodik zur Verfügung. Eine primäre Testung auf Resistenz im Integrasegen ist derzeit aufgrund der niedrigen Rate an Primärresistenzen in der Regel noch nicht erforderlich.

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

Aufgrund prospektiver randomisierter Studien (109), ihrer vergleichbaren antiviralen Wirksamkeit sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils sollten Emtricitabin oder Lamivudin Bestandteil jeder Primärkombination sein. Abacavir, Tenofovir-DF und Zidovudin sind in Fixkombinationen mit Lamivudin bzw. Emtricitabin erhältlich.

### **2.3.1 Empfohlene Kombinationen**

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

#### Tenofovir-DF/Emtricitabin, TDF/FTC:

Die Kombination von Tenofovir-DF und FTC ist in Kombination mit einem geboosteten PI, NNRTI oder INI gut wirksam und besser verträglich als Zidovudin/Lamivudin (110-112). Tenofovir-DF kann zu einer proximal-tubulären Dysfunktion führen, in Einzelfällen auch zu progredienter Niereninsuffizienz. Es geht mit einer stärkeren Minderung der Knochendichte einher als die Kombination von Abacavir und Lamivudin (113,114). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist noch unklar. Die Kombination von Tenofovir-DF und FTC wird **empfohlen**.

#### Abacavir/Lamivudin, ABC/3TC:

ABC/3TC ist in Kombination mit einem PI/r, NNRTI oder INI gut wirksam und im Allgemeinen gut verträglich. ABC kann eine u.U. lebensbedrohliche Hypersensitivitätsreaktionen (HSR) auslösen. Das Auftreten ist mit dem HLA-B\*5701 Antigen assoziiert (115,116), dessen Vorhandensein vor Therapie ausgeschlossen werden muss (117). Trotz HLA-B\*5701-Negativität können in Einzelfällen HSR auftreten, sodass die Notwendigkeit zur diesbezüglichen Aufklärung und Überwachung nicht entfällt. Die Langzeitverträglichkeit von ABC/3TC ist gut, bei niedriger Inzidenz von Lipoatrophie und Fettstoffwechselstörungen.

Die ACTG5202-Studie ergab eine virologische Unterlegenheit von ABC/3TC gegenüber TDF/FTC bei einer Plasmavirämie von >100.000 Kopien/ml sowohl bei Kombination mit ATV/r als auch mit EFV (118,119), eine Meta-Analyse von 12 klinischen Studien spricht ebenfalls für eine geringere Wirksamkeit als TDF/FTC (120).



In der D:A:D Studie und der SMART-Studie wiesen Patienten mit einer kardiovaskulären Risikokonstellation signifikant häufiger Myokardinfarkte auf, wenn sie mit ABC behandelt wurden (121,122) <sup>6</sup>. Eine Metaanalyse randomisierter Studien konnte ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch den Einsatz von ABC nicht bestätigen (123,124). Bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sollte der Einsatz von ABC abgewogen werden 2355704. Die Einstufung der Kombination ABC/3TC als **„empfohlen“** erfolgt unter der Voraussetzung des Einsatzes ausschließlich bei HLA-B\*5701-negativen Patienten<sup>7</sup>.

### 2.3.2 Alternative Kombinationen von Nukleosidanaloga

#### Tenofovir-DF/Lamivudin, TDF/3TC:

Tenofovir-DF kann auch mit 3TC kombiniert werden. Dabei kann von guter Wirksamkeit und Verträglichkeit ausgegangen werden. Es existiert keine Fixkombination; die Kombination wurde in weniger Studien eingesetzt, und es gibt Hinweise auf eine geringere Wirksamkeit von bzw. mehr Resistenzen unter 3TC als unter FTC (125-129). Die Kombination stellt eine **Alternative** zu TDF/FTC dar.

#### Zidovudin/Lamivudin, ZDV/3TC:

Für die Kombination ZDV/3TC liegen langjährige Erfahrungen vor; sie muss jedoch zweimal täglich eingenommen werden. Die virologische Wirksamkeit ist mit TDF/FTC (125,130-133) und ABC/3TC (134) vergleichbar, die Abbruchrate aufgrund der Toxizität jedoch höher als unter TDF/FTC. Im Vergleich zu den beiden anderen Kombinationen ist der Anstieg der CD4+ T-Zellen etwas geringer (134,135). Es zeigte sich ein deutlicherer Trend zur peripheren Lipoatrophie unter ZDV/3TC gegenüber TDF/FTC. Es ist daher als **Alternative** anzusehen.

#### Didanosin/Lamivudin bzw. Emtricitabin, DDI/3TC bzw. FTC:

Kombinationen mit DDI und 3TC bzw. FTC müssen nur einmal täglich eingenommen werden, Fixkombinationen sind in Europa nicht zugelassen. Eine Meta-Analyse zeigte eine gute virologische Wirksamkeit (136), jeweils kombiniert mit EFV (137). Wegen der Toxizität (v.a. Pankreatitis, Polyneuropathie) wird eine Kombination mit DDI dennoch **nicht empfohlen**.

#### Stavudin/Lamivudin bzw. Emtricitabin, d4T/3TC bzw. FTC:

In Kombination mit 3TC und Efavirenz oder Nevirapin ist d4T gut wirksam (138). Problematisch sind die Neurotoxizität und eine hohe Rate an Lipoatrophie. Kombinationen mit Stavudin werden **nicht empfohlen** und sollte nur über begrenzte Zeit angewendet werden, wenn keine anderen angemessenen Optionen verfügbar sind.

#### Zidovudin/Lamivudin + Abacavir oder Tenofovir, AZT/3TC + ABC oder TDF:

Die Fixkombination von AZT, 3TC und ABC ist weniger wirksam als zwei NRTI mit einem geboosterten PI (138-142). Die Kombination von AZT, 3TC und TDF ist wenig untersucht und mit einer relativ hohen Toxizität und virologischen Versagerrate assoziiert (143). Der Einsatz eines Regimes aus drei Nukleosidanaloga wird daher **nicht empfohlen**.

<sup>6</sup> C Sabin, P Reisse, L Ryom, et al. Is There Continued Evidence for an Association Between Abacavir and Myocardial Infarction Risk? 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2014). Boston, March 3-6, 2014. Abstract 747LB

<sup>7</sup> 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>



Zidovudin + Abacavir + Tenofovir + Lamivudin oder Emtricitabin, AZT+ABC+TDF+3TC oder FTC:

Diese Vierfachkombination von Nukleosidanaloga ist wirksam (143-146), jedoch TDF/FTC + Efavirenz bzw. Atazanavir/r in einer prospektiven Studie unterlegen (147). Sie wird daher **nicht empfohlen**.

### 2.3.3 Ungünstige Kombinationen von NRTI

Lamivudin + Emtricitabin (3TC+FTC)

Zidovudin + Stavudin (AZT+d4T)

Didanosin + Stavudin (ddI+d4T)

Tenofovir-DF+ Didanosin (TDF+DDI)

Tenofovir-DF + Abacavir (TDF+ABC)

Eine Kombination von Nukleosidanaloga soll mindestens eine additive Wirkung und keine zusätzliche Toxizität aufweisen. Daher sind 3TC + FTC und AZT + d4T **nicht angezeigt**. DDI und d4T weisen eine additive Toxizität (periphere Neuropathien, Hyperlaktatämie), ihre Kombination ist daher **nicht angezeigt** (148-150). Die Kombination von TDF + DDI birgt ein hohes Risiko virologischen Therapieversagens und eines ungenügenden CD4+-Zellanstiegs (151,152). Diese Kombination wird **nicht empfohlen**.

## 2.4 Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)

Efavirenz, EFV:

EFV ist Lopinavir/r und nicht mit Ritonavir geboosterten PI bezüglich der Virussuppression überlegen, im Falle eines Therapieversagens kommt es jedoch häufiger als unter PI/r und Dolutegravir zu Resistenzen (91). Es weist eine sehr gute Langzeitwirksamkeit auf. Unter EFV wurden 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) auftreten. Eine Meta-Analyse klinischer Studien zeigte eine erhöhte Frequenz suizidaler Gedanken bzw. von Suizidversuchen unter EFV-haltiger Therapie<sup>8</sup>. Neuropsychiatrische Nebenwirkungen sind die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte EFV wegen Teratogenität im Tierversuch zurückhaltend eingesetzt werden. Ein genereller Verzicht in dieser Situation erscheint jedoch nicht notwendig (s. auch getrennte Leitlinien zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft). EFV ist auch als Fixkombination mit TDF/FTC (Atripla®) verfügbar.

EFV wird in Kombination mit zwei Nukleosidanaloga (s.o.) mit den o.g. Einschränkungen **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 (153,154). Die Wirksamkeit ist mit der von Atazanavir/r vergleichbar (155), allerdings treten bei Therapieversagen

<sup>8</sup> Mollan K et al. Hazard of suicidality in patients randomly assigned to efavirenz for initial treatment of HIV-1: a cross-study analysis conducted by the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). IDWeek 2013, San Francisco, abstract 670, 2013



häufiger Resistenzen auf (156). 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 (157) und Kohorten (158) weibliches Geschlecht, asiatische Abstammung und höhere prätherapeutische CD4-Zellzahlen sowie eine vorbestehende Lebererkrankung Risikofaktoren darstellen (Tabelle 2). Daher sollten Frauen mit CD4+-Zellzahlen  $>250/\mu\text{L}$  und Männer mit einer CD4+-Zellzahl  $>400/\mu\text{L}$  zur Therapieeinleitung kein NVP erhalten. Bei einer späteren Umstellung auf NVP ist die aktuelle CD4+-Zellzahl nicht prädiktiv (159). Für NVP steht eine 400 mg-Tablette zur Verfügung, die eine einmal tägliche Dosierung erlaubt und im Hinblick auf die Förderung der Adhärenz der zweimal täglichen Gabe von 200 mg-Tabletten vorzuziehen ist. Zu beachten ist eine 14-tägige Dosierungsphase mit 200 mg pro Tag bei Ersttherapie. Nevirapin wird in Kombination mit 2 NRTI mit den oben genannten Einschränkungen **empfohlen**.

#### Rilpivirin, RPV:

RPV ist EFV in den ECHO- und THRIVE-Studien nicht unterlegen (160-162). Einer besseren Verträglichkeit steht eine höhere virologische Versagerrate als unter EFV gegenüber, insbesondere bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast  $>100.000$  Kopien/mL, für die es nicht zugelassen ist. Es traten mehr Resistenzen und Kreuzresistenzen gegenüber NNRTI und NRTI auf als unter EFV. 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 TDF+FTC verfügbar (Eviplera®).

RPV wird in Kombination mit 2 NRTI mit den o.g. Einschränkungen und nur bei Pat. mit  $<100.000$  Kopien/mL **empfohlen**.

#### Etravirin, ETV:

ETV wies in einer Phase 2-Studie bei weniger Nebenwirkungen eine mit Efavirenz vergleichbare virologische Wirksamkeit auf (163). 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**.

## 2.5 Proteaseinhibitoren (PI)

### 2.5.1 Empfohlene PI und Alternativen

#### Atazanavir/r, ATV/r:

ATV wird einmal täglich mit 100 mg Ritonavir gegeben. Es ist LPV/r nach 48 und 96 Wochen nicht unterlegen, bei etwas höherer Ansprechrate als Lopinavir/r (164). Nichtunterlegenheit über 48 Wochen bestand auch im Vergleich mit NVP (155). Das Ansprechen war in der ACTG5202-Studie mit dem von EFV vergleichbar (118,119). In der offenen ACTG 5257-Studie wurde unter ATV/r eine höhere Abbruchrate v.a. wegen Ikterus beobachtet. Die virologische Wirksamkeit war mit der von Darunavir/r vergleichbar<sup>9</sup>. Eine

<sup>9</sup> Landovitz RL, Ribaud HJ, Oforokun I, et al. Efficacy and Tolerability of Atazanavir, Raltegravir, or Darunavir With FTC/Tenofovir: ACTG 5257. CROI 2014. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 3-6, 2014. Boston. Abstract 85





Koformulierung mit Ritonavir steht nicht zur Verfügung. ATV kann auch mit Cobicistat<sup>10</sup> anstelle von Ritonavir kombiniert werden (165). Wesentliche Nebenwirkung ist ein Ikterus durch Bilirubin-Konjugationsstörung. Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren erfordert eine Dosiserhöhung. ATV/r wird in Kombination mit 2 NRTI **empfohlen**.

#### Darunavir/r, DRV/r:

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 gegenüber Lopinavir/r nach 48 Wochen nicht unterlegen (166) und in einer weiteren per-protocol-Analyse nach 96 Wochen überlegen (167). In einer offenen Vergleichsstudie mit Dolutegravir war DRV/r bezüglich des virologischen Ansprechens signifikant unterlegen, ohne dass Resistenzen auftraten (93). DRV/r steht nicht in einer Koformulierung mit Ritonavir zur Verfügung. DRV kann auch mit Cobicistat<sup>8</sup> anstelle von Ritonavir kombiniert werden (168). Wesentliche Nebenwirkungen sind Übelkeit, Diarrhoe und selten Exantheme. DRV/r wird in Kombination mit 2 NRTI **empfohlen**.

