



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)

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

und der Deutschen AIDS-Hilfe (DAH) und

Projekt Information

Version 6 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 11.12.2015



Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion Version 6 vom 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

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

2. HIV-Therapie
 - 2.1 Behandlungsindikation
 - 2.1.1 Symptomatische Patienten
 - 2.1.2 Asymptomatische Patienten
 - 2.1.2.1 CD4-Zellzahl
 - 2.1.2.1.1 CD4-Zellzahl <500/ μ L
 - 2.1.2.1.2 CD4-Zellzahl >500/ μ L
 - 2.1.2.3 Zusatzkriterien
 - 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 Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga
 - 2.3.3 Nicht angezeigte Kombinationen von NRTI
 - 2.4 Integrase-Inhibitoren (INI)
 - 2.5 Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)
 - 2.6 Proteaseinhibitoren (PI)
 - 2.6.1 Empfohlene PI und Alternativen
 - 2.6.2 Nicht empfohlene und nicht angezeigte Proteaseinhibitoren
 - 2.7 CCR5-Inhibitoren
 - 2.8 Monotherapie
 - 2.9 Nukleosidanaloga-freie duale Initialtherapie
 - 2.10 Nukleosidanaloga-reduzierte duale Initialtherapie
 - 2.11 Wirtschaftlichkeit

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



-
- 3.7 Therapiepausen
 4. Medikamenteninteraktionen
 5. Offenlegung 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 durchgeführt¹. Die Empfehlungen und der Begriff „HIV-Infektion“ beziehen sich im Folgenden ausschließlich auf die Infektion mit HIV-1. Bezüglich der Therapie der HIV-2-Infektion wird wegen teilweise geringerer oder fehlender Wirksamkeit HIV-1-wirksamer Therapien (z.B. von NNRTI) eine Rücksprache mit Spezialisten empfohlen (Kontaktadressen bei der DAIG erhältlich).

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

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

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

¹ 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; 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



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

Sofern bei den Empfehlungen eine Zustimmung von mehr als 75% der Anwesenden erreicht wurde (Konsens oder starker Konsens), ist dies nicht extra im Text ausgewiesen. Bei Unterschreitungen des Quorums von 75% oder einem Minderheitenvotum erfolgt eine Erläuterung im Text.

Es erfolgt durchgehend eine Nennung von Substanznamen. Eine Auflistung der entsprechenden Handelsnamen findet sich im Anhang.

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 log₁₀ vermindert Morbidität und Mortalität (10). Nur eine hohe antivirale Aktivität der Kombinationstherapie (11;12) mit einer dauerhaften Reduktion der Viruslast auf unter 50 RNA-Kopien/ml kann 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, 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). Die körperliche und psychische Belastung durch dauerhafte Medikamenteneinnahme (15) und die Kosten der ART sind gegenüber der Prognoseverbesserung abzuwägen. In späten Stadien besteht ein erhöhtes Risiko eines Immunrekonstitutions-Inflamations-Syndroms (IRIS) (16-19). Bezüglich des optimalen Zeitpunkts des Therapiebeginns bei Bestehen opportunistischer Folgeerkrankungen wird auf die Leitlinien der DAIG für opportunistische Infektionen verwiesen².

Eine effektive ART senkt die Infektiosität bzw. das Transmissionsrisiko (9;20). Die Verfügbarkeit einfach einzunehmender und gut verträglicher Kombinationen (21;22), die Einnahmefehler mit dem Risiko der Resistenzentwicklung verringern (23), ermöglicht heute einen früheren Therapiebeginn, der mit einer Verbesserung der Prognose verbunden ist(24).

² <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20OI%202014-2.pdf>, Zugriff zuletzt 10.3.2016



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.

2.1.2 Asymptomatische Patienten

Die Indikationsstellung zur Therapie (Tab. 1) erfolgt im Dialog zwischen spezialisiertem Arzt und informiertem Patienten und sollte begonnen werden, wenn die/der Patient/in bereit ist. Sie folgt allgemeinen Gesichtspunkten und einer individuellen Risikoabschätzung. Diese orientiert sich vorrangig an der absoluten CD4-Zellzahl und ihrem Verlauf, berücksichtigt darüber hinaus aber weitere Kriterien.

2.1.2.1 CD4-Zellzahl

2.1.2.1.1 CD4-Zellzahl unter 500/ μ L.

Bei allen Patienten mit unter 500 CD4-Zellen/ μ L **soll** eine Therapie **erfolgen**. Die Höhe der CD4-Zellzahl bestimmt dabei nur die zeitliche Dringlichkeit des Therapiebeginns, nicht aber die prinzipielle Indikation.

Ein Behandlungsbeginn bei weniger als 200 CD4-Zellen/ μ L ist mit einer auch unter Therapie weiterbestehend erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden, sodass ein Unterschreiten dieses Werts vermieden werden sollte. Die Therapie soll dringlich erfolgen.

Kohortenstudien ergeben ein deutlich reduziertes Progressionsrisiko bei Therapiebeginn unterhalb von 350 CD4-Zellen (8;25-27). Die Therapie ist daher bei unter 350 CD4-Zellen indiziert. Die Therapie soll rasch eingeleitet werden.

Die beiden größten einer Serie von Therapieunterbrechungsstudien (26;28-31) zeigten weniger klinische Ereignisse bei kontinuierlicher Therapie auch dann, wenn die CD4-Zellzahl nie unter 350 Zellen/ μ L 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/ μ L seltener beobachtet (32). Kohortenanalysen legen weiterhin nahe, dass ein erhöhtes Progressionsrisiko auch bei 350-499 CD4-Zellen gegenüber noch höheren Werten besteht (33-35) und das Progressionsrisiko bei Behandlungsbeginn unterhalb von 350 CD4-Zellen höher ist als bei Behandlungsbeginn zwischen 351 und 450 CD4-Zellen. Die Therapie soll eingeleitet werden.

2.1.2.1.2 CD4-Zellzahl >500/ μ L

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

Die START-Studie ergab trotz geringer Zahl an klinischen Ereignissen einen signifikanten Vorteil im Hinblick

auf schwere AIDS- und non-AIDS-Ereignisse bei einem Behandlungsbeginn über 500 CD4-Zellen/ μ L (24), der nur für die kleine Subgruppe der Patienten mit einer Plasmavirämie <5000 Kopien/mL oder CD4-Zellen über 800/ μ L keine statistische Signifikanz erreichte.

Die TEMPRANO (ANRS-1236)-Studie zeigte ebenfalls bei Behandlungsbeginn in der Subgruppe von Patienten mit >500 CD4-Zellen/ μ L eine bessere Prognose als bei späterem Behandlungsbeginn (36). Den Empfehlungen zur Abstufung der Therapieempfehlung (s.o.) wurde mehrheitlich zugestimmt (70%).

2.1.1.3 Zusatzkriterien

Weitere klinische Umstände sprechen zusätzlich für einen früheren Therapiebeginn:

- a) Schwangerschaft
- b) Therapiebedürftige Hepatitis B
- c) Chronische Hepatitis C
- d) Lebensalter >50 Jahre
- e) Rasches Absinken der CD4-Zellzahl
- f) Immunsuppression im Rahmen einer systemischen Chemotherapie, Radiotherapie oder von Autoimmunerkrankungen bzw. im Rahmen von Transplantationen.