#### Lopinavir/r, LPV/r:

LPV/r weist eine gute langfristige Wirksamkeit auf (84,169,170). Es wird zweimal täglich gegeben; einmal tägliche Gabe ist bei unvorbehandelten Patienten möglich. Wesentliche Nebenwirkungen zeigen sich gastrointestinal (Übelkeit, Diarrhoe, Flatulenz) und metabolisch (Anstieg der Serumlipide) (164). In der D:A:D-Kohorte wurde eine kumulative Erhöhung des kardiovaskulären Risikos unter LPV/r beobachtet (171). LPV/r wird mit den o.g. Einschränkungen **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 (172). Es kann ein- oder zweimal täglich dosiert werden. Das Toxizitätsprofil ähnelt LPV/r, vereinzelt kommt es zu Exanthenen. Nachteile sind die fehlende Koformulierung mit Ritonavir und das Fehlen neuerer vergleichender Studien. FPV/r stellt eine **Alternative** dar.

#### Saquinavir/r, SQV/r:

SQV/r war in der relativ kleinen GEMINI-Studie bis 48 Wochen LPV/r nicht unterlegen (173). Nebenwirkungen sind vorwiegend gastrointestinaler Natur. Wegen einer möglichen QTc-Verlängerung<sup>11</sup> wird von einer Kombination mit anderen Medikamenten mit QTc-Verlängerung und Inhibitoren des SQV-Metabolismus abgeraten (174,175). Nachteile sind das Fehlen aktueller Studien, die zweimal tägliche Gabe und die höhere Anzahl von Tabletten. Bisher fanden sich keine Hinweise auf eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch SQV/r. Der Einsatz von SQV/r für die Initialtherapie wird **nicht empfohlen**.

### 2.5.2 Nicht empfohlene Proteaseinhibitoren

#### Indinavir/r, IDV, IDV/r:

<sup>10</sup> 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. Beide PIs sind nur mit Ritonavir zugelassen.

<sup>11</sup> [http://www.bfarm.de/SharedDocs/1\\_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2010/invirase.pdf;jsessionid=20386C913B23312EB4F92629742FD51E.1\\_cid094?\\_blob=publicationFile](http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2010/invirase.pdf;jsessionid=20386C913B23312EB4F92629742FD51E.1_cid094?_blob=publicationFile), aufgerufen 4.3.2012



Aufgrund einer ungenügenden virologischen Wirksamkeit und erheblicher diätetischer Restriktionen sowie einer hohen Toxizität (insbes. Nephrolithiasis) (176,177) ist 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**.

#### Tipranavir/r, TPV/r:

(spezielle Indikation): TPV/r ist hepatotoxisch und in der Primärtherapie LPV/r unterlegen<sup>12</sup>. Es ist in der Primärtherapie **nicht angezeigt**.

## 2.6 Integrase-Inhibitoren (INI)

#### Raltegravir, RGV:

RGV weist in Kombination mit TDF/FTC über 48 (178) und 96 Wochen (179,180) eine vergleichbare Wirksamkeit wie EFV plus TDF/FTC, weniger Nebenwirkungen und nach 192 Wochen eine leicht bessere Wirksamkeit<sup>13</sup> auf. Wegen unterlegener virologischer Wirksamkeit einer Einmaldosierung (181) ist die Einnahme zweimal täglich erforderlich. RGV wird für die Primärtherapie **empfohlen**.

#### 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 (91,93). Unter DTG traten im Vergleich zu EFV und RGV bei Therapieversagen seltener Resistenzmutationen auf; in der FLAMINGO-Studie kam es bei virologischem Versagen weder unter DRV/r noch unter DTG zu Resistenzmutationen. Dolutegravir wird für die Initialtherapie **empfohlen**.

#### Elvitegravir, EVG, in Kombination mit TDF/FTC/Cobicistat (Stribild®):

EVG bedarf eines pharmakologischen „Boostings“ durch Cobicistat. Es ist derzeit nur als Kombinationspräparat (s.o.) verfügbar. In Kombination mit TDF/FTC ist es EFV und ATV/r nicht unterlegen, bei vergleichbarer Häufigkeit von Nebenwirkungen (94,95,182,183). Nachteile sind pharmakokinetische Interaktionen mit Begleitmedikamenten aufgrund des „Boostings“ mit Cobicistat, die Beschränkung auf Patienten mit einer eGFR >70 ml/min/m<sup>2</sup> und eine höhere Rate an Resistenzmutationen bei Therapieversagen im Vergleich zu ATV/r. EVG (als Kombinationspräparat Stribild®) wird mit den o.g. Einschränkungen **empfohlen**.

## 2.7 CCR5-Inhibitoren

<sup>12</sup> 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. 8<sup>th</sup> Int Congress on Drug Therapy in HIV Infection Glasgow, UK, 12-16 November 2006, number PL13.4

<sup>13</sup> Rockstroh J et al. EACS 2011 Belgrad, Abstract PS 1/1





Maraviroc, MVC: MVC zeigte im Vergleich zu EFV in der MERIT-Studie bei unvorbehandelten Patienten eine geringere virologische Wirksamkeit (184). In einer Reanalyse unter Verwendung eines höher sensitiven Korezeptor-Tropismus-Assays ergab sich kein Unterschied (185), wobei eine höhere virologische Versagerrate unter MVC einer höheren Nebenwirkungsrate unter EFV gegenübersteht. Die Anwendung setzt den Ausschluss eines dual- oder X4-tropen Virus mit einem ausreichend sensitiven, validierten Tropismus-Assay voraus (s. Leitlinien Tropismus-Testung der DAIG<sup>14</sup>).

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

## 2.8 Monotherapie

Eine Monotherapie mit NRTI oder NNRTI ist wegen kurzer Wirksamkeit und rascher Resistenzentwicklung **nicht angezeigt**. Gleiches gilt für Zweifach-NRTI-Kombinationen. Die Monotherapie mit einem geboosterten Proteaseinhibitor zeigt eine geringere Wirksamkeit insbesondere bei unvorbehandelten Patienten (186) und ist daher **nicht angezeigt**, kann aber als Strategie im Rahmen einer Erhaltungstherapie mit der Option einer Reintensivierung mit zwei Nukleosidanaloga (187-190) in Einzelfällen vertretbar sein.

## 2.9 Dualtherapie

Ältere Studien zur dualen Therapie mit EFV in Kombination mit IDV oder LPV/r haben eine geringere virologische Wirksamkeit und/oder mehr Resistenzentwicklung und höhere Toxizität gezeigt (88). Diese Kombinationen werden **nicht empfohlen**.

Die Kombination von RGV mit DRV/r war in einer nicht vergleichenden US-amerikanischen Studie mit einer hohen Versagerrate assoziiert (191). In der europäischen NEAT001-Studie war RGV + DRV/r im Vergleich mit TDF/FTC+DRV/r nicht unterlegen, wies jedoch eine etwas höhere Rate virologischen Versagens und mehr Resistenzen auf<sup>15</sup> und wird daher **nicht empfohlen**. Die Kombination von RGV mit LPV/r hat in der PROGRESS-Studie keinen Unterschied der virologischen Wirksamkeit gegenüber 2 NRTI + LPV/r ergeben (192). Die geringe Größe der Studie, der geringe Anteil von Patienten mit >100.000 RNA-Kopien/mL vor Therapiebeginn und Unterschiede der Auswertung gegenüber anderen Studien erschweren die Beurteilung der Ergebnisse. Diese Kombination wird **nicht empfohlen**. MVC wird derzeit in Zweierkombination mit einem PI/r untersucht. Ergebnisse einer kleinen 2b Studie in Kombination mit ATV/r (193) sprechen für einen guten virologischen Effekt bei Patienten mit R5-Virus. Die größere doppelblinde Phase 3-Studie MODERN hat für die Kombination von DRV/r und MVC 150 mg täglich eine höhere Versagerrate als DRV/r mit TDF/FTC gezeigt<sup>16</sup>. Duale Kombinationen von MVC und PI/r werden daher **nicht empfohlen**.

<sup>14</sup> Empfehlungen zur Bestimmung des HIV-1-Korezeptor-Gebrauchs, Version Dez. 2012, <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>

<sup>15</sup> F Raffi, AG Babiker, L Richert, et al. First-Line RAL + DRV/r Is Non-Inferior To TDF/FTC + DRV/r: The NEAT001/ANRS143 Randomised Trial. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2014). Boston, March 3-6. Abstract 84LB.

<sup>16</sup> <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01345630>

Kombinationspartner 1	Kombinationspartner 2
<p><b>Nukleosid-/ Nukleotidkombinationen empfohlen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Tenofovir / Emtricitabin</li><li>- Abacavir / Lamivudin<sup>1</sup></li></ul> <p><b>Alternative:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Tenofovir / Lamivudin</li></ul>	<p><b>NNRTI empfohlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Efavirenz<sup>2</sup></li><li>- Nevirapin<sup>3</sup></li><li>- Rilpivirin<sup>4</sup></li></ul> <p><b>PI empfohlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Atazanavir/r</li><li>- Darunavir/r</li><li>- Lopinavir/r</li></ul> <p><b>Alternative</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Fosamprenavir/r</li></ul> <p><b>INI empfohlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Dolutegravir</li><li>- Raltegravir</li><li>- Elvitegravir/c (+TDF/FTC)</li></ul>

**Tabelle 2: Bevorzugte Kombinationen.** <sup>1</sup> Einsatz nach negativem Screening auf HLA-B\*5701, Einsatz mit Vorsicht bei Plasmavirämie >100.000 Kopien/mL und hohem kardiovaskulärem Risiko (Framingham-Score >20%/10 Jahre). <sup>2</sup> Kein Einsatz bei Schwangerschaft und bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch. <sup>3</sup> Einsatz mit Vorsicht bei bestehender Lebererkrankung, Männern mit mehr als 400 CD4+ T-Zellen/ $\mu$ l bzw. bei Frauen mit mehr als 250 CD4+ T-Zellen/ $\mu$ l. <sup>4</sup> Cave: Nicht bei HIV-RNA >100.000 K/mL (keine Zulassung)

## 2.10 Wirtschaftlichkeit

Aus ärztlicher Sicht muss sich die Auswahl der individuellen Kombination vorrangig an Unterschieden in der Wirksamkeit, Begleiterkrankungen, eventuellen primären Resistenzen und anderen medizinischen Faktoren orientieren.

Da die ART inzwischen der größte Faktor der erheblichen direkten Krankheitskosten der HIV-Infektion ist (194), sollte sich jede verordnende Ärztin/jeder verordnende Arzt darüber hinaus der Verantwortung bei der Verschreibung bewusst sein. Für die Pharmakotherapie von gesetzlich Versicherten gelten diesbezüglich in Österreich die Richtlinien über die ökonomische Verschreibeweise von Heilmitteln und Heilbehelfen (RöV §2 Abs.1 und 2) und in Deutschland das Wirtschaftlichkeitsgebot (§12 SGBV). Apothekenabgabepreise erlauben dabei nur eine Abschätzung der aktuellen Therapiekosten, nicht jedoch der langfristigen Kosteneffektivität, die aus Sicht der Kostenträger das entscheidende wirtschaftliche Kriterium darstellt. Insgesamt ist die wissenschaftliche Datenlage zur Kosteneffektivität für Einzelfallentscheidungen noch unzureichend. Aktuelle wissenschaftliche Instrumente zur Abschätzung der Kosteneffektivität berücksichtigen vorrangig kontrollierte klinische Studien mit ihrer vom experimentellen Ansatz her bestimmten Patientenauswahl. Die Abschätzung der Kosteneffektivität ist daher derzeit nur auf



Populationsbasis für selektierte Patientengruppen möglich, nicht jedoch für die Versorgungssituation im klinischen Alltag und ist zudem methodisch als eine Form der Kostenvorhersage für den Individualfall grundsätzlich nicht geeignet. Daher sollte eine laufende, gut vertragene Therapie bei einem Patienten nicht ausschließlich wegen hoher Tagestherapiekosten umstellt werden.

Bei der Initiierung einer ART ist andererseits für eine wirtschaftliche Verordnungsweise die Berücksichtigung der Größenordnungen aktueller Tagestherapiepreise somit dann hilfreich, wenn im individuellen Fall zwischen gleichwertigen Therapieoptionen gewählt werden kann. Die Allokation individuell geeigneter antiretroviraler Behandlungsalternativen erfordert also auch unter dem wirtschaftlichen Blickwinkel in besonderem Maße ein spezifisches medizinisches Fachwissen und zudem die genaue Kenntnis des individuellen Falles und kann derzeit nicht schematisch vorgegeben werden. In Deutschland wurde durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) 2011 ein Instrumentarium zur zentralen Preisverhandlung für neue Arzneimittel geschaffen. Die im Rahmen des AMNOG-Verfahrens durch den G-BA ausgehandelten Preise geben bei der Verordnung der Medikamente die Sicherheit, dass die Anwendung prinzipiell dem Gebot der Wirtschaftlichkeit entspricht, insoweit sie eindeutig im Rahmen der Indikation erfolgt.

### **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 Hürde (z.B. TDF/FTC+EFV) sollten jedoch kurzfristige Kontrollen erfolgen (195), da eine wiederholte Plasmavirämie über 50 Kopien/ml mit einem Resistenzrisiko assoziiert ist (196-198).

Der Therapieerfolg spiegelt sich in einer klinischen Verbesserung und einem Anstieg der CD4+-Zellzahl wieder, dessen Ausmaß jedoch 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 spätestens nach sechs Monaten erreicht werden. Ein Abfall der HIV-RNA um weniger als 2 log<sub>10</sub> 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 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 sinnvoll (s. u.). Die häufigste Ursache eines Anstiegs der Plasmavirämie ist jedoch ein Adhärenzproblem. Eine



verminderte Absorption oder beschleunigte Metabolisierung antiretroviraler Substanzen, Medikamenteninteraktionen, bestehende oder neue virale Resistenzen 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 ddi zu erwarten. Ein signifikanter Abfall der CD4+ T-Lymphozytenzahl ohne virologisches Versagen kann auch auf komplizierende Erkrankungen hindeuten (z.B. Leberzirrhose, Tuberkulose, maligne 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 Populationssequenzierung empfohlen. Die klinische Relevanz der Detektion von Minoritäten mittels ultrasensitiver Methoden ist bislang nur bedingt für die NNRTI gezeigt worden. Da es in Therapiepausen zu einer irreführenden Verdrängung durch den Wildtyp kommen kann, sollte die Testung unter laufender Therapie erfolgen. Bei einer Plasmavirämie unter 200-400 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) (199-201). Ist die Plasmavirämie für eine Resistenzanalyse zu niedrig, kann diese aus peripheren Blutlymphozyten erfolgen, ergibt aber u.U. kein vollständiges Bild der Resistenzsituation (202) und ist in diesem Fall nur zum Nachweis, nicht aber zum sicheren Ausschluss von Resistenzmutationen geeignet.

Phänotypische Tests messen die Empfindlichkeit des Virus, während genotypische Tests resistenzassoziierte 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 (s. auch Leitlinien der DAIG zur Tropismus-Analyse<sup>17</sup>).

<sup>17</sup> Empfehlungen zur Bestimmung des HIV-1-Korezeptor-Gebrauchs, Version Dez. 2012, <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>



	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 <sup>3</sup>	Abklärung der weiteren Ursachen des Therapieversagens unerlässlich
Mit umfangreichere antiretrovirale Vorbehandlung	Resistenztestung <sup>2,3</sup> 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.**

<sup>2</sup> U.U. zusätzliche phänotypische Testung notwendig. <sup>3</sup> 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)<sup>18</sup>

Mehrere Studien haben eine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration und antiviraler Wirksamkeit von PI nachgewiesen (203-207). Generell muss mit einer hohen Variabilität der intraindividuellen Plasmaspiegel zu unterschiedlichen Zeitpunkten gerechnet werden. Grund 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

<sup>18</sup> Weitere Details siehe Anhang zu diesen Leitlinien, Version 04\_2012.2 vom 22.02.2012 unter <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>



des Verteilungsraumes, z. B. des Körpergewichtes in der Schwangerschaft.

Ritonavir, Rilpivirin, Cobicistat und Dolutegravir interagieren mit renalen Ionentransportern und führen zu einer Blockade der aktiven Kreatininsekretion. 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
- HAART 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 differenten 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**

Änderungen der Therapie können durch Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzprobleme, eingetretene oder geplante Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentielle Interaktionen notwendig werden. Bei Umstellung auf Nevirapin müssen die aktuellen CD4+-Zellzahlen bezüglich des Risikos von Hepatotoxizität und Exanthem nicht berücksichtigt werden (208). Ein Alternativregime bei Therapieversagen sollte mindestens zwei neue, in der Resistenztestung als aktiv beurteilte Substanzen enthalten (209), bevorzugt aus Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war (199). Die Auswahl sollte sich nach einer möglichst aktuellen Resistenztestung richten, wobei vorangegangene Resistenztestungen und ART-Regime mitberücksichtigt werden sollten. Entscheidungen über Zweit- und spätere Kombinations-



therapien erfordern Spezialkenntnisse und sollten nur von besonders erfahrenen und geschulten Ärzten getroffen werden. Häufige Gründe für die Umstellung einer effektiven ART sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen, potentielle Medikamenteninteraktionen und der Wunsch des Patienten nach einer Therapievereinfachung. Wenn unter der ersten Therapie eine stabile Virussuppression bestand, ist bei dokumentiert fehlenden Resistenzen der Wechsel auf eine andere Therapie im Allgemeinen bezüglich der virologischen Wirksamkeit unproblematisch, wenn diese in Studien eine vergleichbare Wirksamkeit gezeigt hat. Für einige Substanzen oder Kombinationen liegen Umstellungsstudien vor (TDF/FTC/EVG/c, TDF/FTC/RPV), deren zumeist sehr günstige Ergebnisse jedoch stark durch die Patientenauswahl zu erklären sind und somit für Therapieentscheidungen in der Routine nur begrenzt informativ sind.

### **3.5 Absetzen einer antiretroviralen Therapie**

Bei notwendigen Therapieunterbrechungen sind alle Substanzen gleichzeitig abzusetzen, sofern die Kombination keine NNRTI beinhaltet. Beim Absetzen einer NNRTI-haltigen Kombination sind die langen Halbwertszeiten von Dolutegravir oder der NNRTI wegen unterschiedlicher Halbwertszeiten der ART-Komponenten möglicherweise resultierende funktionelle Monotherapie mit Resistenzentwicklung (210) zu berücksichtigen. Ferner muss bei den NNRTI auf die damit verbundene verlängerte Enzyminduktion geachtet werden. 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.

Mit diesem Problem kann in folgender Weise umgegangen werden:

1. Bei planbaren Therapieunterbrechungen kann z.B. der NNRTI gegen einen PI/r ausgetauscht und nach ca. 2 Wochen die gesamte Therapie abgesetzt werden. Nach Absetzen des NNRTI sollten die übrigen Medikamente noch 14 Tage weiter gegeben werden (211,212). Dieses Vorgehen könnte auch bei DTG sinnvoll sein. Es liegen dazu jedoch keine Daten vor.
2. Bei Absetzen von TDF, FTC oder 3TC bei bestehender HBV-Koinfektion ist die Möglichkeit einer u. U. schweren Exazerbation der Hepatitis B zu berücksichtigen.

### **3.6 Management des Therapieversagens**

Beginnendes Therapieversagen:

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

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 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 Raltegravir-haltigen Kombinationen sowie der Kombination TDF/FTC/EVG/Cobi vorzubeugen (213).

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.

### **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. Pausen bei Patienten mit Therapiebeginn während der akuten HIV-Infektion ergaben zwar Hinweise auf eine verbesserte Immunkontrolle nach vorübergehender Therapie, deren Dauer jedoch unklar ist (214). Therapiepausen aus strategischen Überlegungen (Einsparung von Toxizität, zur Reversion oder Reduktion von Resistenzmutationen bei intensiv vorbehandelten Patienten, aus immunologischen Überlegungen etc.) haben jedoch keinen erwiesenen Nutzen und sind daher abzulehnen. Die Ergebnisse der SMART-Studie (s.o.) (59) zeigen, dass Therapiepausen Langzeittoxizitäten nicht vermindern.

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.

## **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 Pharmaka 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. Im Zusammenhang mit der Gabe von NNRTI oder PI/r erfordert die Verordnung von ART und Begleitmedikation eine genaue Kenntnis von Art und Ausmaß zu erwartender Interaktionen jedes Medikaments<sup>19 20 21</sup> (215-218). Neue wichtige Interaktionen ergeben sich durch die Einführung einer Reihe neuer Substanzen in die Therapie der

<sup>19</sup> Thoden J. Medikamenten-Interaktionen. HIV 2009. Das Buch zu HIV und AIDS, Kapitel 40. Herausgeber Hoffmann C, Rockstroh J. Medizin Fokus-Verlag Hamburg ([www.hivbuch.de](http://www.hivbuch.de)).

<sup>20</sup> La Porte CJL et al. Updated guidelines to perform therapeutic drug monitoring for antiretroviral agents. Reviews in Antiviral Therapy 3; 2006: 3-14.

<sup>21</sup> H. Klinker. Pharmakologische Interaktionen bei der antiretroviralen Therapie. Arzneimitteltherapie 2005; 23: 80-88





Hepatitis C-Koinfektion. Diese sollten vor einem Einsatz sorgfältig analysiert und u.U. die Therapie angepasst werden (z.B. [www.he-druginteractions.org](http://www.he-druginteractions.org)).

Die klinische Relevanz von Interaktionen ist vielfältig:

- Reduktion oder Verstärkung der Wirksamkeit (und der Nebenwirkungen) der HAART
- 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](http://www.hiv-druginteractions.org)) bieten Hilfestellungen bei der Abschätzung des Interaktionspotentials von Kombinationen und der Begleitmedikation. Auch die ausführlichen Interaktionstabellen in den US-amerikanischen Therapieleitlinien (z. B. unter <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>) 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](mailto: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.hivatis.org](http://www.hivatis.org)

[www.foodmedinteractions.com](http://www.foodmedinteractions.com)

[www.hiv.net](http://www.hiv.net)

[www.hopkins-aids.edu](http://www.hopkins-aids.edu)

[www.iapac.org](http://www.iapac.org)

[www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)

[www.medscape.com](http://www.medscape.com)

[www.medicine.iupui.edu/flockhart](http://www.medicine.iupui.edu/flockhart)

[www.mhc.com/Cytochromes/](http://www.mhc.com/Cytochromes/)

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

[www.projinf.org/fs/drugin.html](http://www.projinf.org/fs/drugin.html)

[www.hivpharmacology.com](http://www.hivpharmacology.com)

#### **5. Offenlegung von Interessenkonflikten**

Potenzielle Interessenskonflikte der an der Erstellung der Leitlinien beteiligten Personen sind auf der Homepage der DAIG ([www.daignet.de](http://www.daignet.de)) offengelegt.



## 6. Reference List

1. 2000. 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* 16: 1123-1133.
2. Mellors, J. W., A. Munoz, J. V. Giorgi, J. B. Margolick, C. J. Tassoni, P. Gupta, L. A. Kingsley, J. A. Todd, A. J. Saah, R. Detels, J. P. Phair, and C. R. Rinaldo, Jr. 1997. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann. Intern. Med.* 126: 946-954.
3. Cameron, D. W., M. Heath-Chiozzi, S. Danner, C. Cohen, S. Kravcik, C. Maurath, E. Sun, D. Henry, R. Rode, A. Potthoff, and J. Leonard. 1998. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 351: 543-549.
4. Hammer, S. M., K. E. Squires, M. D. Hughes, J. M. Grimes, L. M. Demeter, J. S. Currier, J. J. Eron, Jr., J. E. Feinberg, H. H. Balfour, Jr., L. R. Deyton, J. A. Chodakewitz, and M. A. Fischl. 1997. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir 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.* 337: 725-733.
5. Palella, F. J., Jr., K. M. Delaney, A. C. Moorman, M. O. Loveless, J. Fuhrer, G. A. Satten, D. J. Aschman, and S. D. Holmberg. 1998. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 338: 853-860.
6. Tebas, P., W. K. Henry, R. Matining, D. Weng-Cherng, J. Schmitz, H. Valdez, N. Jahed, L. Myers, W. G. Powderly, and D. Katzenstein. 2008. Metabolic and immune activation effects of treatment interruption in chronic HIV-1 infection: implications for cardiovascular risk. *PLoS. ONE.* 3: e2021.
7. Torriani, F. J., L. Komarow, R. A. Parker, B. R. Cotter, J. S. Currier, M. P. Dube, C. J. Fichtenbaum, M. Gerschenson, C. K. Mitchell, R. L. Murphy, K. Squires, and J. H. Stein. 2008. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52: 569-576.
8. Egger, M., M. May, G. Chene, A. N. Phillips, B. Ledergerber, F. Dabis, D. Costagliola, M. A. D'Arminio, W. F. de, P. Reiss, J. D. Lundgren, A. C. Justice, S. Staszewski, C. Leport, R. S. Hogg, C. A. Sabin, M. J. Gill, B. Salzberger, and J. A. Sterne. 2002. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 360: 119-129.
9. Cohen, M. S., Y. Q. Chen, M. McCauley, T. Gamble, M. C. Hosseinipour, N. Kumarasamy, J. G. Hakim, J. Kumwenda, B. Grinsztejn, J. H. Pilotto, S. V. Godbole, S. Mehendale, S. Chariyalertsak, B. R. Santos, K. H. Mayer, I. F. Hoffman, S. H. Eshleman, E. Piwowar-Manning, L. Wang, J. Makhema, L. A. Mills, B. G. de, I. Sanne, J. Eron, J. Gallant, D. Havlir, S. Swindells, H. Ribaud, V. Elharrar, D.