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

Tabelle 1: Therapieindikation und -beginn



2.1.3 Akute HIV-Infektion

Anzahl der Symptome sowie Schwere und Dauer der Serokonversionssymptomatik sind mit der Prognose assoziiert (37-41), mit einer AIDS-Progressionsrate von ca. 25% nach 3 Jahren (42), sodass bei ausgeprägter oder langandauernder Symptomatik bei Serokonversion eine ART eingeleitet werden **soll**. Eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit einer (aus heutiger Sicht obsoleten) sechsmonatigen Zidovudin-Monotherapie ergab eine Senkung der Rate opportunistischer Infektionen und eine Begrenzung des CD4+ T-Zellverlusts (43) ohne dauerhafte Verbesserung der Langzeitprognose (44). Durch eine vor oder während der Serokonversion begonnene Kombinationstherapie kann die zellvermittelte HIV-spezifische Immunität verbessert und die CD4+ T-Zellzahl stabilisiert werden (45-47). In einer Kohortenstudie (48) und zwei prospektiven, randomisierten Studien (49) wurde nach vorübergehender ART eine etwas verringerte Progressionsrate nach einer 36- bzw. 48-wöchigen ART beobachtet (50;51). Die ART **sollte** bei asymptomatischer oder gering symptomatischer Primärinfektion **erfolgen** und außerhalb von Studien nicht unterbrochen werden. Ferner führt eine frühe Therapie im Rahmen der akuten HIV-Infektion zur Limitierung der HIV-Reservoire (52;53). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist bislang jedoch noch nicht geklärt.

2.1.4 ART und HIV-Transmissionsrisiko

Die antiretrovirale Therapie reduziert das Risiko einer HIV-Transmission. Bei stabiler Senkung der Viruslast unter 50 Kopien/ml ist eine HIV-Übertragung unwahrscheinlich (9;54-57). Kohortendaten ergaben keine HIV-Übertragung innerhalb HIV-diskordanter Paare bei einer anhaltend unter 50 RNA-Kopien/mL. supprimierten Plasmavirämie³. 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 rechtfertigt die Einleitung einer Therapie.

Die Empfehlung zur Berücksichtigung klassischer Präventionsmaßnahmen wie Kondomen und Safer Sex 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 Geschlechtserkrankungen geht (58;59).

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 (60;61). Kombinationen aus 2 NRTI mit einem NNRTI, einem INI oder geboostertem PI haben sich als sehr wirksam, sicher und gut verträglich erwiesen (62-72). Langzeitdaten über mehrere Jahre liegen nicht für alle Kombinationen vor. Eine Kombination von drei NRTI ist den anderen Optionen unterlegen (73).

³ 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.



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(74), in Österreich bei ca. 7,5%-10%⁴ der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten. Dabei ist die Resistenzrate bisher weitgehend stabil (74;75). Vor Behandlungsbeginn sollte ein genotypischer Resistenztest erfolgen, da ohne die Berücksichtigung von Primärresistenzen die Effektivität der Therapie reduziert ist (76-79). Eine daran adaptierte Therapie ist bei Patienten mit und ohne Primärresistenz gleich effektiv (80;81). 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 (82). Resistente Varianten unterhalb der Nachweisgrenze der genotypischen Resistenzanalyse (minore Varianten) können ebenfalls das Therapieansprechen reduzieren. Daten hierzu gibt es für NNRTI-basierte Kombinationen (79;83). Bisher steht für ihre Detektion keine breit verfügbare Routinemethodik zur Verfügung. Eine primäre Testung auf Resistenz im Integrase-Gen ist derzeit aufgrund der niedrigen Rate an Primärresistenzen in der Regel nicht erforderlich.

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

Aufgrund prospektiver randomisierter Studien (84), ihrer vergleichbaren antiviralen Wirksamkeit sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils sollten Emtricitabin oder Lamivudin Bestandteil jeder Primärkombination sein. Abacavir, Tenofovir 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-Disoproxilfumarat/Emtricitabin, TDF/FTC:

Die Kombination von Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF) und FTC ist in Kombination mit einem geboosteten PI, NNRTI oder INI gut wirksam und besser verträglich als Zidovudin/Lamivudin (85-87). TDF kann zu einer proximal-tubulären Dysfunktion und zu progredienter Niereninsuffizienz führen. Es geht mit

⁴ <http://dermatologie.tirol-kliniken.at/data.cfm?vpath=dokumente/2015-hiv-kohortenbericht>, zuletzt aufgerufen 10.3.2016



einer stärkeren Minderung der Knochendichte einher als die Kombination von Abacavir und Lamivudin (88;89). Die Kombination von TDF und FTC wird **empfohlen**.

Tenofovir-Alafenamid/Emtricitabin, TAF/FTC:

Tenofovir ist seit kurzem in einer Kombinationstablette mit FTC und Elvitegravir/Cobicistat als Tenofovir-Alafenamid (TAF) verfügbar. TAF weist eine geringere Nieren- und Knochentoxizität als TDF auf⁵ und wird in der o.g. Kombination anstelle von TDF **empfohlen**. Kurz nach dem Erscheinen dieser Leitlinien ist mit der Verfügbarkeit von TAF in weiteren Ein-Tabletten-Regimen und für freie Kombinationen zu rechnen.

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 (90;91), dessen Vorhandensein vor Therapie ausgeschlossen werden muss (92). 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 (93;94), eine Meta-Analyse von 12 klinischen Studien spricht ebenfalls für eine geringere Wirksamkeit als TDF/FTC (95), während eine weitere, wesentlich umfangreichere Meta-Analyse eine vergleichbare Wirksamkeit von ABC/3TC und TDF/FTC (96).

In einer Reihe von Kohortenanalysen und Fallkontrollstudien ergab sich eine Assoziation des aktuellen oder kurz zurückliegenden Abacavir-Gebrauchs mit dem Auftreten von Myokardinfarkten und Koronarerereignissen(97;98)⁶. Eine Metaanalyse randomisierter Studien bestätigte ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch den Einsatz von ABC nicht (99;100). Bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sollte der Einsatz von ABC dennoch sorgfältig abgewogen werden. Die Einstufung der Kombination ABC/3TC als "**empfohlen**" erfolgt unter der Voraussetzung des Einsatzes ausschließlich bei HLA-B*5701-negativen Patienten⁷.

2.3.2 Weitere 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 (101-105). Die Kombination stellt eine **Alternative** zu TDF/FTC dar.

⁵ Wohl D, et al. CROI 2015. Seattle, WA. Oral #113LB; Sax P, et al. CROI 2015. Seattle, WA. Oral #143LB

⁶ C Sabin et al. CROI 2014. Boston, Abstract #747LB

⁷ 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/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 (101;106-109) und ABC/3TC (110) 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 (110;111). Es zeigte sich ein deutlicherer Trend zur peripheren Lipoatrophie unter ZDV/3TC gegenüber TDF/FTC. Es wird daher **nicht empfohlen**.

2.3.3 Nicht angezeigte Kombinationen von NRTI

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

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

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

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

2.4 Integrase-Inhibitoren (INI)

Dolutegravir, DTG:

DTG weist in Kombination mit TDF/FTC und ABC/3TC im Vergleich zu EFV und DRV/r eine bessere virologische Wirksamkeit auf und ist RAL nicht unterlegen (67;69). Unter DTG traten im Vergleich zu EFV und RAL bei Therapieversagen seltener Resistenzmutationen auf; in der FLAMINGO-Studie kam es bei virologischem Versagen weder unter DRV/r noch unter DTG zu Resistenzmutationen. Dolutegravir wird für die Initialtherapie **empfohlen**.

Raltegravir, RAL:

RAL weist in Kombination mit TDF/FTC über 48 (112) und 96 Wochen (113;114) eine vergleichbare Wirksamkeit wie EFV plus TDF/FTC, weniger Nebenwirkungen und nach 192 Wochen eine leicht bessere Wirksamkeit(72) auf. Wegen unterlegener virologischer Wirksamkeit einer Einmaldosierung (115) ist die Einnahme zweimal täglich erforderlich. RAL wird für die Primärtherapie **empfohlen**.



Elvitegravir, EVG, in Kombination mit TDF/FTC/Cobicistat und in Kombination mit TAF/FTC/Cobicistat:

EVG bedarf eines pharmakologischen „Boostings“ durch Cobicistat. Es ist nur als Kombinationspräparat (s.o.) verfügbar. In Kombination mit TDF/FTC ist es EFV und ATV/r nicht unterlegen bei vergleichbarer Häufigkeit von Nebenwirkungen (70;71;116;117). Nachteile sind pharmakokinetische Interaktionen mit Begleitmedikamenten aufgrund des „Boostings“ mit Cobicistat, die Beschränkung auf Patienten mit einer eGFR >70 ml/min/m² und eine höhere Rate an Resistenzmutationen bei Therapieversagen im Vergleich zu ATV/r. Ab Januar 2016 ist EVG in Kombination mit TAF/FTC/Cobicistat verfügbar, das gleicher Wirksamkeit eine geringere Toxizität aufweist und eine Anwendung bis zu einer eGFR von 30 ml/min/m² ermöglicht.

EVG wird als Kombinationspräparat mit TAF/FTC/Cobicistat mit den o.g. Einschränkungen **empfohlen**.

Als Kombinationspräparat mit TDF/FTC/Cobicistat stellt EVG eine **Alternative** dar.

2.5 Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)

Rilpivirin, RPV:

RPV ist EFV in den ECHO- und THRIVE-Studien nicht unterlegen (118-120). 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 und FTC verfügbar (s. Appendix).

RPV wird in Kombination mit 2 NRTI mit den o.g. Einschränkungen und nur bei Pat. mit <100.000 Kopien/mL **empfohlen**. Diese Einstufung wurde mit mehrheitlicher Zustimmung vorgenommen (60%).

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 (67). 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(121). 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 und FTC verfügbar (s. Appendix).

EFV stellt in Kombination mit zwei Nukleosidanaloga (s.o.) mit den o.g. Einschränkungen eine **Alternative** dar.



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 (122;123). Die Wirksamkeit ist mit der von Atazanavir/r vergleichbar (124), allerdings treten bei Therapieversagen häufiger Resistenzen auf (125). Nebenwirkungen umfassen kutane Arzneimittelreaktionen und Hepatotoxizität. Die Rate an allergischen Exanthemen ist etwa gleich wie bei EFV. Unter NVP wurde eine höhere Lebertoxizität beobachtet, für die nach Metaanalysen von prospektiven Studien (126) und Kohorten (127) 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 (128). Für NVP steht eine 400 mg-Tablette zur Verfügung, die eine einmal tägliche Dosierung. Zu beachten ist eine 14-tägige Dosierungsphase mit 200 mg pro Tag bei Ersttherapie. Nevirapin wird wegen relativ hoher Resistenzraten und hoher Toxizität in Kombination mit 2 NRTI **nicht empfohlen**. Diese Einstufung erfolgte mit mehrheitlicher Zustimmung (63%).

Etravirin, ETV:

ETV wies in einer Phase 2-Studie bei weniger Nebenwirkungen eine mit Efavirenz vergleichbare virologische Wirksamkeit auf (129). Es ist nur in der Therapie vorbehandelter Patienten gut untersucht, nur dafür und nur in Kombination mit einem PI/r zugelassen und wird daher für die Primärtherapie **nicht empfohlen**.

2.6 Proteaseinhibitoren (PI)

2.6.1 Empfohlene PI und Alternativen

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 (130) und in einer weiteren per-protocol-Analyse nach 96 Wochen überlegen (131). In einer offenen Vergleichsstudie mit Dolutegravir war DRV/r bezüglich des virologischen Ansprechens signifikant unterlegen, ohne dass Resistenzen auftraten (69). DRV/r steht nicht in einer Koformulierung mit Ritonavir zur Verfügung. DRV kann auch mit Cobicistat⁸ anstelle von Ritonavir kombiniert werden (132), in Österreich auch als Fixkombination (s. Appendix). Wesentliche Nebenwirkungen sind Übelkeit, Diarrhoe und selten Exantheme. DRV/r wird in Kombination mit 2 NRTI **empfohlen**.

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 Ansprechrates als Lopinavir/r (133). Nichtunterlegenheit über 48 Wochen bestand auch im Vergleich mit NVP (124). Das Ansprechen war in der ACTG5202-Studie mit dem von EFV



vergleichbar (93;94). 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 (Literaturangabe ACTG5257). Eine Koformulierung mit Ritonavir steht nicht zur Verfügung. ATV kann auch mit Cobicistat⁸ anstelle von Ritonavir kombiniert werden (134). Wesentliche Nebenwirkung ist ein Ikterus durch Bilirubin-Konjugationsstörung. ATV/r weist eine Assoziation mit der Entwicklung einer Nierenfunktions Einschränkung auf. Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren erfordert eine Dosiserhöhung. ATV/r wird in Kombination mit 2 NRTI **empfohlen**. Diese Einstufung erfolgte mit mehrheitlicher Zustimmung (60%, gegen diese Einstufung wurde ein Minderheitenvotum abgegeben).

Lopinavir/r, LPV/r:

LPV/r weist eine gute langfristige Wirksamkeit auf (60;135;136). 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) (133). In der D:A:D-Kohorte wurde eine kumulative Erhöhung des kardiovaskulären Risikos und eine Assoziation mit einer Niereninsuffizienz unter LPV/r beobachtet (137). Zur Einstufung als „nicht empfohlen“ bestand kein Konsens (40% dafür, 40% dagegen, 20% Enthaltungen). Die Einstufung von LPV/r als **Alternative** erfolgte mit mehrheitlicher Zustimmung (55%, gegen diese Einstufung wurde ein Minderheitenvotum abgegeben).

2.6.2 Nicht empfohlene bzw. nicht angezeigte Proteaseinhibitoren

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 (138). 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 wird **nicht empfohlen**.

Saquinavir/r, SQV/r:

SQV/r war in der relativ kleinen GEMINI-Studie bis 48 Wochen LPV/r nicht unterlegen (139). Nebenwirkungen sind vorwiegend gastrointestinaler Natur. Wegen einer möglichen QTc-Verlängerung⁹ wird von einer Kombination mit anderen Medikamenten mit QTc-Verlängerung und Inhibitoren des SQV-Metabolismus abgeraten (140;141). Nachteile sind das Fehlen aktueller Studien, die zweimal tägliche Gabe und die höhere Anzahl von Tabletten. Der Einsatz von SQV/r für die Initialtherapie ist **nicht angezeigt**. Diese Einstufung erfolgte mit mehrheitlicher Zustimmung (75%).

⁸ 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.

⁹http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2010/invirase.pdf;jsessionid=20386C913B23312EB4F92629742FD51E.1_cid094?_blob=publicationFile, aufgerufen 4.3.2012



Indinavir/r, IDV, IDV/r:

Aufgrund einer ungenügenden virologischen Wirksamkeit und erheblicher diätetischer Restriktionen sowie einer hohen Toxizität (insbes. Nephrolithiasis) (142;143) 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**.