- Burns, T. E. Taha, K. Nielsen-Saines, D. Celentano, M. Essex, and T. R. Fleming. 2011. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.* 365: 493-505.
10. Katzenstein, D. A., S. M. Hammer, M. D. Hughes, H. Gundacker, J. B. Jackson, S. Fiscus, S. Rasheed, T. Elbeik, R. Reichman, A. Japour, T. C. Merigan, and M. S. Hirsch. 1996. 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.* 335: 1091-1098.
  11. Raboud, J. M., J. S. Montaner, B. Conway, S. Rae, P. Reiss, S. Vella, D. Cooper, J. Lange, M. Harris, M. A. Wainberg, P. Robinson, M. Myers, and D. Hall. 1998. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 12: 1619-1624.
  12. Kempf, D. J., R. A. Rode, Y. Xu, E. Sun, M. E. Heath-Chiozzi, J. Valdes, A. J. Japour, S. Danner, C. Boucher, A. Molla, and J. M. Leonard. 1998. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS* 12: F9-14.
  13. Sethi, A. K., D. D. Celentano, S. J. Gange, R. D. Moore, and J. E. Gallant. 2003. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin. Infect. Dis.* 37: 1112-1118.
  14. Kaufmann, G. R., L. Elzi, R. Weber, H. Furrer, S. Giulieri, P. Vernazza, E. Bernasconi, B. Hirschel, and M. Battegay. 2011. Interruptions of cART limits CD4 T-cell recovery and increases the risk for opportunistic complications and death. *AIDS* 25: 441-451.
  15. Lee, K., B. Solts, and J. Burns. 2002. Investigating the psychosocial impact of anti-HIV combination therapies. *AIDS Care* 14: 851-857.
  16. Clifford, G. M., J. Polesel, M. Rickenbach, M. L. Dal, O. Keiser, A. Kofler, E. Rapiti, F. Levi, G. Jundt, T. Fisch, A. Bordonni, W. D. De, and S. Franceschi. 2005. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 97: 425-432.
  17. Grulich, A. E., M. T. van Leeuwen, M. O. Falster, and C. M. Vajdic. 2007. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 370: 59-67.
  18. Kim, A. Y., W. J. Schulze Zur, T. Kuntzen, J. Timm, D. E. Kaufmann, J. E. Duncan, A. M. Jones, A. G. Wurcel, B. T. Davis, R. T. Gandhi, G. K. Robbins, T. M. Allen, R. T. Chung, G. M. Lauer, and B. D. Walker. 2006. Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection. *PLoS. Med.* 3: e492.
  19. French, M. A., N. Lenzo, M. John, S. A. Mallal, E. J. McKinnon, I. R. James, P. Price, J. P. Flexman, and M. L. Tay-Kearney. 2000. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient



- HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV. Med.* 1: 107-115.
20. Behrens, G. M., D. Meyer, M. Stoll, and R. E. Schmidt. 2000. Immune reconstitution syndromes in human immuno-deficiency virus infection following effective antiretroviral therapy. *Immunobiology* 202: 186-193.
  21. Stoll, M., H. Heiken, G. M. Behrens, and R. E. Schmidt. 2004. [Immune restoration inflammatory syndromes]. *Internist (Berl)* 45: 893-903.
  22. French, M. A. 2009. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin. Infect. Dis.* 48: 101-107.
  23. Cohen, M. S., and A. D. Kashuba. 2008. Antiretroviral therapy for prevention of HIV infection: new clues from an animal model. *PLoS. Med.* 5: e30.
  24. Lampe, F. C., J. M. Gatell, S. Staszewski, M. A. Johnson, C. Pradier, M. J. Gill, L. E. de, B. Dauer, M. Youle, E. Fontas, H. B. Krentz, and A. N. Phillips. 2006. Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy: a multicohort analysis, 1996 to 2002. *Arch. Intern. Med.* 166: 521-528.
  25. Bannister, W. P., O. Kirk, J. M. Gatell, B. Knysz, J. P. Viard, H. Mens, A. D. Monforte, A. N. Phillips, A. Mocroft, and J. D. Lundgren. 2006. Regional changes over time in initial virologic response rates to combination antiretroviral therapy across Europe. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 42: 229-237.
  26. Holmberg, S. D., F. J. Palella, Jr., K. A. Lichtenstein, and D. V. Havlir. 2004. The case for earlier treatment of HIV infection. *Clin. Infect. Dis.* 39: 1699-1704.
  27. D'Arminio, M. A., L. Testa, F. Adorni, E. Chiesa, T. Bini, G. C. Moscatelli, C. Abeli, S. Rusconi, S. Sollima, C. Balotta, M. Musicco, M. Galli, and M. Moroni. 1998. Clinical outcome and predictive factors of failure of highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-experienced patients in advanced stages of HIV-1 infection. *AIDS* 12: 1631-1637.
  28. Chene, G., J. A. Sterne, M. May, D. Costagliola, B. Ledergerber, A. N. Phillips, F. Dabis, J. Lundgren, M. A. D'Arminio, W. F. de, R. Hogg, P. Reiss, A. Justice, C. Leport, S. Staszewski, J. Gill, G. Fatkenheuer, and M. E. Egger. 2003. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 362: 679-686.
  29. Sterne, J. A., M. May, D. Costagliola, W. F. de, A. N. Phillips, R. Harris, M. J. Funk, R. B. Geskus, J. Gill, F. Dabis, J. M. Miro, A. C. Justice, B. Ledergerber, G. Fatkenheuer, R. S. Hogg, A. D. Monforte, M. Saag, C. Smith, S. Staszewski, M. Egger, and S. R. Cole. 2009. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 373: 1352-1363.
  30. Palella, F. J., Jr., M. Oria-Knoll, J. S. Chmiel, A. C. Moorman, K. C. Wood, A. E. Greenberg, and S. D.



- Holmberg. 2003. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann. Intern. Med.* 138: 620-626.
31. Grinsztejn, B., M. C. Hosseinipour, H. J. Ribaldo, S. Swindells, J. Eron, Y. Q. Chen, L. Wang, S. S. Ou, M. Anderson, M. McCauley, T. Gamble, N. Kumarasamy, J. G. Hakim, J. Kumwenda, J. H. Pilotto, S. V. Godbole, S. Chariyalertsak, M. G. de Melo, K. H. Mayer, S. H. Eshleman, E. Piwowar-Manning, J. Makhema, L. A. Mills, R. Panchia, I. Sanne, J. Gallant, I. Hoffman, T. E. Taha, K. Nielsen-Saines, D. Celentano, M. Essex, D. Havlir, and M. S. Cohen. 2014. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 14: 281-290.
  32. El-Sadr, W. M., J. D. Lundgren, J. D. Neaton, F. Gordin, D. Abrams, R. C. Arduino, A. Babiker, W. Burman, N. Clumeck, C. J. Cohen, D. Cohn, D. Cooper, J. Darbyshire, S. Emery, G. Fatkenheuer, B. Gazzard, B. Grund, J. Hoy, K. Klingman, M. Losso, N. Markowitz, J. Neuhaus, A. Phillips, and C. Rappoport. 2006. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N. Engl. J. Med.* 355: 2283-2296.
  33. Silverberg, M. J., J. Neuhaus, M. Bower, D. Gey, A. Hatzakis, K. Henry, J. Hidalgo, L. Lourtou, J. D. Neaton, G. Tambussi, and D. I. Abrams. 2007. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 21: 1957-1963.
  34. Danel, C., R. Moh, A. Minga, A. Anzian, O. Ba-Gomis, C. Kanga, G. Nzunetu, D. Gabillard, F. Rouet, S. Sorho, M. L. Chaix, S. Eholie, H. Menan, D. Sauvageot, E. Bissagnene, R. Salamon, and X. Anglaret. 2006. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 367: 1981-1989.
  35. Phillips, A. N., B. G. Gazzard, N. Clumeck, M. H. Losso, and J. D. Lundgren. 2007. When should antiretroviral therapy for HIV be started? *BMJ* 334: 76-78.
  36. Lichtenstein, K. A., C. Armon, A. Baron, A. C. Moorman, K. C. Wood, and S. D. Holmberg. 2005. Modification of the incidence of drug-associated symmetrical peripheral neuropathy by host and disease factors in the HIV outpatient study cohort. *Clin. Infect. Dis.* 40: 148-157.
  37. Phillips, A. N., B. Gazzard, R. Gilson, P. Easterbrook, M. Johnson, J. Walsh, C. Leen, M. Fisher, C. Orkin, J. Anderson, D. Pillay, V. Delpech, C. Sabin, A. Schwenk, D. Dunn, M. Gompels, T. Hill, K. Porter, and A. Babiker. 2007. Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naive individuals with high CD4 cell count. *AIDS* 21: 1717-1721.
  38. Cain, L. E., R. Logan, J. M. Robins, J. A. Sterne, C. Sabin, L. Bansi, A. Justice, J. Goulet, S. A. van, W. F. de, H. C. Bucher, W. von, V. A. Esteve, J. Casabona, A. J. del, S. Moreno, R. Seng, L. Meyer, S. Perez-Hoyos, R. Muga, S. Lodi, E. Lanoy, D. Costagliola, and M. A. Hernan. 2011. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann. Intern. Med.* 154: 509-515.
  39. 2011. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1



seroconverters. *Arch. Intern. Med.* 171: 1560-1569.

40. Kitahata, M. M., S. J. Gange, A. G. Abraham, B. Merriman, M. S. Saag, A. C. Justice, R. S. Hogg, S. G. Deeks, J. J. Eron, J. T. Brooks, S. B. Rourke, M. J. Gill, R. J. Bosch, J. N. Martin, M. B. Klein, L. P. Jacobson, B. Rodriguez, T. R. Sterling, G. D. Kirk, S. Napravnik, A. R. Rachlis, L. M. Calzavara, M. A. Horberg, M. J. Silverberg, K. A. Gebo, J. J. Goedert, C. A. Benson, A. C. Collier, S. E. Van Rompaey, H. M. Crane, R. G. McKaig, B. Lau, A. M. Freeman, and R. D. Moore. 2009. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N. Engl. J. Med.* 360: 1815-1826.
41. Gebo, K. A., J. E. Gallant, J. C. Keruly, and R. D. Moore. 2004. Absolute CD4 vs. CD4 percentage for predicting the risk of opportunistic illness in HIV infection. *J Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 36: 1028-1033.
42. Bongiovanni, M., A. Gori, A. C. Lepri, A. Antinori, L. A. De, G. Pagano, A. Chiodera, M. Puoti, and A. Monforte. 2007. Is the CD4 cell percentage a better marker of immunosuppression than the absolute CD4 cell count in HIV-infected patients with cirrhosis? *Clin Infect Dis* 45: 650-653.
43. Gandhi, R. T. 2007. Cirrhosis is associated with low CD4+ T cell counts: implications for HIV-infected patients with liver disease. *Clin Infect Dis* 44: 438-440.
44. McGovern, B. H., Y. Golan, M. Lopez, D. Pratt, A. Lawton, G. Moore, M. Epstein, and T. A. Knox. 2007. The impact of cirrhosis on CD4+ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis* 44: 431-437.
45. Lombardo, L., A. Capaldi, G. Poccardi, and P. Vineis. 1995. Peripheral blood CD3 and CD4 T-lymphocyte reduction correlates with severity of liver cirrhosis. *Int. J Clin Lab Res.* 25: 153-156.
46. Liu, Z., W. G. Cumberland, L. E. Hultin, H. E. Prince, R. Detels, and J. V. Giorgi. 1997. 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. Retrovirol.* 16: 83-92.
47. Mocroft, A., M. Bofill, M. Lipman, E. Medina, N. Borthwick, A. Timms, L. Batista, M. Winter, C. A. Sabin, M. Johnson, C. A. Lee, A. Phillips, and G. Janossy. 1997. CD8+,CD38+ lymphocyte percent: a useful immunological marker for monitoring HIV-1-infected patients. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 14: 158-162.
48. Langford, S. E., J. Ananworanich, and D. A. Cooper. 2007. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Res. Ther.* 4: 11.
49. Mellors, J. W., A. Munoz, J. V. Giorgi, J. B. Margolick, C. J. Tassoni, P. Gupta, L. A. Kingsley, J. A. Todd, A. J. Saah, R. Detels, J. P. Phair, and C. R. J. Rinaldo. 1997. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 126: 946-954.





50. Rodriguez, B., A. K. Sethi, V. K. Cheruvu, W. Mackay, R. J. Bosch, M. Kitahata, S. L. Boswell, W. C. Mathews, D. R. Bangsberg, J. Martin, C. C. Whalen, S. Sieg, S. Yadavalli, S. G. Deeks, and M. M. Lederman. 2006. Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated HIV infection. *Jama* 296: 1498-1506.
51. Phair, J. P., J. W. Mellors, R. Detels, J. B. Margolick, and A. Munoz. 2002. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS* 16: 2455-2459.
52. Qurishi, N., C. Kreuzberg, G. Luchters, W. Effenberger, B. Kupfer, T. Sauerbruch, J. K. Rockstroh, and U. Spengler. 2003. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 362: 1708-1713.
53. 2000. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet* 355: 1131-1137.
54. Pezzotti, P., A. N. Phillips, M. Dorrucchi, A. C. Lepri, N. Galai, D. Vlahov, and G. Rezza. 1996. Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. HIV Italian Seroconversion Study Group. *BMJ* 313: 583-586.
55. Rosenberg, P. S., J. J. Goedert, and R. J. Biggar. 1994. Effect of age at seroconversion on the natural AIDS incubation distribution. Multicenter Hemophilia Cohort Study and the International Registry of Seroconverters. *AIDS* 8: 803-810.
56. Pezzotti, P., A. N. Phillips, M. Dorrucchi, A. C. Lepri, N. Galai, D. Vlahov, and G. Rezza. 1996. Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. HIV Italian Seroconversion Study Group. *BMJ* 313: 583-586.
57. Phillips, A., and P. Pezzotti. 2004. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* 18: 51-58.
58. Cozzi, L. A., C. A. Sabin, A. N. Phillips, C. A. Lee, P. Pezzotti, and G. Rezza. 1998. The rate of CD4 decline as a determinant of progression to AIDS independent of the most recent CD4 count. The Italian Seroconversion Study. *Epidemiol. Infect* 121: 369-376.
59. El-Sadr, W. M., J. D. Lundgren, J. D. Neaton, F. Gordin, D. Abrams, R. C. Arduino, A. Babiker, W. Burman, N. Clumeck, C. J. Cohen, D. Cohn, D. Cooper, J. Darbyshire, S. Emery, G. Fatkenheuer, B. Gazzard, B. Grund, J. Hoy, K. Klingman, M. Losso, N. Markowitz, J. Neuhaus, A. Phillips, and C. Rappoport. 2006. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N. Engl. J. Med.* 355: 2283-2296.
60. Grunfeld, C., J. A. Delaney, C. Wanke, J. S. Currier, R. Scherzer, M. L. Biggs, P. C. Tien, M. G. Shlipak, S. Sidney, J. F. Polak, D. O'Leary, P. Bacchetti, and R. A. Kronmal. 2009. Preclinical atherosclerosis