2.7 CCR5-Inhibitoren

Maraviroc, MVC: MVC zeigte im Vergleich zu EFV in der MERIT-Studie bei unvorbehandelten Patienten eine geringere virologische Wirksamkeit (144). In einer Re-Analyse unter Verwendung eines höher sensitiven Korezeptor-Tropismus-Assays ergab sich kein Unterschied (145), 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 DAIG¹⁰).

Wegen der geringeren Wirksamkeit als EFV sowie für die Initialtherapie fehlender Zulassung wird MVC **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. Eine Initialtherapie als Monotherapie mit einem geboosterten Proteaseinhibitor zeigt eine geringere Wirksamkeit insbesondere bei unvorbehandelten Patienten (146) und ist daher **nicht angezeigt**. Eine Umstellung auf eine PI/r-Monotherapie kann nach längerer Virussuppression als Strategie im Rahmen einer Erhaltungstherapie mit der Option einer Reintensivierung mit zwei Nukleosidanaloga (147-150) in Einzelfällen vertretbar sein.

2.9 Nukleosidanaloga-freie duale Initialtherapie

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 (64). Diese Kombinationen werden **nicht empfohlen**.

Die Kombination von RAL mit DRV/r war in einer nicht vergleichenden US-amerikanischen Studie mit einer hohen Versagerrate assoziiert (151). In der europäischen NEAT001-Studie war RAL + DRV/r im Vergleich mit TDF/FTC+DRV/r nicht unterlegen, wies jedoch eine etwas höhere Rate virologischen Versagens und

¹⁰ Empfehlungen zur Bestimmung des HIV-1-Korezeptor-Gebrauchs, Version Dez. 2012, <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>

mehr Resistenzen auf (152;153) und wird daher **nicht empfohlen**. Die Kombination von RAL mit LPV/r hat in der PROGRESS-Studie keinen Unterschied der virologischen Wirksamkeit gegenüber 2 NRTI + LPV/r ergeben (154). 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**. Die doppelt-blinde 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 (155). Duale Kombinationen von MVC und PI/r werden daher **nicht empfohlen**.

2.10 Nukleosidanaloga-reduzierte duale Initialtherapie

In der GARDEL-Studie zeigte die Kombination von LPV/r und 3TC (beide 2x täglich gegeben) eine Nichtunterlegenheit gegenüber LPV/r mit zwei Nukleosidanaloga. Im Kontrollarm kam es häufiger zum Absetzen wegen unerwünschter Ereignisse, 54% der Kontrollen erhielten eine ZDV-haltige Therapie. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Kombinationen mit den empfohlenen PI/r ist daher unklar, eine Bestätigung durch weitere Studien steht aus. Die Kombination von LPV/r und 3TC wird daher **nicht empfohlen**.

Kombinationspartner 1	Kombinationspartner 2
<p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir / Emtricitabin - Abacavir / Lamivudin¹ <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir + Lamivudin 	<p style="font-size: 2em; font-weight: bold;">+</p>
	<p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolutegravir - Raltegravir - Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elvitegravir/c (+TDF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rilpivirin² <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efavirenz³ <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darunavir/r/c - Atazanavir/r/c <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lopinavir/r

Tabelle 2: Empfohlene und alternative Kombinationen ¹Einsatz 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). ² Cave: Nicht bei HIV-RNA >100.000 K/mL (keine Zulassung) ³ Kein Einsatz bei Schwangerschaft im ersten Trimenon (s. Schwangerschafts-Therapieleitlinien (unter www.daignet.de))



2.11 Wirtschaftlichkeit

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

Da die ART der größte Faktor der erheblichen direkten Krankheitskosten der HIV-Infektion ist (194), sollte sich jede verordnende Ärztin/jeder verordnende Arzt 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 nur eine Abschätzung der aktuellen Therapiekosten, nicht jedoch der langfristigen Kosteneffektivität, die aus Sicht der Kostenträger das entscheidende wirtschaftliche Kriterium darstellt. Insgesamt ist die 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 Ordnungsweise die Berücksichtigung der Größenordnungen aktueller Tagestherapiepreise dann hilfreich, wenn im individuellen Fall zwischen gleichwertigen Therapieoptionen gewählt werden kann. Die Auswahl individuell geeigneter antiretroviraler Behandlungsalternativen erfordert also auch unter dem wirtschaftlichen Blickwinkel ein spezifisches medizinisches Fachwissen und eine genaue Kenntnis des individuellen Falles und kann derzeit nicht schematisch vorgegeben werden.

Grundsätzlich bestehen für die ART bei generikafähigen Arzneimitteln – wie in anderen Indikationsgebieten auch – besondere Einsparmöglichkeiten. In Deutschland hat der verordnende Arzt allerdings aufgrund von Rabattverträgen, die ohne Offenlegung zwischen Krankenversicherung und Arzneimittelanbietern abgeschlossen werden können, im Einzelfall nur eingeschränkte Preistransparenz und Entscheidungsmöglichkeiten.

In Deutschland wurde durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) 2011 ein Instrumentarium zur zentralen Preisverhandlung – vorwiegend für neue Arzneimittel – geschaffen. Die im Rahmen des AMNOG-Verfahrens durch den GBA ausgehandelten Preise geben bei der Verordnung der Medikamente die Sicherheit, dass die Anwendung prinzipiell dem Gebot der Wirtschaftlichkeit entspricht, soweit sie eindeutig im Rahmen der Indikation erfolgt. Dies gilt grundsätzlich auch dann, wenn innerhalb der zugelassenen Indikation bei der Nutzenbewertung im AMNOG-Prozess bei definierten Subgruppen kein „Zusatznutzen“ gegenüber der Vergleichstherapie zuerkannt wurde. Die Bewertung von Subgruppen innerhalb der für ein Arzneimittel zugelassenen Indikation dient der differenzierten Kalkulation des Arzneimittelpreises und ist nicht geeignet, das zugelassene Indikationsspektrum einzuschränken.

3. Verlaufskontrollen und Management der Therapie

CD4 T-Lymphozytenzahl und HIV-RNA sollten bei Diagnosestellung und anschließend in zwei- bis drei-



monatigen Abständen bestimmt werden. Therapieeinleitung und -umstellung erfordern u. U. kurzfristigere Kontrollen. Nach Reduktion der HIV-RNA durch die Therapie unter 50 HIV-RNA Kopien/ml sind Kontrollen alle 2-4 Monate empfohlen. Häufig kommt es zu einer nur intermittierend nachweisbaren geringen Plasmavirämie (50-200 Kopien/ml, „Blip“), die zumindest unter einer PI/r-basierten Kombination meistens nicht mit Therapieversagen und Resistenzentwicklung vergesellschaftet ist. Insbesondere unter Therapien mit niedriger genetischer Resistenzbarriere sollten jedoch kurzfristige Kontrollen erfolgen (156), da eine wiederholte Plasmavirämie über 50 Kopien/ml mit einem Resistenzrisiko assoziiert ist (157-159).

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 log₁₀ nach vier Wochen oder eine HIV-RNA >50 Kopien/ml nach sechs Monaten sollten Anlass sein, die ART zu überprüfen und evtl. umzustellen. Die Therapie muss ebenfalls bezüglich eines Therapieversagens evaluiert werden, wenn die Plasmavirämie 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 Adhärenz-Problem. 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) (160-162). Ist die Plasmavirämie für eine Resistenzanalyse zu niedrig, kann diese aus peripheren Blutlymphozyten erfolgen, ergibt aber u.U. kein vollständiges Bild der Resistenzsituation (163) 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-Analyse¹¹).

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

Tabelle 3: Zusammenfassung der Leitlinien zur Resistenztestung.

¹¹ Empfehlungen zur Bestimmung des HIV-1-Korezeptor-Gebrauchs, Version Dez. 2012, <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>



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

3.3 Medikamentenspiegelbestimmung („Therapeutic Drug Monitoring“, TDM)¹²

Mehrere Studien haben eine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration und antiviraler Wirksamkeit von PI nachgewiesen (164-168). 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 des Verteilungsraumes, z. B. des Körpergewichtes in der Schwangerschaft.

Ritonavir, Rilpivirin, Cobicistat und Dolutegravir interagieren mit renalen Ionen transportern 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

¹² 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>



- 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. Ein Alternativregime bei Therapieversagen sollte mindestens zwei neue, in der Resistenztestung als aktiv beurteilte Substanzen enthalten (169), bevorzugt aus Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war (160). Die Auswahl sollte sich nach einer möglichst aktuellen Resistenztestung richten, wobei vorangegangene Resistenztestungen und ART-Regime mitberücksichtigt werden sollten. Entscheidungen über Zweit- und spätere Kombinationstherapien erfordern Spezialkenntnisse und sollten nur von besonders erfahrenen und geschulten Ärzten getroffen werden. Häufige Gründe für die Umstellung einer effektiven 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 (170) 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 (171;172). 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 (u.U. in Kombination):

1. Überprüfung von Adhärenz und evtl. Wechselwirkungen/TDM
2. Intensivierung durch Zugabe einer neuen Substanz
3. Ritonavir-Boosterung eines ungeboosterten PI
4. Umstellung auf ein Regime mit höherer Resistenzbarriere

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 (173).

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 (174). 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.) (175) 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(176-179). Neue wichtige Interaktionen ergeben sich durch die Einführung einer Reihe neuer Substanzen in die Therapie der Hepatitis C-Koinfektion. Diese sollten vor einem Einsatz sorgfältig analysiert und u.U. die Therapie angepasst werden (z.B. www.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) 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).

Bezüglich einer detaillierteren Auflistung möglicher pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Interaktionen sei auf die ausführliche Version der Therapieleitlinien auf der Homepage der DAIG

verwiesen (<http://www.daignet.de>).

Internet-Adressen mit Informationen zu ART-Medikamenteninteraktionen

www.foodmedinteractions.com

www.iapac.org

www.hiv-druginteractions.org

www.mhc.com/Cytochromes/

www.fachinfo.de

5. Offenlegung von Interessenkonflikten

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



6. Literaturangaben

- (1) Human immunodeficiency virus type 1 RNA level and CD4 count as prognostic markers and surrogate end points: a meta-analysis. HIV Surrogate Marker Collaborative Group. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000 Aug 10;16(12):1123-33.
- (2) Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997 Jun 15;126(12):946-54.
- (3) Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998 Feb 21;351(9102):543-9.
- (4) Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. 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* 1997 Sep 11;337(11):725-33.
- (5) Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998 Mar 26;338(13):853-60.
- (6) Tebas P, Henry WK, Matining R, Weng-Cherng D, Schmitz J, Valdez H, et al. Metabolic and immune activation effects of treatment interruption in chronic HIV-1 infection: implications for cardiovascular risk. *PLoS ONE* 2008;3(4):e2021.
- (7) Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, Cotter BR, Currier JS, Dube MP, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naive subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol* 2008 Aug 12;52(7):569-76.
- (8) Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002 Jul 13;360(9327):119-29.
- (9) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011 Aug 11;365(6):493-505.
- (10) Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. *N Engl J Med* 1996 Oct 10;335(15):1091-8.



- (11) Raboud JM, Montaner JS, Conway B, Rae S, Reiss P, Vella S, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 1998 Sep 10;12(13):1619-24.
- (12) Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, Sun E, Heath-Chiozzi ME, Valdes J, et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS* 1998 Mar 26;12(5):F9-14.
- (13) Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003 Oct 15;37(8):1112-8.
- (14) Kaufmann GR, Elzi L, Weber R, Furrer H, Giulieri S, Vernazza P, et al. Interruptions of cART limits CD4 T-cell recovery and increases the risk for opportunistic complications and death. *AIDS* 2011 Feb 20;25(4):441-51.
- (15) Lee K, Solts B, Burns J. Investigating the psychosocial impact of anti-HIV combination therapies. *AIDS Care* 2002 Dec;14(6):851-7.
- (16) French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000 Mar;1(2):107-15.
- (17) Behrens GM, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Immune reconstitution syndromes in human immunodeficiency virus infection following effective antiretroviral therapy. *Immunobiology* 2000 Aug;202(2):186-93.
- (18) Stoll M, Heiken H, Behrens GM, Schmidt RE. [Immune restoration inflammatory syndromes]. *Internist (Berl)* 2004 Aug;45(8):893-903.
- (19) French MA. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2009 Jan 1;48(1):101-7.
- (20) Cohen MS, Kashuba AD. Antiretroviral therapy for prevention of HIV infection: new clues from an animal model. *PLoS Med* 2008 Feb;5(2):e30.
- (21) Lampe FC, Gatell JM, Staszewski S, Johnson MA, Pradier C, Gill MJ, et al. Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy: a multicohort analysis, 1996 to 2002. *Arch Intern Med* 2006 Mar 13;166(5):521-8.
- (22) Bannister WP, Kirk O, Gatell JM, Knysz B, Viard JP, Mens H, et al. Regional changes over time in initial virologic response rates to combination antiretroviral therapy across Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Jun;42(2):229-37.
- (23) Holmberg SD, Palella FJ, Jr., Lichtenstein KA, Havlir DV. The case for earlier treatment of HIV

- infection. *Clin Infect Dis* 2004 Dec 1;39(11):1699-704.
- (24) Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015 Aug 27;373(9):795-807.
- (25) Palella FJ, Jr., Riba-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med* 2003 Apr 15;138(8):620-6.
- (26) Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wit F, Phillips AN, Harris R, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009 Apr 18;373(9672):1352-63.
- (27) Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, Swindells S, Eron J, Chen YQ, et al. 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* 2014 Apr;14(4):281-90.
- (28) El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
- (29) Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, Gey D, Hatzakis A, Henry K, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007 Sep 12;21(14):1957-63.
- (30) Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 2006 Jun 17;367(9527):1981-9.
- (31) Phillips AN, Gazzard BG, Clumeck N, Losso MH, Lundgren JD. When should antiretroviral therapy for HIV be started? *BMJ* 2007 Jan 13;334(7584):76-8.
- (32) Lichtenstein KA, Armon C, Baron A, Moorman AC, Wood KC, Holmberg SD. Modification of the incidence of drug-associated symmetrical peripheral neuropathy by host and disease factors in the HIV outpatient study cohort. *Clin Infect Dis* 2005 Jan 1;40(1):148-57.
- (33) Phillips AN, Gazzard B, Gilson R, Easterbrook P, Johnson M, Walsh J, et al. Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naive individuals with high CD4 cell count. *AIDS* 2007 Aug 20;21(13):1717-21.
- (34) Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, Bansi L, et al. 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* 2011 Apr 19;154(8):509-15.
- (35) Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med* 2011 Sep 26;171(17):1560-9.