- due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS* 23: 1841-1849.
61. Calmy, A., A. Gayet-Ageron, F. Montecucco, A. Nguyen, F. Mach, F. Burger, S. Ubolyam, A. Carr, K. Ruxungtham, B. Hirschel, and J. Ananworanich. 2009. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *AIDS* 23: 929-939.
  62. Kuller, L. H., R. Tracy, W. Bellosso, W. S. de, F. Drummond, H. C. Lane, B. Ledergerber, J. Lundgren, J. Neuhaus, D. Nixon, N. I. Paton, and J. D. Neaton. 2008. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS. Med.* 5: e203.
  63. Pedersen, C., T. Katzenstein, C. Nielsen, J. D. Lundgren, and J. Gerstoft. 1997. 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* 16: 93-99.
  64. Henrard, D. R., E. Daar, H. Farzadegan, S. J. Clark, J. Phillips, G. M. Shaw, and M. P. Busch. 1995. Virologic and immunologic characterization of symptomatic and asymptomatic primary HIV-1 infection. *J Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 9: 305-310.
  65. Pedersen, C., T. Katzenstein, C. Nielsen, J. D. Lundgren, and J. Gerstoft. 1997. 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.* 16: 93-99.
  66. Vanhems, P., J. Lambert, D. A. Cooper, L. Perrin, A. Carr, B. Hirschel, J. Vizzard, L. S. Kinloch-de, and R. Allard. 1998. Severity and prognosis of acute human immunodeficiency virus type 1 illness: a dose-response relationship. *Clin Infect Dis* 26: 323-329.
  67. Vanhems, P., B. Hirschel, A. N. Phillips, D. A. Cooper, J. Vizzard, J. Brassard, and L. Perrin. 2000. 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* 182: 334-337.
  68. Lindback, S., C. Brostrom, A. Karlsson, and H. Gaines. 1994. Does symptomatic primary HIV-1 infection accelerate progression to CDC stage IV disease, CD4 count below 200 x 10<sup>6</sup>/l, AIDS, and death from AIDS? *BMJ* 309: 1535-1537.
  69. Kinloch-De, L. S., B. J. Hirschel, B. Hoen, D. A. Cooper, B. Tindall, A. Carr, J. H. Saurat, N. Clumeck, A. Lazzarin, L. Mathiesen, and . 1995. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 333: 408-413.
  70. Lindback, S., J. Vizzard, D. A. Cooper, and H. Gaines. 1999. Long-term prognosis following zidovudine monotherapy in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Infect. Dis.* 179: 1549-1552.
  71. Kaufmann, D. E., M. Lichterfeld, M. Altfeld, M. M. Addo, M. N. Johnston, P. K. Lee, B. S. Wagner, E. T. Kalife, D. Strick, E. S. Rosenberg, and B. D. Walker. 2004. Limited durability of viral control





following treated acute HIV infection. *PLoS. Med.* 1: e36.

72. Hoen, B., I. Fournier, C. Lacabaratz, M. Burgard, I. Charreau, M. L. Chaix, J. M. Molina, J. M. Livrozet, A. Venet, F. Raffi, J. P. Aboulker, and C. Rouzioux. 2005. Structured treatment interruptions in primary HIV-1 infection: the ANRS 100 PRIMSTOP trial. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 40: 307-316.
73. Smith, D. E., B. D. Walker, D. A. Cooper, E. S. Rosenberg, and J. M. Kaldor. 2004. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS* 18: 709-718.
74. Steingrover, R., E. F. Garcia, I. G. van Valkengoed, V. Bekker, D. Bezemer, F. P. Kroon, L. Dekker, M. Prins, W. F. de, J. M. Lange, and J. M. Prins. 2010. Transient lowering of the viral set point after temporary antiretroviral therapy of primary HIV type 1 infection. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 26: 379-387.
75. Grijzen, M. L., F. W. Wit, S. Jurriaans, F. P. Kroon, E. F. Schippers, P. Koopmans, L. Gras, J. M. Lange, and J. M. Prins. 2014. Temporary treatment during primary HIV infection does not affect virologic response to subsequent long-term treatment. *PLoS. ONE.* 9: e89639.
76. Hogan, C. M., V. DeGruttola, X. Sun, S. A. Fiscus, R. C. Del, C. B. Hare, M. Markowitz, E. Connick, B. Macatangay, K. T. Tashima, B. Kallungal, R. Camp, T. Morton, E. S. Daar, and S. Little. 2012. 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.* 205: 87-96.
77. Fidler, S., K. Porter, F. Ewings, J. Frater, G. Ramjee, D. Cooper, H. Rees, M. Fisher, M. Schechter, P. Kaleebu, G. Tambussi, S. Kinloch, J. M. Miro, A. Kelleher, M. McClure, S. Kaye, M. Gabriel, R. Phillips, J. Weber, and A. Babiker. 2013. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N. Engl. J. Med.* 368: 207-217.
78. del, R. J., J. Castilla, V. Hernando, C. Rodriguez, and S. Garcia. 2010. Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study. *BMJ* 340: c2205.
79. Castilla, J., R. J. del, V. Hernando, B. Marinovich, S. Garcia, and C. Rodriguez. 2005. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 40: 96-101.
80. Attia, S., M. Egger, M. Muller, M. Zwahlen, and N. Low. 2009. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 23: 1397-1404.
81. Hughes, J. P., J. M. Baeten, J. R. Lingappa, A. S. Magaret, A. Wald, B. G. de, J. Kiarie, M. Inambao, W. Kilembe, C. Farquhar, and C. Celum. 2012. Determinants of per-coital-act HIV-1 infectivity among African HIV-1-serodiscordant couples. *J. Infect. Dis.* 205: 358-365.



82. Ghosn, J., V. Thibault, C. Delaugerre, H. Fontaine, O. Lortholary, C. Rouzioux, S. Pol, and M. L. Chaix. 2008. Sexually transmitted hepatitis C virus superinfection in HIV/hepatitis C virus co-infected men who have sex with men. *AIDS* 22: 658-661.
83. Vogel, M. 2007. Epidemiology and treatment of sexually transmitted acute hepatitis C. *Curr. Opin. HIV. AIDS* 2: 454-459.
84. Walmsley, S., B. Bernstein, M. King, J. Arribas, G. Beall, P. Ruane, M. Johnson, D. Johnson, R. Lalonde, A. Japour, S. Brun, and E. Sun. 2002. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N. Engl. J. Med.* 346: 2039-2046.
85. Gathe, J. C., Jr., P. Ive, R. Wood, D. Schurmann, N. C. Bellos, E. DeJesus, A. Gladysz, C. Garris, and J. Yeo. 2004. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *AIDS* 18: 1529-1537.
86. Yeni, P., D. A. Cooper, J. P. Aboulker, A. G. Babiker, D. Carey, J. H. Darbyshire, M. Florida, P. M. Girard, R. L. Goodall, M. H. Hooker, A. Mijch, V. Meiffredy, and B. Salzberger. 2006. 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* 368: 287-298.
87. Staszewski, S., J. Morales-Ramirez, K. T. Tashima, A. Rachlis, D. Skest, J. Stanford, R. Stryker, P. Johnson, D. F. Labriola, D. Farina, D. J. Manion, and N. M. Ruiz. 1999. 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.* 341: 1865-1873.
88. Riddler, S. A., R. Haubrich, A. G. DiRienzo, L. Peeples, W. G. Powderly, K. L. Klingman, K. W. Garren, T. George, J. F. Rooney, B. Brizz, U. G. Laloo, R. L. Murphy, S. Swindells, D. Havlir, and J. W. Mellors. 2008. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.* 358: 2095-2106.
89. Gulick, R. M., H. J. Ribaldo, C. M. Shikuma, C. Lalama, B. R. Schackman, W. A. Meyer, III, E. P. Acosta, J. Schouten, K. E. Squires, C. D. Pilcher, R. L. Murphy, S. L. Koletar, M. Carlson, R. C. Reichman, B. Bastow, K. L. Klingman, and D. R. Kuritzkes. 2006. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *Jama* 296: 769-781.
90. Eron, J., Jr., P. Yeni, J. Gathe, Jr., V. Estrada, E. DeJesus, S. Staszewski, P. Lackey, C. Katlama, B. Young, L. Yau, D. Sutherland-Phillips, P. Wannamaker, C. Vavro, L. Patel, J. Yeo, and M. Shaefer. 2006. 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* 368: 476-482.
91. Walmsley, S. L., A. Antela, N. Clumeck, D. Duiculescu, A. Eberhard, F. Gutierrez, L. Hocqueloux, F. Maggiolo, U. Sandkovsky, C. Granier, K. Pappa, B. Wynne, S. Min, and G. Nichols. 2013.



- Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.* 369: 1807-1818.
92. Raffi, F., H. Jaeger, E. Quiros-Roldan, H. Albrecht, E. Belonosova, J. M. Gatell, J. G. Baril, P. Domingo, C. Brennan, S. Almond, and S. Min. 2013. 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.* 13: 927-935.
93. Clotet, B., J. Feinberg, L. J. van, M. A. Khuong-Josses, A. Antinori, I. Dumitru, V. Pokrovskiy, J. Fehr, R. Ortiz, M. Saag, J. Harris, C. Brennan, T. Fujiwara, and S. Min. 2014. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet.*
94. Sax, P. E., E. DeJesus, A. Mills, A. Zolopa, C. Cohen, D. Wohl, J. E. Gallant, H. C. Liu, L. Zhong, K. Yale, K. White, B. P. Kearney, J. Szwarcberg, E. Quirk, and A. K. Cheng. 2012. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 379: 2439-2448.
95. DeJesus, E., J. K. Rockstroh, K. Henry, J. M. Molina, J. Gathe, S. Ramanathan, X. Wei, K. Yale, J. Szwarcberg, K. White, A. K. Cheng, and B. P. Kearney. 2012. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 379: 2429-2438.
96. Rockstroh, J. K., E. DeJesus, J. L. Lennox, Y. Yazdanpanah, M. S. Saag, H. Wan, A. J. Rodgers, M. L. Walker, M. Miller, M. J. DiNubile, B. Y. Nguyen, H. Teppler, R. Leavitt, and P. Sklar. 2013. 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.* 63: 77-85.
97. Gulick, R. M., H. J. Ribaldo, C. M. Shikuma, S. Lustgarten, K. E. Squires, W. A. Meyer, III, E. P. Acosta, B. R. Schackman, C. D. Pilcher, R. L. Murphy, W. E. Maher, M. D. Witt, R. C. Reichman, S. Snyder, K. L. Klingman, and D. R. Kuritzkes. 2004. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.* 350: 1850-1861.
98. Oette, M., S. Reuter, R. Kaiser, T. Lengauer, G. Fatkenheuer, H. Knechten, M. Hower, H. Pfister, and D. Haussinger. 2012. Epidemiology of Transmitted Drug Resistance in Chronically HIV-Infected Patients in Germany: The RESINA Study 2001-2009. *Intervirology* 55: 154-159.
99. Bartmeyer, B., C. Kuecherer, C. Houareau, J. Werning, K. Keeren, S. Somogyi, C. Kollan, H. Jessen, S. Dupke, and O. Hamouda. 2010. Prevalence of transmitted drug resistance and impact of transmitted resistance on treatment success in the German HIV-1 Seroconverter Cohort. *PLoS. One.* 5: e12718.