- (36) Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le CJ, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015 Aug 27;373(9):808-22.
- (37) Pedersen C, Katzenstein T, Nielsen C, Lundgren JD, Gerstoft J. Prognostic value of serum HIV-RNA levels at virologic steady state after seroconversion: relation to CD4 cell count and clinical course of primary infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997 Oct 1;16(2):93-9.
- (38) Henrard DR, Daar E, Farzadegan H, Clark SJ, Phillips J, Shaw GM, et al. Virologic and immunologic characterization of symptomatic and asymptomatic primary HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995 Jul 1;9(3):305-10.
- (39) Pedersen C, Katzenstein T, Nielsen C, Lundgren JD, Gerstoft J. Prognostic value of serum HIV-RNA levels at virologic steady state after seroconversion: relation to CD4 cell count and clinical course of primary infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997 Oct 1;16(2):93-9.
- (40) Vanhems P, Lambert J, Cooper DA, Perrin L, Carr A, Hirschel B, et al. Severity and prognosis of acute human immunodeficiency virus type 1 illness: a dose-response relationship. *Clin Infect Dis* 1998 Feb;26(2):323-9.
- (41) Vanhems P, Hirschel B, Phillips AN, Cooper DA, Vizzard J, Brassard J, et al. Incubation time of acute human immunodeficiency virus (HIV) infection and duration of acute HIV infection are independent prognostic factors of progression to AIDS. *J Infect Dis* 2000 Jul;182(1):334-7.
- (42) Lindback S, Brostrom C, Karlsson A, Gaines H. Does symptomatic primary HIV-1 infection accelerate progression to CDC stage IV disease, CD4 count below 200 x 10⁶/l, AIDS, and death from AIDS? *BMJ* 1994 Dec 10;309(6968):1535-7.
- (43) Kinloch-De LS, Hirschel BJ, Hoen B, Cooper DA, Tindall B, Carr A, et al. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995 Aug 17;333(7):408-13.
- (44) Lindback S, Vizzard J, Cooper DA, Gaines H. Long-term prognosis following zidovudine monotherapy in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1999 Jun;179(6):1549-52.
- (45) Kaufmann DE, Lichterfeld M, Altfeld M, Addo MM, Johnston MN, Lee PK, et al. Limited durability of viral control following treated acute HIV infection. *PLoS Med* 2004 Nov;1(2):e36.
- (46) Hoen B, Fournier I, Lacabaratz C, Burgard M, Charreau I, Chaix ML, et al. Structured treatment interruptions in primary HIV-1 infection: the ANRS 100 PRIMSTOP trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Nov 1;40(3):307-16.
- (47) Smith DE, Walker BD, Cooper DA, Rosenberg ES, Kaldor JM. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS* 2004 Mar 26;18(5):709-18.



- (48) Steingrover R, Garcia EF, van Valkengoed IG, Bekker V, Bezemer D, Kroon FP, et al. Transient lowering of the viral set point after temporary antiretroviral therapy of primary HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010 Apr;26(4):379-87.
- (49) Grijzen ML, Wit FW, Jurriaans S, Kroon FP, Schippers EF, Koopmans P, et al. Temporary treatment during primary HIV infection does not affect virologic response to subsequent long-term treatment. *PLoS ONE* 2014;9(4):e89639.
- (50) Hogan CM, DeGruttola V, Sun X, Fiscus SA, Del RC, Hare CB, et al. The setpoint study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis* 2012 Jan;205(1):87-96.
- (51) Fidler S, Porter K, Ewings F, Frater J, Ramjee G, Cooper D, et al. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med* 2013 Jan 17;368(3):207-17.
- (52) Ananworanich J, Schuetz A, Vandergeeten C, Sereti I, de SM, Rerknimitr R, et al. Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection. *PLoS ONE* 2012;7(3):e33948.
- (53) Ananworanich J, Chomont N, Fletcher JL, Pinyakorn S, Schuetz A, Sereti I, et al. Markers of HIV reservoir size and immune activation after treatment in acute HIV infection with and without raltegravir and maraviroc intensification. *J Virus Erad* 2015;1(2):116-22.
- (54) del RJ, Castilla J, Hernando V, Rodriguez C, Garcia S. Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study. *BMJ* 2010;340:c2205.
- (55) Castilla J, del RJ, Hernando V, Marinovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Sep 1;40(1):96-101.
- (56) Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009 Jul 17;23(11):1397-404.
- (57) Hughes JP, Baeten JM, Lingappa JR, Magaret AS, Wald A, de BG, et al. Determinants of per-coital-act HIV-1 infectivity among African HIV-1-serodiscordant couples. *J Infect Dis* 2012 Feb;205(3):358-65.
- (58) Ghosn J, Thibault V, Delaugerre C, Fontaine H, Lortholary O, Rouzioux C, et al. Sexually transmitted hepatitis C virus superinfection in HIV/hepatitis C virus co-infected men who have sex with men. *AIDS* 2008 Mar 12;22(5):658-61.
- (59) Vogel M. Epidemiology and treatment of sexually transmitted acute hepatitis C. *Curr Opin HIV*



AIDS 2007 Nov;2(6):454-9.

- (60) Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002 Jun 27;346(26):2039-46.
- (61) Gathe JC, Jr., Ive P, Wood R, Schurmann D, Bellos NC, DeJesus E, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004 Jul 23;18(11):1529-37.
- (62) Yeni P, Cooper DA, Aboulker JP, Babiker AG, Carey D, Darbyshire JH, et al. Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO: open-label randomised trial. *Lancet* 2006 Jul 22;368(9532):287-98.
- (63) Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999 Dec 16;341(25):1865-73.
- (64) Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008 May 15;358(20):2095-106.
- (65) Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, Lalama C, Schackman BR, Meyer WA, III, et al. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *Jama* 2006 Aug 16;296(7):769-81.
- (66) Eron J, Jr., Yeni P, Gathe J, Jr., Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006 Aug 5;368(9534):476-82.
- (67) Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013 Nov 7;369(19):1807-18.
- (68) Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013 Nov;13(11):927-35.
- (69) Clotet B, Feinberg J, van LJ, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014 Mar 31.
- (70) Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat,

emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012 Jun 30;379(9835):2439-48.

- (71) DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012 Jun 30;379(9835):2429-38.
- (72) Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 May 1;63(1):77-85.
- (73) Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA, III, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004 Apr 29;350(18):1850-61.
- (74) Schmidt D, Kollan C, Fatkenheuer G, Schuler E, Stellbrink HJ, Noah C, et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. *PLoS ONE* 2014;9(8):e104474.
- (75) Bartmeyer B, Kuecherer C, Houareau C, Werning J, Keeren K, Somogyi S, et al. Prevalence of transmitted drug resistance and impact of transmitted resistance on treatment success in the German HIV-1 Seroconverter Cohort. *PLoS One* 2010;5(10):e12718.
- (76) Violin M, Cozzi-Lepri A, Velleca R, Vincenti A, D'Elia S, Chiodo F, et al. Risk of failure in patients with 215 HIV-1 revertants starting their first thymidine analog-containing highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004 Jan 23;18(2):227-35.
- (77) Saag MS, Cahn P, Raffi F, Wolff M, Pearce D, Molina JM, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. *Jama* 2004 Jul 14;292(2):180-9.
- (78) Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002 Aug 8;347(6):385-94.
- (79) Wittkop L, Gunthard HF, de WF, Dunn D, Cozzi-Lepri A, De LA, et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis* 2011 May;11(5):363-71.
- (80) Shet A, Berry L, Mohri H, Mehandru S, Chung C, Kim A, et al. Tracking the prevalence of transmitted antiretroviral drug-resistant HIV-1: a decade of experience. *J Acquir Immune Defic*



Syndr 2006 Apr 1;41(4):439-46.

- (81) Oette M, Kaiser R, Daumer M, Petch R, Fatkenheuer G, Carls H, et al. Primary HIV drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Apr 15;41(5):573-81.
- (82) Alteri C, Santoro MM, Abbate I, Rozera G, Bruselles A, Bartolini B, et al. 'Sentinel' mutations in standard population sequencing can predict the presence of HIV-1 reverse transcriptase major mutations detectable only by ultra-deep pyrosequencing. *J Antimicrob Chemother* 2011 Nov;66(11):2615-23.
- (83) Li JZ, Paredes R, Ribaud HJ, Svarovskaia ES, Metzner KJ, Kozal MJ, et al. Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis. *Jama* 2011 Apr 6;305(13):1327-35.
- (84) Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS* 2006 Oct 24;20(16):2051-64.
- (85) Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Dec 15;43(5):535-40.
- (86) Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *Jama* 2004 Jul 14;292(2):191-201.
- (87) Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS* 2006 Oct 24;20(16):2043-50.
- (88) Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van WE, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010 Oct 15;51(8):963-72.
- (89) McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011 Jun 15;203(12):1791-801.
- (90) Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2006 Jul 1;43(1):99-102.



- (91) Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002 Mar 2;359(9308):727-32.
- (92) Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008 Feb 7;358(6):568-79.
- (93) Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* 2011 Oct 15;204(8):1191-201.
- (94) Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011 Apr 5;154(7):445-56.
- (95) Hill A, Sawyer W. 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* 2009 Oct;10(9):527-35.
- (96) Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Serpelloni G, Parisi SG, Moyle G, et al. Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014 Dec;69(12):3169-80.
- (97) Phillips AN, Carr A, Neuhaus J, Visnegarwala F, Prineas R, Burman WJ, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther* 2008;13(2):177-87.
- (98) Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008 Apr 26;371(9622):1417-26.
- (99) Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R, et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011 Oct 23;25(16):1993-2004.
- (100) Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS ONE* 2013;8(3):e59551.
- (101) Marcelin AG, Charpentier C, Wirden M, Landman R, Valantin MA, Simon A, et al. Resistance profiles of emtricitabine and lamivudine in tenofovir-containing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2012 Feb 26.
- (102) McColl DJ, Margot N, Chen SS, Harris J, Borroto-Esoda K, Miller MD. Reduced emergence of the M184V/I resistance mutation when antiretroviral-naïve subjects use emtricitabine versus lamivudine in regimens composed of two NRTIs plus the NNRTI efavirenz. *HIV Clin Trials* 2011



Mar;12(2):61-70.

- (103) Svicher V, Alteri C, Artese A, Forbici F, Santoro MM, Schols D, et al. Different evolution of genotypic resistance profiles to emtricitabine versus lamivudine in tenofovir-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Nov;55(3):336-44.
- (104) Drogan D, Rauch P, Hoffmann D, Walter H, Metzner KJ. The antiretroviral potency of emtricitabine is approximately 3-fold higher compared to lamivudine in dual human immunodeficiency virus type 1 infection/competition experiments in vitro. *Antiviral Res* 2010 Jun;86(3):312-5.
- (105) Rousseau FS, Wakeford C, Mommeja-Marin H, Sanne I, Moxham C, Harris J, et al. Prospective randomized trial of emtricitabine versus lamivudine short-term monotherapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2003 Dec 1;188(11):1652-8.
- (106) Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. 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* 2010;(10):CD008740.
- (107) Margot NA, Enejosa J, Cheng AK, Miller MD, McColl DJ. 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* 2009 Oct 1;52(2):209-21.
- (108) Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Jan 1;47(1):74-8.
- (109) Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes—a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Dec 15;43(5):535-40.
- (110) DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004 Oct 1;39(7):1038-46.
- (111) Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006 Jan 19;354(3):251-60.
- (112) Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009 Sep



5;374(9692):796-806.

- (113) Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, Saag MS, Lazzarin A, Wan H, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naive human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin Infect Dis* 2011 Oct;53(8):807-16.
- (114) Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, Lazzarin A, Pollard RB, Ramalho Madruga JV, et al. 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* 2010 Sep;55(1):39-48.
- (115) Eron JJ, Jr., Rockstroh JK, Reynes J, Andrade-Villanueva J, Ramalho-Madruga JV, Bekker LG, et al. 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* 2011 Dec;11(12):907-15.
- (116) Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 May 1;63(1):96-100.
- (117) Clumeck N, Molina JM, Henry K, Gathe J, Rockstroh JK, DeJesus E, et al. 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* 2014 Mar 1;65(3):e121-e124.
- (118) Cohen C, Molina J, Cahn P, Clotet B, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naive, HIV-1-infected patients: Pooled results from the phase 3 double-blind, randomized ECHO and THRIVE trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 Feb 16.
- (119) Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011 Jul 16;378(9787):229-37.
- (120) Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011 Jul 16;378(9787):238-46.
- (121) Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med* 2014 Jul 1;161(1):1-10.
- (122) van LF, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine

- and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004 Apr 17;363(9417):1253-63.
- (123) Nunez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, Barrios A, Barreiro P, Blanco F, et al. SENC (Spanish efavirenz vs. nevirapine comparison) trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals. *HIV Clin Trials* 2002 May;3(3):186-94.
- (124) Soriano V, Arasteh K, Migrone H, Lutz T, Opravil M, Andrade-Villanueva J, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naive HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther* 2011;16(3):339-48.
- (125) Hoffmann C, Schewe CK, Weitner L, Stellbrink HJ. Resistance data in the ARTEN trial. *Antivir Ther* 2011;16(7):1135-6.
- (126) De Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA, Martinez E, Knobel H, Negredo E, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med* 2008 Apr;9(4):221-6.
- (127) Kesselring AM, Wit FW, Sabin CA, Lundgren JD, Gill MJ, Gatell JM, et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2009 Aug 24;23(13):1689-99.
- (128) Mocroft A, Staszewski S, Weber R, Gatell J, Rockstroh J, Gasiorowski J, et al. 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* 2007;12(3):325-33.
- (129) Gazzard B, Duvivier C, Zagler C, Castagna A, Hill A, van DY, et al. Phase 2 double-blind, randomized trial of etravirine versus efavirenz in treatment-naive patients: 48-week results. *AIDS* 2011 Nov 28;25(18):2249-58.
- (130) Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van LJ, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008 Jul 31;22(12):1389-97.
- (131) Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009 Aug 24;23(13):1679-88.
- (132) Kakuda TN, Opsomer M, Timmers M, Iterbeke K, Van De Casteele T, Hillewaert V, et al. Pharmacokinetics of Darunavir in Fixed-Dose Combination with Cobicistat Compared with Coadministration of Darunavir and Ritonavir as Single Agents in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol* 2014 Mar 19.
- (133) Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and



emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008 Aug 23;372(9639):646-55.