100. Zu, K. F., R. Scheufele, C. Kucherer, K. Jansen, S. Somogyi, S. Dupke, H. Jessen, D. Schurmann, O. Hamouda, K. Meixenberger, and B. Bartmeyer. 2014. 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.* 9: e95956.
101. Violin, M., A. Cozzi-Lepri, R. Velleca, A. Vincenti, S. D'Elia, F. Chiodo, F. Ghinelli, A. Bertoli, M. A. D'Arminio, C. F. Perno, M. Moroni, and C. Balotta. 2004. Risk of failure in patients with 215 HIV-1 revertants starting their first thymidine analog-containing highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 18: 227-235.
102. Saag, M. S., P. Cahn, F. Raffi, M. Wolff, D. Pearce, J. M. Molina, W. Powderly, A. L. Shaw, E. Mondou, J. Hinkle, K. Borroto-Esoda, J. B. Quinn, D. W. Barry, and F. Rousseau. 2004. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. *Jama* 292: 180-189.
103. Little, S. J., S. Holte, J. P. Routy, E. S. Daar, M. Markowitz, A. C. Collier, R. A. Koup, J. W. Mellors, E. Connick, B. Conway, M. Kilby, L. Wang, J. M. Whitcomb, N. S. Hellmann, and D. D. Richman. 2002. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N. Engl. J. Med.* 347: 385-394.
104. Wittkop, L., H. F. Gunthard, W. F. de, D. Dunn, A. Cozzi-Lepri, L. A. De, C. Kucherer, N. Obel, W. von, V. B. Masquelier, C. Stephan, C. Torti, A. Antinori, F. Garcia, A. Judd, K. Porter, R. Thiebaut, H. Castro, A. I. van Sighem, C. Colin, J. Kjaer, J. D. Lundgren, R. Paredes, A. Pozniak, B. Clotet, A. Phillips, D. Pillay, and G. Chene. 2011. 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.* 11: 363-371.
105. Shet, A., L. Berry, H. Mohri, S. Mehandru, C. Chung, A. Kim, P. Jean-Pierre, C. Hogan, V. Simon, D. Boden, and M. Markowitz. 2006. Tracking the prevalence of transmitted antiretroviral drug-resistant HIV-1: a decade of experience. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 41: 439-446.
106. Oette, M., R. Kaiser, M. Daumer, R. Petch, G. Fatkenheuer, H. Carls, J. K. Rockstroh, D. Schmalzer, J. Stechel, T. Feldt, H. Pfister, and D. Haussinger. 2006. Primary HIV drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 41: 573-581.
107. Alteri, C., M. M. Santoro, I. Abbate, G. Rozera, A. Bruxelles, B. Bartolini, C. Gori, F. Forbici, N. Orchi, V. Tozzi, G. Palamara, A. Antinori, P. Narciso, E. Girardi, V. Svicher, F. Ceccherini-Silberstein, M. R. Capobianchi, and C. F. Perno. 2011. '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.* 66: 2615-2623.
108. Li, J. Z., R. Paredes, H. J. Ribaldo, E. S. Svarovskaia, K. J. Metzner, M. J. Kozal, K. H. Hullsiek, M. Balduin, M. R. Jakobsen, A. M. Geretti, R. Thiebaut, L. Ostergaard, B. Masquelier, J. A. Johnson, M. D. Miller, and D. R. Kuritzkes. 2011. Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of



- NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis. *Jama* 305: 1327-1335.
109. Bartlett, J. A., M. J. Fath, R. Demasi, A. Hermes, J. Quinn, E. Mondou, and F. Rousseau. 2006. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS* 20: 2051-2064.
110. Pozniak, A. L., J. E. Gallant, E. DeJesus, J. R. Arribas, B. Gazzard, R. E. Campo, S. S. Chen, D. McColl, J. Enejosa, J. J. Toole, and A. K. Cheng. 2006. 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.* 43: 535-540.
111. Gallant, J. E., S. Staszewski, A. L. Pozniak, E. DeJesus, J. M. Suleiman, M. D. Miller, D. F. Coakley, B. Lu, J. J. Toole, and A. K. Cheng. 2004. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *Jama* 292: 191-201.
112. Moyle, G. J., C. A. Sabin, J. Cartledge, M. Johnson, E. Wilkins, D. Churchill, P. Hay, A. Fakoya, M. Murphy, G. Scullard, C. Leen, and G. Reilly. 2006. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS* 20: 2043-2050.
113. Stellbrink, H. J., C. Orkin, J. R. Arribas, J. Compston, J. Gerstoft, W. E. Van, A. Lazzarin, G. Rizzardini, H. G. Sprenger, J. Lambert, G. Sture, D. Leather, S. Hughes, P. Zucchi, and H. Pearce. 2010. 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.* 51: 963-972.
114. McComsey, G. A., D. Kitch, E. S. Daar, C. Tierney, N. C. Jahed, P. Tebas, L. Myers, K. Melbourne, B. Ha, and P. E. Sax. 2011. 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.* 203: 1791-1801.
115. Rauch, A., D. Nolan, A. Martin, E. McKinnon, C. Almeida, and S. Mallal. 2006. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 43: 99-102.
116. Mallal, S., D. Nolan, C. Witt, G. Masel, A. M. Martin, C. Moore, D. Sayer, A. Castley, C. Mamotte, D. Maxwell, I. James, and F. T. Christiansen. 2002. Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 359: 727-732.
117. Mallal, S., E. Phillips, G. Carosi, J. M. Molina, C. Workman, J. Tomazic, E. Jagel-Guedes, S. Rugina, O.



- Kozyrev, J. F. Cid, P. Hay, D. Nolan, S. Hughes, A. Hughes, S. Ryan, N. Fitch, D. Thorborn, and A. Benbow. 2008. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N. Engl. J. Med.* 358: 568-579.
118. Sax, P. E., C. Tierney, A. C. Collier, E. S. Daar, K. Mollan, C. Budhathoki, C. Godfrey, N. C. Jahed, L. Myers, D. Katzenstein, A. Farajallah, J. F. Rooney, B. Ha, W. C. Woodward, J. Feinberg, K. Tashima, R. L. Murphy, and M. A. Fischl. 2011. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J. Infect. Dis.* 204: 1191-1201.
119. Daar, E. S., C. Tierney, M. A. Fischl, P. E. Sax, K. Mollan, C. Budhathoki, C. Godfrey, N. C. Jahed, L. Myers, D. Katzenstein, A. Farajallah, J. F. Rooney, K. A. Pappa, W. C. Woodward, K. Patterson, H. Bolivar, C. A. Benson, and A. C. Collier. 2011. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann. Intern. Med.* 154: 445-456.
120. Hill, A., and W. Sawyer. 2009. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: meta-regression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients. *HIV. Med.* 10: 527-535.
121. Phillips, A. N., A. Carr, J. Neuhaus, F. Visnegarwala, R. Prineas, W. J. Burman, I. Williams, F. Drummond, D. Duprez, W. H. Belloso, F. D. Goebel, B. Grund, A. Hatzakis, J. Vera, and J. D. Lundgren. 2008. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther.* 13: 177-187.
122. Sabin, C. A., S. W. Worm, R. Weber, P. Reiss, W. El-Sadr, F. Dabis, W. S. de, M. Law, M. A. D'Arminio, N. Friis-Moller, O. Kirk, C. Pradier, I. Weller, A. N. Phillips, and J. D. Lundgren. 2008. 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* 371: 1417-1426.
123. Cruciani, M., V. Zanichelli, G. Serpelloni, O. Bosco, M. Malena, R. Mazzi, C. Mengoli, S. G. Parisi, and G. Moyle. 2011. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 25: 1993-2004.
124. Bavinger, C., E. Bendavid, K. Niehaus, R. A. Olshen, I. Olkin, V. Sundaram, N. Wein, M. Holodniy, N. Hou, D. K. Owens, and M. Desai. 2013. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS. ONE.* 8: e59551.
125. Marcelin, A. G., C. Charpentier, M. Wirden, R. Landman, M. A. Valantin, A. Simon, C. Katlama, P. Yeni, D. Descamps, C. Aubron-Olivier, and V. Calvez. 2012. Resistance profiles of emtricitabine and lamivudine in tenofovir-containing regimens. *J. Antimicrob. Chemother.*
126. McColl, D. J., N. Margot, S. S. Chen, J. Harris, K. Borroto-Esoda, and M. D. Miller. 2011. 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* 12: 61-70.

127. Svicher, V., C. Alteri, A. Artese, F. Forbici, M. M. Santoro, D. Schols, L. K. Van, S. Alcaro, G. Costa, C. Tommasi, M. Zaccarelli, P. Narciso, A. Antinori, F. Ceccherini-Silberstein, J. Balzarini, and C. F. Perno. 2010. Different evolution of genotypic resistance profiles to emtricitabine versus lamivudine in tenofovir-containing regimens. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 55: 336-344.
128. Drogan, D., P. Rauch, D. Hoffmann, H. Walter, and K. J. Metzner. 2010. 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.* 86: 312-315.
129. Rousseau, F. S., C. Wakeford, H. Mommeja-Marin, I. Sanne, C. Moxham, J. Harris, L. Hulett, L. H. Wang, J. B. Quinn, and D. W. Barry. 2003. Prospective randomized trial of emtricitabine versus lamivudine short-term monotherapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Infect. Dis.* 188: 1652-1658.
130. Spaulding, A., G. W. Rutherford, and N. Siegfried. 2010. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naive individuals. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD008740.
131. Margot, N. A., J. Enejosa, A. K. Cheng, M. D. Miller, and D. J. McColl. 2009. Development of HIV-1 drug resistance through 144 weeks in antiretroviral-naive subjects on emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz compared with lamivudine/zidovudine and efavirenz in study GS-01-934. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 52: 209-221.
132. Arribas, J. R., A. L. Pozniak, J. E. Gallant, E. DeJesus, B. Gazzard, R. E. Campo, S. S. Chen, D. McColl, C. B. Holmes, J. Enejosa, J. J. Toole, and A. K. Cheng. 2008. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 47: 74-78.
133. Pozniak, A. L., J. E. Gallant, E. DeJesus, J. R. Arribas, B. Gazzard, R. E. Campo, S. S. Chen, D. McColl, J. Enejosa, J. J. Toole, and A. K. Cheng. 2006. 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.* 43: 535-540.
134. DeJesus, E., G. Herrera, E. Teofilo, J. Gerstoft, C. B. Buendia, J. D. Brand, C. H. Brothers, J. Hernandez, S. A. Castillo, T. Bonny, E. R. Lanier, and T. R. Scott. 2004. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin. Infect. Dis.* 39: 1038-1046.
135. Gallant, J. E., E. DeJesus, J. R. Arribas, A. L. Pozniak, B. Gazzard, R. E. Campo, B. Lu, D. McColl, S. Chuck, J. Enejosa, J. J. Toole, and A. K. Cheng. 2006. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs.



- zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N. Engl. J. Med.* 354: 251-260.
136. Chowers, M., B. S. Gottesman, L. Leibovici, J. M. Schapiro, and M. Paul. 2010. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination therapy for HIV patients: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 29: 779-786.
137. Maggiolo, F., M. Migliorino, R. Maserati, A. Pan, M. Rizzi, G. Provettoni, L. Rizzi, and F. Suter. 2001. Virological and immunological responses to a once-a-day antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine and efavirenz. *Antivir. Ther.* 6: 249-253.
138. van, L. F., P. Phanuphak, K. Ruxrungtham, E. Baraldi, S. Miller, B. Gazzard, P. Cahn, U. G. Laloo, d. W. van, I. D. R. Malan, M. A. Johnson, B. R. Santos, F. Mulcahy, R. Wood, G. C. Levi, G. Reboredo, K. Squires, I. Cassetti, D. Petit, F. Raffi, C. Katlama, R. L. Murphy, A. Horban, J. P. Dam, E. Hassink, L. R. van, P. Robinson, F. W. Wit, and J. M. Lange. 2004. 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* 363: 1253-1263.
139. Staszewski, S., P. Keiser, J. Montaner, F. Raffi, J. Gathe, V. Brotas, C. Hicks, S. M. Hammer, D. Cooper, M. Johnson, S. Tortell, A. Cutrell, D. Thorborn, R. Isaacs, S. Hetherington, H. Steel, and W. Spreen. 2001. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *Jama* 285: 1155-1163.
140. Munderi, P., A. S. Walker, C. Kityo, A. G. Babiker, F. Ssali, A. Reid, J. H. Darbyshire, H. Grosskurth, P. Mugenyi, D. M. Gibb, and C. F. Gilks. 2010. Nevirapine/zidovudine/lamivudine has superior immunological and virological responses not reflected in clinical outcomes in a 48-week randomized comparison with abacavir/zidovudine/lamivudine in HIV-infected Ugandan adults with low CD4 cell counts. *HIV. Med.* 11: 334-344.
141. Kumar, P. N., P. Salvato, A. LaMarca, E. DeJesus, P. Patel, D. McClernon, A. Florance, and M. S. Shaefer. 2009. A randomized, controlled trial of initial anti-retroviral therapy with abacavir/lamivudine/zidovudine twice-daily compared to atazanavir once-daily with lamivudine/zidovudine twice-daily in HIV-infected patients over 48 weeks (ESS100327, the ACTION Study). *AIDS Res. Ther.* 6: 3.
142. Perez-Elias, M. J., A. Moreno, S. Moreno, D. Lopez, A. Antela, J. L. Casado, F. Drona, C. Gutierrez, C. Quereda, E. Navas, V. Abaira, and M. A. Rodriguez. 2005. Higher virological effectiveness of NNRTI-based antiretroviral regimens containing nevirapine or efavirenz compared to a triple NRTI regimen as initial therapy in HIV-1-infected adults. *HIV. Clin. Trials* 6: 312-319.
143. Rey, D., M. Krebs, M. Partisani, G. Hess, C. Cheneau, M. Priester, C. Bernard-Henry, M. E. de, and J. M. Lang. 2006. Virologic response of zidovudine, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate combination in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 43: 530-534.
144. Ferrer, E., J. M. Gatell, P. Sanchez, P. Domingo, T. Puig, J. Niubo, C. Cortes, S. Veloso, E. Pedrol, A.





- Leon, M. Gutierrez, and D. Podzamczar. 2008. Zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-infected naive patients: a 96-week prospective one-arm pilot study. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 24: 931-934.
145. Elion, R., C. Cohen, E. DeJesus, R. Redfield, J. Gathe, R. Hsu, L. Yau, L. Ross, B. Ha, R. E. Lanier, and T. Scott. 2006. Once-daily abacavir/lamivudine/zidovudine plus tenofovir for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral-naive subjects: a 48-week pilot study. *HIV. Clin. Trials* 7: 324-333.
146. Moyle, G., C. Higgs, A. Teague, S. Mandalia, M. Nelson, M. Johnson, M. Fisher, and B. Gazzard. 2006. An open-label, randomized comparative pilot study of a single-class quadruple therapy regimen versus a 2-class triple therapy regimen for individuals initiating antiretroviral therapy. *Antivir. Ther.* 11: 73-78.
147. Puls, R. L., P. Srasuebku, K. Petoumenos, C. Boesecke, C. Duncombe, W. H. Belloso, J. M. Molina, L. Li, A. Avihingsanon, B. Gazzard, D. A. Cooper, and S. Emery. 2010. Efavirenz versus boosted atazanavir or zidovudine and abacavir in antiretroviral treatment-naive, HIV-infected subjects: week 48 data from the Altair study. *Clin. Infect. Dis.* 51: 855-864.
148. Sarner, L., and A. Fakoya. 2002. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm. Infect.* 78: 58-59.
149. Gerstoft, J., O. Kirk, N. Obel, C. Pedersen, L. Mathiesen, H. Nielsen, T. L. Katzenstein, and J. D. Lundgren. 2003. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS* 17: 2045-2052.
150. Boubaker, K., M. Flepp, P. Sudre, H. Furrer, A. Haensel, B. Hirschel, K. Boggian, J. P. Chave, E. Bernasconi, M. Egger, M. Opravil, M. Rickenbach, P. Francioli, and A. Telenti. 2001. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 33: 1931-1937.
151. Maitland, D., G. Moyle, J. Hand, S. Mandalia, M. Boffito, M. Nelson, and B. Gazzard. 2005. Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz: 12-week results from a randomized trial. *AIDS* 19: 1183-1188.
152. Leon, A., J. Mallolas, E. Martinez, E. De Lazzari, T. Pumarola, M. Larrousse, A. Milincovic, M. Lonca, J. L. Blanco, M. Laguno, A. Biglia, and J. M. Gatell. 2005. High rate of virological failure in maintenance antiretroviral therapy with didanosine and tenofovir. *AIDS* 19: 1695-1697.
153. van, L. F., P. Phanuphak, K. Ruxrungtham, E. Baraldi, S. Miller, B. Gazzard, P. Cahn, U. G. Laloo, d. W. van, I. D. R. Malan, M. A. Johnson, B. R. Santos, F. Mulcahy, R. Wood, G. C. Levi, G. Reboledo, K. Squires, I. Cassetti, D. Petit, F. Raffi, C. Katlama, R. L. Murphy, A. Horban, J. P. Dam, E. Hassink, L. R. van, P. Robinson, F. W. Wit, and J. M. Lange. 2004. 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* 363: 1253-1263.



154. Nunez, M., V. Soriano, L. Martin-Carbonero, A. Barrios, P. Barreiro, F. Blanco, T. Garcia-Benayas, and J. Gonzalez-Lahoz. 2002. SENC (Spanish efavirenz vs. nevirapine comparison) trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals. *HIV Clin. Trials* 3: 186-194.
155. Soriano, V., K. Arasteh, H. Migrone, T. Lutz, M. Opravil, J. Andrade-Villanueva, F. Antunes, P. G. Di, D. Podzamczar, S. Taylor, P. Domingo, H. Gellermann, and R. L. de. 2011. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naive HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir. Ther.* 16: 339-348.
156. Hoffmann, C., C. K. Schewe, L. Weitner, and H. J. Stellbrink. 2011. Resistance data in the ARTEN trial. *Antivir. Ther.* 16: 1135-1136.
157. De Lazzari, E., A. Leon, J. A. Arnaiz, E. Martinez, H. Knobel, E. Negredo, B. Clotet, J. Montaner, S. Storfer, M. A. Asenjo, J. Mallolas, J. M. Miro, and J. M. Gatell. 2008. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV. Med.* 9: 221-226.
158. Kesselring, A. M., F. W. Wit, C. A. Sabin, J. D. Lundgren, M. J. Gill, J. M. Gatell, A. Rauch, J. S. Montaner, W. F. de, P. Reiss, and A. Mocroft. 2009. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 23: 1689-1699.
159. Mocroft, A., S. Staszewski, R. Weber, J. Gatell, J. Rockstroh, J. Gasiorowski, G. Panos, A. Monforte, A. Rakhmanova, A. N. Phillips, and J. D. Lundgren. 2007. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral-naive and -experienced HIV-infected patients with high and low CD4+ T-cell counts. *Antivir. Ther.* 12: 325-333.
160. Cohen, C., J. Molina, P. Cahn, B. Clotet, J. Fourie, B. Grinsztejn, H. Wu, M. Johnson, M. Saag, K. Supparatpinyo, H. Crauwels, E. Lefebvre, L. Rimsky, S. Vanveggel, P. Williams, and K. Boven. 2012. 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.*
161. Cohen, C. J., J. Andrade-Villanueva, B. Clotet, J. Fourie, M. A. Johnson, K. Ruxrungtham, H. Wu, C. Zorrilla, H. Crauwels, L. T. Rimsky, S. Vanveggel, and K. Boven. 2011. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 378: 229-237.
162. Molina, J. M., P. Cahn, B. Grinsztejn, A. Lazzarin, A. Mills, M. Saag, K. Supparatpinyo, S. Walmsley, H. Crauwels, L. T. Rimsky, S. Vanveggel, and K. Boven. 2011. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 378: 238-246.
163. Gazzard, B., C. Duvivier, C. Zagler, A. Castagna, A. Hill, D. Y. van, and S. Marks. 2011. Phase 2 double-blind, randomized trial of etravirine versus efavirenz in treatment-naive patients: 48-week



results. *AIDS* 25: 2249-2258.

164. Molina, J. M., J. Andrade-Villanueva, J. Echevarria, P. Chetchotisakd, J. Corral, N. David, G. Moyle, M. Mancini, L. Percival, R. Yang, A. Thiry, and D. McGrath. 2008. 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* 372: 646-655.
165. Gallant, J. E., E. Koenig, J. Andrade-Villanueva, P. Chetchotisakd, E. DeJesus, F. Antunes, K. Arasteh, G. Moyle, G. Rizzardini, J. Fehr, Y. Liu, L. Zhong, C. Callebaut, J. Szwarcberg, M. S. Rhee, and A. K. Cheng. 2013. 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.* 208: 32-39.
166. Ortiz, R., E. DeJesus, H. Khanlou, E. Voronin, L. J. van, J. Andrade-Villanueva, J. Fourie, M. S. De, P. M. De, E. Lefebvre, T. Vangeneugden, and S. Spinosa-Guzman. 2008. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 22: 1389-1397.
167. Mills, A. M., M. Nelson, D. Jayaweera, K. Ruxrungtham, I. Cassetti, P. M. Girard, C. Workman, I. Dierynck, V. Sekar, C. V. Abeele, and L. Lavreys. 2009. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 23: 1679-1688.
168. Kakuda, T. N., M. Opsomer, M. Timmers, K. Iterbeke, T. Van De Castele, V. Hillewaert, R. Petrovic, and R. M. Hoetelmans. 2014. 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.*
169. Violari, A., M. F. Cotton, D. M. Gibb, A. G. Babiker, J. Steyn, S. A. Madhi, P. Jean-Philippe, and J. A. McIntyre. 2008. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N. Engl. J. Med.* 359: 2233-2244.
170. Orkin, C., E. DeJesus, H. Khanlou, A. Stoehr, K. Supparatpinyo, E. Lathouwers, E. Lefebvre, M. Opsomer, T. Van De Castele, and F. Tomaka. 2013. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV. Med.* 14: 49-59.
171. Worm, S. W., C. Sabin, R. Weber, P. Reiss, W. El-Sadr, F. Dabis, W. S. de, M. Law, A. D. Monforte, N. Friis-Moller, O. Kirk, E. Fontas, I. Weller, A. Phillips, and J. Lundgren. 2010. 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.* 201: 318-330.
172. Pulido, F., V. Estrada, J. G. Baril, K. Logue, K. Schewe, A. Plettenberg, D. Duiculescu, L. Yau, C.



- Vavro, M. L. Lim, and C. Pharo. 2009. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir plus ritonavir versus lopinavir/ritonavir in combination with abacavir/lamivudine over 144 weeks. *HIV Clin Trials* 10: 76-87.
173. Walmsley, S., A. Avihingsanon, J. Slim, D. J. Ward, K. Ruxrungtham, J. Brunetta, U. F. Bredeek, D. Jayaweera, C. J. Guittari, P. Larson, M. Schutz, and F. Raffi. 2009. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 50: 367-374.
174. Hunt, K., C. A. Hughes, and C. Hills-Nieminen. 2011. Protease inhibitor-associated QT interval prolongation. *Ann. Pharmacother.* 45: 1544-1550.
175. Zhang, X., P. Jordan, L. Cristea, M. Salgo, R. Farha, S. Kolis, and L. S. Lee. 2011. Thorough QT/QTc Study of Ritonavir-Boosted Saquinavir Following Multiple-Dose Administration of Therapeutic and Supratherapeutic Doses in Healthy Participants. *J. Clin. Pharmacol.*
176. Dragsted, U. B., J. Gerstoft, C. Pedersen, B. Peters, A. Duran, N. Obel, A. Castagna, P. Cahn, N. Clumeck, J. N. Bruun, J. Benetucci, A. Hill, I. Cassetti, P. Vernazza, M. Youle, Z. Fox, and J. D. Lundgren. 2003. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. *J. Infect. Dis.* 188: 635-642.
177. Arnaiz, J. A., J. Mallolas, D. Podzamczar, J. Gerstoft, J. D. Lundgren, P. Cahn, G. Fatkenheuer, A. rminio-Monforte, A. Casiro, P. Reiss, D. M. Burger, M. Stek, and J. M. Gatell. 2003. Continued indinavir versus switching to indinavir/ritonavir in HIV-infected patients with suppressed viral load. *AIDS* 17: 831-840.
178. Lennox, J. L., E. DeJesus, A. Lazzarin, R. B. Pollard, J. V. Madruga, D. S. Berger, J. Zhao, X. Xu, A. Williams-Diaz, A. J. Rodgers, R. J. Barnard, M. D. Miller, M. J. DiNubile, B. Y. Nguyen, R. Leavitt, and P. Sklar. 2009. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 374: 796-806.
179. Rockstroh, J. K., J. L. Lennox, E. DeJesus, M. S. Saag, A. Lazzarin, H. Wan, M. L. Walker, X. Xu, J. Zhao, H. Teppler, M. J. DiNubile, A. J. Rodgers, B. Y. Nguyen, R. Leavitt, and P. Sklar. 2011. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naive human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin. Infect. Dis.* 53: 807-816.
180. Lennox, J. L., E. DeJesus, D. S. Berger, A. Lazzarin, R. B. Pollard, J. V. Ramalho Madruga, J. Zhao, H. Wan, C. L. Gilbert, H. Teppler, A. J. Rodgers, R. J. Barnard, M. D. Miller, M. J. DiNubile, B. Y. Nguyen, R. Leavitt, and P. Sklar. 2010. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 55: 39-48.



181. Eron, J. J., Jr., J. K. Rockstroh, J. Reynes, J. Andrade-Villanueva, J. V. Ramalho-Madruga, L. G. Bekker, B. Young, C. Katlama, J. M. Gatell-Artigas, J. R. Arribas, M. Nelson, H. Campbell, J. Zhao, A. J. Rodgers, M. L. Rizk, L. Wenning, M. D. Miller, D. Hazuda, M. J. DiNubile, R. Leavitt, R. Isaacs, M. N. Robertson, P. Sklar, and B. Y. Nguyen. 2011. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect. Dis.* 11: 907-915.
182. Zolopa, A., P. E. Sax, E. DeJesus, A. Mills, C. Cohen, D. Wohl, J. E. Gallant, H. C. Liu, A. Plummer, K. L. White, A. K. Cheng, M. S. Rhee, and J. Szwarcberg. 2013. 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.* 63: 96-100.
183. Clumeck, N., J. M. Molina, K. Henry, J. Gathe, J. K. Rockstroh, E. DeJesus, X. Wei, K. White, M. W. Fordyce, M. S. Rhee, and J. Szwarcberg. 2014. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 65: e121-e124.
184. Cooper, D. A., J. Heera, J. Goodrich, M. Tawadrous, M. Saag, E. DeJesus, N. Clumeck, S. Walmsley, N. Ting, E. Coakley, J. D. Reeves, G. Reyes-Teran, M. Westby, E. van der Ryst, P. Iwe, L. Mohapi, H. Mingrone, A. Horban, F. Hackman, J. Sullivan, and H. Mayer. 2010. 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.* 201: 803-813.
185. Sierra-Madero, J., P. G. Di, R. Wood, M. Saag, I. Frank, C. Craig, R. Burnside, J. McCracken, D. Pontani, J. Goodrich, J. Heera, and H. Mayer. 2010. Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. *HIV. Clin. Trials* 11: 125-132.
186. Delfraissy, J. F., P. Flandre, C. Delaugerre, J. Ghosn, A. Horban, P. M. Girard, M. Norton, C. Rouzioux, A. M. Taburet, I. Cohen-Codar, P. N. Van, and J. P. Chauvin. 2008. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *AIDS* 22: 385-393.
187. Arribas, J. R., F. Pulido, R. Delgado, A. Lorenzo, P. Miralles, A. Arranz, J. J. Gonzalez-Garcia, C. Cepeda, R. Hervas, J. R. Pano, F. Gaya, A. Carcas, M. L. Montes, J. R. Costa, and J. M. Pena. 2005. 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.* 40: 280-287.
188. Arribas, J. R., A. Horban, J. Gerstoft, G. Fatkenheuer, M. Nelson, N. Clumeck, F. Pulido, A. Hill, D. Y. van, T. Stark, and C. Moocklinghoff. 2010. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS* 24: 223-230.