- (134) Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F, et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV type 1-infected patients: week 48 results. *J Infect Dis* 2013 Jul;208(1):32-9.
- (135) Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008 Nov 20;359(21):2233-44.
- (136) Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naive patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med* 2013 Jan;14(1):49-59.
- (137) Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010 Feb 1;201(3):318-30.
- (138) Pulido F, Estrada V, Baril JG, Logue K, Schewe K, Plettenberg A, et al. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir plus ritonavir versus lopinavir/ritonavir in combination with abacavir/lamivudine over 144 weeks. *HIV Clin Trials* 2009 Mar;10(2):76-87.
- (139) Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, Ward DJ, Ruxrungtham K, Brunetta J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Apr 1;50(4):367-74.
- (140) Hunt K, Hughes CA, Hills-Nieminen C. Protease inhibitor-associated QT interval prolongation. *Ann Pharmacother* 2011 Dec;45(12):1544-50.
- (141) Zhang X, Jordan P, Cristea L, Salgo M, Farha R, Kolis S, et al. Thorough QT/QTc Study of Ritonavir-Boosted Saquinavir Following Multiple-Dose Administration of Therapeutic and Supratherapeutic Doses in Healthy Participants. *J Clin Pharmacol* 2011 May 10.
- (142) Dragsted UB, Gerstoft J, Pedersen C, Peters B, Duran A, Obel N, et al. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. *J Infect Dis* 2003 Sep 1;188(5):635-42.
- (143) Arnaiz JA, Mallolas J, Podzamczar D, Gerstoft J, Lundgren JD, Cahn P, et al. Continued indinavir versus switching to indinavir/ritonavir in HIV-infected patients with suppressed viral load. *AIDS* 2003 Apr 11;17(6):831-40.
- (144) Cooper DA, Heera J, Goodrich J, Tawadrous M, Saag M, DeJesus E, et al. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-

- naive subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2010 Mar 15;201(6):803-13.
- (145) Sierra-Madero J, Di PG, Wood R, Saag M, Frank I, Craig C, et al. Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. *HIV Clin Trials* 2010 May;11(3):125-32.
- (146) Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, Ghosn J, Horban A, Girard PM, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *AIDS* 2008 Jan 30;22(3):385-93.
- (147) Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Nov 1;40(3):280-7.
- (148) Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fatkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS* 2010 Jan 16;24(2):223-30.
- (149) Arribas JR, Delgado R, Arranz A, Munoz R, Portilla J, Pasquau J, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Jun 1;51(2):147-52.
- (150) Cameron DW, da Silva BA, Arribas JR, Myers RA, Bellos NC, Gilmore N, et al. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. *J Infect Dis* 2008 Jul 15;198(2):234-40.
- (151) Taiwo B, Zheng L, Gallien S, Matining RM, Kuritzkes DR, Wilson CC, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naive HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS* 2011 Nov 13;25(17):2113-22.
- (152) Lambert-Niclot S, George EC, Pozniak A, White E, Schwimmer C, Jessen H, et al. Antiretroviral resistance at virological failure in the NEAT 001/ANRS 143 trial: raltegravir plus darunavir/ritonavir or tenofovir/emtricitabine plus darunavir/ritonavir as first-line ART. *J Antimicrob Chemother* 2016 Apr;71(4):1056-62.
- (153) Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2014 Nov 29;384(9958):1942-51.
- (154) Reynes J, Lawal A, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Tian M, et al. Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive subjects: the progress study, 48-week results. *HIV*



Clin Trials 2011 Sep;12(5):255-67.

- (155) Stellbrink HJ, Fevre EL, Carr A, Saag MS, Mukwaya G, Nozza S, et al. Once-daily maraviroc versus tenofovir/emtricitabine each combined with darunavir/ritonavir for initial HIV-1 treatment: 48-week results from the MODERN study. *AIDS* 2016 Feb 5.
- (156) Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, Monie D, Han Y, Parsons T, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *Jama* 2005 Feb 16;293(7):817-29.
- (157) Gunthard HF, Wong JK, Ignacio CC, Guatelli JC, Riggs NL, Havlir DV, et al. Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance in blood and lymph nodes after a year of potent antiretroviral therapy. *J Virol* 1998 Mar;72(3):2422-8.
- (158) Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, Cofrancesco J, Jr., Moore RD, Gallant JE, et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004 Oct 1;39(7):1030-7.
- (159) Pas S, Rossen JW, Schoener D, Thamke D, Pettersson A, Babel R, et al. Performance evaluation of the new Roche Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1 test version 2.0 for quantification of human immunodeficiency virus type 1 RNA. *J Clin Microbiol* 2010 Apr;48(4):1195-200.
- (160) Clinical and laboratory guidelines for the use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management: recommendations for the European setting. The EuroGUidelines Group for HIV resistance. *AIDS* 2001 Feb 16;15(3):309-20.
- (161) Vandamme AM, Sonnerborg A, it-Khaled M, Albert J, Asjo B, Bachelier L, et al. Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. *Antivir Ther* 2004 Dec;9(6):829-48.
- (162) Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis* 2003 Jul 1;37(1):113-28.
- (163) Wirden M, Soulie C, Valantin MA, Fourati S, Simon A, Lambert-Niclot S, et al. Historical HIV-RNA resistance test results are more informative than proviral DNA genotyping in cases of suppressed or residual viraemia. *J Antimicrob Chemother* 2011 Apr;66(4):709-12.
- (164) Acosta EP, Henry K, Baken L, Page LM, Fletcher CV. Indinavir concentrations and antiviral effect. *Pharmacotherapy* 1999 Jun;19(6):708-12.
- (165) Alexander CS, Asselin JJ, Ting LS, Montaner JS, Hogg RS, Yip B, et al. Antiretroviral concentrations in untimed plasma samples predict therapy outcome in a population with advanced disease. *J Infect Dis* 2003 Aug 15;188(4):541-8.



- (166) Aarnoutse RE, Schapiro JM, Boucher CA, Hekster YA, Burger DM. Therapeutic drug monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs? *Drugs* 2003;63(8):741-53.
- (167) Mallon PW, Ray J, Cooper DA. Effect of therapeutic drug monitoring on outcome in antiretroviral experienced HIV-infected individuals. *J Clin Virol* 2003 Feb;26(2):223-7.
- (168) Rendon A, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Gonzalez de RD, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Clinical benefit of interventions driven by therapeutic drug monitoring. *HIV Med* 2005 Sep;6(5):360-5.
- (169) Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008 Jul 24;359(4):355-65.
- (170) Garcia-Diaz A, Lok CB, Madge S, Booth C, Tyrer M, Bonora S, et al. Detection of low-frequency K103N mutants after unstructured discontinuation of efavirenz in the presence of the CYP2B6 516 TT polymorphism. *J Antimicrob Chemother* 2008 Dec;62(6):1188-90.
- (171) Mackie NE, Fidler S, Tamm N, Clarke JR, Back D, Weber JN, et al. Clinical implications of stopping nevirapine-based antiretroviral therapy: relative pharmacokinetics and avoidance of drug resistance. *HIV Med* 2004 May;5(3):180-4.
- (172) Sungkanuparph S, Kiertiburanakul S, Apisarnthanarak A, Malathum K, Sathapatayavongs B. 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* 2007 Dec;18(12):832-4.
- (173) Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, Guzman D, Riley ED, Harrigan PR, et al. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS* 2006 Jan 9;20(2):223-31.
- (174) Streeck H, Jessen H, Alter G, Teigen N, Waring MT, Jessen A, et al. Immunological and virological impact of highly active antiretroviral therapy initiated during acute HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2006 Sep 15;194(6):734-9.
- (175) El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
- (176) Dasgupta A, Okhuysen PC. Pharmacokinetic and other drug interactions in patients with AIDS. *Ther Drug Monit* 2001 Dec;23(6):591-605.
- (177) de Maat MM, Ekhart GC, Huitema AD, Koks CH, Mulder JW, Beijnen JH. Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(3):223-82.
- (178) Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J*

Med 2001 Mar 29;344(13):984-96.

- (179) Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. Clin Pharmacokinet 2005;44(2):111-45.

Mitglieder der Arbeitsgruppe ART Leitlinien (alphabetische Reihenfolge):

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

* Teilnehmer der Konsensuskonferenz am 11.12.2015

Verabschiedung durch die Konsensuskonferenz 11.12.2015

Annahme der aktuellen Version durch Mitgliederbeschluss der Deutschen AIDS Gesellschaft e.V. (DAIG) am 11.3.2016.

Leitlinienkoordination:

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