189. Arribas, J. R., R. Delgado, A. Arranz, R. Munoz, J. Portilla, J. Pasquau, M. J. Perez-Elias, J. A. Iribarren, R. Rubio, A. Ocampo, M. Sanchez-Conde, H. Knobel, P. Arazo, J. Sanz, J. Lopez-Aldeguer, M. L. Montes, and F. Pulido. 2009. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 51: 147-152.
190. Cameron, D. W., B. A. da Silva, J. R. Arribas, R. A. Myers, N. C. Bellos, N. Gilmore, M. S. King, B. M. Bernstein, S. C. Brun, and G. J. Hanna. 2008. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. *J. Infect. Dis.* 198: 234-240.
191. Taiwo, B., L. Zheng, S. Gallien, R. M. Matining, D. R. Kuritzkes, C. C. Wilson, B. I. Berzins, E. P. Acosta, B. Bastow, P. S. Kim, and J. J. Eron, Jr. 2011. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naive HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS* 25: 2113-2122.
192. Reynes, J., A. Lawal, F. Pulido, R. Soto-Malave, J. Gathe, M. Tian, L. M. Fredrick, T. J. Podsadecki, and A. M. Nilius. 2011. 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* 12: 255-267.
193. Mills, A., D. Mildvan, D. Podzamczar, G. Fatkenheuer, M. Leal, S. Than, S. R. Valluri, C. Craig, L. McFadyen, M. Vourvahis, J. Heera, H. Valdez, A. R. Rinehart, and S. Portsmouth. 2013. Maraviroc once-daily nucleoside analog-sparing regimen in treatment-naive patients: randomized, open-label pilot study. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 62: 164-170.
194. Stoll, M., C. Kollan, F. Bergmann, J. Bogner, G. Faetkenheuer, C. Fritzsche, K. Hoeper, H. A. Horst, L. J. van, A. Plettenberg, S. Reuter, J. Rockstroh, H. J. Stellbrink, O. Hamouda, and B. Bartmeyer. 2011. Calculation of direct antiretroviral treatment costs and potential cost savings by using generics in the German HIV ClinSurv cohort. *PLoS. One.* 6: e23946.
195. Nettles, R. E., T. L. Kieffer, P. Kwon, D. Monie, Y. Han, T. Parsons, J. Cofrancesco, Jr., J. E. Gallant, T. C. Quinn, B. Jackson, C. Flexner, K. Carson, S. Ray, D. Persaud, and R. F. Siliciano. 2005. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *Jama* 293: 817-829.
196. Gunthard, H. F., J. K. Wong, C. C. Ignacio, J. C. Guatelli, N. L. Riggs, D. V. Havlir, and D. D. Richman. 1998. Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance in blood and lymph nodes after a year of potent antiretroviral therapy. *J. Virol.* 72: 2422-2428.
197. Nettles, R. E., T. L. Kieffer, R. P. Simmons, J. Cofrancesco, Jr., R. D. Moore, J. E. Gallant, D. Persaud, and R. F. Siliciano. 2004. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 39: 1030-1037.
198. Pas, S., J. W. Rossen, D. Schoener, D. Thamke, A. Pettersson, R. Babel, and M. Schutten. 2010.





- 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.* 48: 1195-1200.
199. 2001. 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* 15: 309-320.
  200. Vandamme, A. M., A. Sonnerborg, M. it-Khaled, J. Albert, B. Asjo, L. Bachelier, D. Banhegyi, C. Boucher, F. Brun-Vezinet, R. Camacho, P. Clevenbergh, N. Clumeck, N. Dedes, L. A. De, H. W. Doerr, J. L. Faudon, G. Gatti, J. Gerstoft, W. W. Hall, A. Hatzakis, N. Hellmann, A. Horban, J. D. Lundgren, D. Kempf, M. Miller, V. Miller, T. W. Myers, C. Nielsen, M. Opravil, L. Palmisano, C. F. Perno, A. Phillips, D. Pillay, T. Pumarola, L. Ruiz, M. Salminen, J. Schapiro, B. Schmidt, J. C. Schmit, R. Schuurman, E. Shulse, V. Soriano, S. Staszewski, S. Vella, M. Youle, R. Ziermann, and L. Perrin. 2004. Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. *Antivir. Ther.* 9: 829-848.
  201. Hirsch, M. S., F. Brun-Vezinet, B. Clotet, B. Conway, D. R. Kuritzkes, R. T. D'Aquila, L. M. Demeter, S. M. Hammer, V. A. Johnson, C. Loveday, J. W. Mellors, D. M. Jacobsen, and D. D. Richman. 2003. 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.* 37: 113-128.
  202. Wirden, M., C. Soulie, M. A. Valantin, S. Fourati, A. Simon, S. Lambert-Niclot, M. Bonmarchand, C. Clavel-Osorio, A. G. Marcelin, C. Katlama, and V. Calvez. 2011. Historical HIV-RNA resistance test results are more informative than proviral DNA genotyping in cases of suppressed or residual viraemia. *J. Antimicrob. Chemother.* 66: 709-712.
  203. Acosta, E. P., K. Henry, L. Baken, L. M. Page, and C. V. Fletcher. 1999. Indinavir concentrations and antiviral effect. *Pharmacotherapy* 19: 708-712.
  204. Alexander, C. S., J. J. Asselin, L. S. Ting, J. S. Montaner, R. S. Hogg, B. Yip, M. V. O'Shaughnessy, and P. R. Harrigan. 2003. Antiretroviral concentrations in untimed plasma samples predict therapy outcome in a population with advanced disease. *J. Infect. Dis.* 188: 541-548.
  205. Aarnoutse, R. E., J. M. Schapiro, C. A. Boucher, Y. A. Hekster, and D. M. Burger. 2003. Therapeutic drug monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs? *Drugs* 63: 741-753.
  206. Mallon, P. W., J. Ray, and D. A. Cooper. 2003. Effect of therapeutic drug monitoring on outcome in antiretroviral experienced HIV-infected individuals. *J. Clin. Virol.* 26: 223-227.
  207. Rendon, A., M. Nunez, I. Jimenez-Nacher, R. D. Gonzalez de, J. Gonzalez-Lahoz, and V. Soriano. 2005. Clinical benefit of interventions driven by therapeutic drug monitoring. *HIV. Med.* 6: 360-365.
  208. de, L. E., A. Leon, J. A. Arnaiz, E. Martinez, H. Knobel, E. Negro, B. Clotet, J. Montaner, S. Storfer, M. A. Asenjo, J. Mallolas, J. M. Miro, and J. M. Gatell. 2008. Hepatotoxicity of nevirapine in





- virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV. Med.* 9: 221-226.
209. Cooper, D. A., R. T. Steigbigel, J. M. Gatell, J. K. Rockstroh, C. Katlama, P. Yeni, A. Lazzarin, B. Clotet, P. N. Kumar, J. E. Eron, M. Schechter, M. Markowitz, M. R. Loutfy, J. L. Lennox, J. Zhao, J. Chen, D. M. Ryan, R. R. Rhodes, J. A. Killar, L. R. Gilde, K. M. Strohmaier, A. R. Meibohm, M. D. Miller, D. J. Hazuda, M. L. Nessly, M. J. DiNubile, R. D. Isaacs, H. Teppler, and B. Y. Nguyen. 2008. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.* 359: 355-365.
  210. Garcia-Diaz, A., C. B. Lok, S. Madge, C. Booth, M. Tyrer, S. Bonora, T. Mahungu, A. Owen, M. Johnson, and A. M. Geretti. 2008. Detection of low-frequency K103N mutants after unstructured discontinuation of efavirenz in the presence of the CYP2B6 516 TT polymorphism. *J. Antimicrob. Chemother.* 62: 1188-1190.
  211. Mackie, N. E., S. Fidler, N. Tamm, J. R. Clarke, D. Back, J. N. Weber, and G. P. Taylor. 2004. Clinical implications of stopping nevirapine-based antiretroviral therapy: relative pharmacokinetics and avoidance of drug resistance. *HIV Med.* 5: 180-184.
  212. Sungkanuparph, S., S. Kiertiburanakul, A. Apisarnthanarak, K. Malathum, and B. Sathapatayavongs. 2007. HIV-1 genotype after interruption of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy and virological response after resumption of the same regimen. *Int. J. STD AIDS* 18: 832-834.
  213. Bangsberg, D. R., E. P. Acosta, R. Gupta, D. Guzman, E. D. Riley, P. R. Harrigan, N. Parkin, and S. G. Deeks. 2006. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS* 20: 223-231.
  214. Streeck, H., H. Jessen, G. Alter, N. Teigen, M. T. Waring, A. Jessen, I. Stahmer, L. J. van, M. Lichterfeld, X. Gao, T. M. Allen, M. Carrington, B. D. Walker, J. K. Rockstroh, and M. Altfeld. 2006. Immunological and virological impact of highly active antiretroviral therapy initiated during acute HIV-1 infection. *J. Infect. Dis.* 194: 734-739.
  215. Dasgupta, A., and P. C. Okhuysen. 2001. Pharmacokinetic and other drug interactions in patients with AIDS. *Ther. Drug Monit.* 23: 591-605.
  216. de Maat, M. M., G. C. Ekhart, A. D. Huitema, C. H. Koks, J. W. Mulder, and J. H. Beijnen. 2003. Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. *Clin. Pharmacokinet.* 42: 223-282.
  217. Piscitelli, S. C., and K. D. Gallicano. 2001. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N. Engl. J. Med.* 344: 984-996.
  218. Antoniou, T., and A. L. Tseng. 2005. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. *Clin. Pharmacokinet.* 44: 111-145.



### **Mitglieder der Arbeitsgruppe ART Leitlinien (alphabetische Reihenfolge):**

Priv.-Doz. Dr. Keikawus Arastéh, Berlin  
Prof. Dr. Gabriele Arendt, Düsseldorf  
Dr. Axel Baumgarten, Berlin\*  
Prof. Dr. Georg Behrens, Hannover\*  
Prof. Dr. Johannes Bogner, München  
Prof. Dr. Norbert Brockmeyer, Bochum  
Dr. Stefan Esser, Essen  
Prof. Dr. Gerd Fätkenheuer, Köln  
Dr. Peter Gute, Frankfurt  
Dr. Bernhard Haas, Graz\*  
Dr. Annette Haberl, Frankfurt\*  
Prof. Dr. Thomas Harrer, Erlangen\*  
Priv.-Doz. Dr. Martin Hartmann, Heidelberg  
Dr. Hans Heiken, Hannover\*  
Priv.-Doz. Dr. Nils von Hentig, Frankfurt  
Dr. Martin Hower, Dortmund  
Priv.-Doz. Dr. Christian Hoffmann, Hamburg  
Prof. Dr. Ingo Husstedt, Münster  
Dr. Hans Jäger, München  
Dr. Klaus Jansen, Berlin  
Dr. Rolf Kaiser, Köln  
Prof. Dr. Hartwig Klinker, Würzburg\*  
Dr. Dr. Christoph Königs, Frankfurt

Dr. Klaus Korn, Erlangen  
Dr. Dieter Kuschak, Düsseldorf  
Dr. Ulrich Marcus, Berlin\*  
Dr. Christoph Mayr, Berlin\*  
Priv.-Doz. Dr. Dirk Meyer-Olson, Hannover  
Dr. Franz Mosthaf, Karlsruhe  
Prof. Dr. Andreas Plettenberg, Hamburg\*  
Prof. Dr. Anja Potthoff, Bochum  
Priv.-Doz. Dr. Stefan Reuter, Leverkusen  
Dr. Ansgar Rieke, Koblenz  
Prof. Dr. Jürgen Rockstroh, Bonn  
Prof. Dr. Markus Ruhnke, Berlin  
Priv.-Doz. Dr. Jörg Andreas Rump, Freiburg  
Prof. Dr. Bernd Salzberger, Regensburg  
Dr. Armin Schafberger, Berlin  
Siegfried Schwarze, München  
Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink, Hamburg\*  
Prof. Dr. Christoph Stephan, Frankfurt\*  
Dr. Albrecht Stoehr, Hamburg  
Prof. Dr. Matthias Stoll, Hannover\*  
Dr. Jan Thoden, Freiburg  
Dr. Albrecht Ulmer, Stuttgart

\* Teilnehmer der Konsensuskonferenz am 13.05.2014

### **Verabschiedung durch die AG ART Leitlinie am 13.05.2014**

**Annahme der aktuellen Version durch Mitgliederbeschluss  
der Deutschen AIDS Gesellschaft e.V. (DAIG) am 27.06.2014.**

### **Leitlinienkoordination:**

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink, Infektionsmedizinisches Zentrum Hamburg (ICH)  
c/o Sekretariat der Deutschen AIDS-Gesellschaft e. V.  
Universitätsklinikum Bonn  
Medizinische Klinik und Poliklinik I  
Sigmund-Freud-Str. 25  
53127 Bonn  
Tel.: +49/228/287-11208  
Fax: +49/228/287-15034  
[DAIG@ukb.uni-bonn.de](mailto:DAIG@ukb.uni-bonn.de)



<b>Erstellungsdatum:</b>	06/1999
<b>Überarbeitung von:</b>	05/2014
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	05/2019

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 bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche AIDS-Gesellschaft  
**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**