

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

AWMF-Register-Nr.: 055-001

Klassifikation: S2k

Federführung: Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)

unter Beteiligung der folgenden Fachgesellschaften:

Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAIG)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Gesellschaft für Virologie (GfV)

und der Deutschen AIDS-Hilfe (DAH) und

Projekt Information

Version 04.1 2012 vom 22.2.2012



Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (konsentiert Version 2012)

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 <200/ μ L
 - 2.1.2.2 CD4-Zellzahl 200-350/ μ L
 - 2.1.2.3 CD4-Zellzahl 350-500/ μ L
 - 2.1.2.4 CD4-Zellzahl >500/ μ L
 - 2.1.2.5 CD4+-Zell-Prozentzahl
 - 2.1.2.6 CD8+-Zellzahl
 - 2.1.2.7 Plasmavirämie
 - 2.1.2.8 Chronische Hepatitis B und C
 - 2.1.2.9 Weitere Kriterien
 - 2.1.3 Akute HIV-Infektion
 - 2.1.4 Transmissionsrisiko
 - 2.2 Initialtherapie der HIV-Infektion
 - 2.2.1 Primäre Resistenz und Resistenztestung vor Einleitung der Therapie
 - 2.3 Nukleosid-/Nukleotidanaloga bzw. Kombinationen
 - 2.3.1 Empfohlene Kombinationen
 - 2.3.2 Alternative Kombinationen von Nukleosidanaloga
 - 2.3.3 Ungünstige und zu vermeidende Kombinationen von NRTI
 - 2.4 Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)
 - 2.5 Proteaseinhibitoren (PI)
 - 2.5.1 Empfohlene PI und Alternativen
 - 2.5.2 Nicht empfohlene Proteaseinhibitoren
 - 2.6 Integrase-Inhibitoren: Raltegravir
 - 2.7 CCR5-Inhibitoren: Maraviroc
 - 2.8 Monotherapie
 - 2.9 Dualtherapie
 - 2.10 Wirtschaftlichkeit

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

- 3.5. Absetzen einer antiretroviralen Therapie
- 3.6. Management des Therapieversagens
- 3.7. Therapiepausen

- 4. Medikamenteninteraktionen

- 5. Offenlegung von Interessenkonflikten

- 6. Literaturangaben



1.1 Grundlagen der Leitlinien

Diese Empfehlungen beruhen auf randomisierten kontrollierten Studien mit klinischen Endpunkten, randomisierten kontrollierten Studien mit Labormarkern als Endpunkten, Kohortenstudien und weiteren klinischen, pathophysiologischen und pharmakologischen Daten sowie der Meinung von Experten. Aufgrund der guten Korrelation zwischen den Surrogatmarkern HIV-RNA und CD4+-T-Lymphozytenzahl mit klinischen Endpunkten werden Zulassungsstudien in der Regel unter Verwendung dieser Surrogatmarker durchgeführt. Die Empfehlungen und der Begriff „HIV-Infektion“ beziehen sich im Folgenden ausschließlich auf die Infektion mit HIV-1.

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

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

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 (1-6). Die Prognose HIV-infizierter Patienten hat sich durch die ART erheblich verbessert (7).

Bereits eine Senkung der Plasmavirämie um 0,6 bis 2 log₁₀ vermindert Morbidität und Mortalität (8). Nur eine hohe antivirale Aktivität der Kombinationstherapie (9;10) und eine dauerhafte Reduktion der Viruslast auf unter 50 RNA-Kopien/ml können jedoch Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern. Dabei ist die zuverlässige Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg (11). Die Auswahl der Medikamentenkombinationen soll sich an der Lebenssituation, den Koinfektionen, Komorbiditäten der Patienten und dem Nebenwirkungsprofil der Medikamente orientieren.

2. HIV-Therapie

Allgemeine Gesichtspunkte

Nach heutigem Wissensstand muss eine ART lebenslang ohne Unterbrechungen eingenommen werden (12). Dies gilt nicht für die Prophylaxe der maternofetalen Transmission und möglicherweise nicht für die Therapie der HIV-Serokonversion. Die körperliche und psychische Belastung durch dauerhafte Medikamenteneinnahme (13) und die hohen Kosten der HAART sind gegenüber der Prognoseverbesserung abzuwägen. Dabei werden bei früherem Therapiebeginn klinische Komplikationen (z.B. HIV-assoziierte Lymphome (14;15)) deutlicher reduziert, die Nebenwirkungsraten sind geringer, und die Immunkontrolle zusätzlich erworbener (16) und prävalenter Infektionen mit hohem Reaktivierungsrisiko (z.B. Tuberkulose) wird verbessert. In späten Stadien besteht ein erhöhtes Risiko eines



Immunrekonstitutions-Inflamations-Syndroms (IRIS) (17;18). Eine effektive HAART senkt Infektiosität bzw. Transmissionsrisiko (19). Die Verfügbarkeit einfach einzunehmender und gut verträglicher Kombinationen (20;21), die Einnahmefehler mit dem Risiko der Resistenzentwicklung verringern (22), ermöglicht heute einen früheren Therapiebeginn.

2.1 Behandlungsindikation

2.1.1 Symptomatische Patienten

Die symptomatische HIV-1-Infektion (CDC B und C) stellt unabhängig von den Erwägungen unter 2.1.2 eine Indikation zur Behandlung dar. Eine ART **soll** erfolgen.

2.1.2 Asymptomatische Patienten

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

2.1.2.1 CD4-Zellzahl <200/μL

Ein Behandlungsbeginn bei weniger als 200 CD4+ T-Zellen/μl ist mit einer weiterbestehend erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden, sodass ein dauerhaftes Unterschreiten dieses Werts vermieden werden sollte. Die Progression wird bei Patienten mit CD4+ T-Zellen <200/μl durch eine ART vermindert (23;24), die daher klar indiziert ist. Die Therapie **soll** so rasch wie möglich erfolgen.

2.1.2.2 CD4-Zellzahl 200-350/μL

Kohortenstudien ergeben ein deutlich reduziertes Progressionsrisiko bei Therapiebeginn unterhalb von 350 CD4+-Zellen (7;25). Die Therapie ist daher bei unter 350 CD4+-Zellen indiziert. Die Therapie **soll** erfolgen und sollte so rasch wie vertretbar eingeleitet werden.

2.1.2.3 CD4-Zellzahl 350-500/μL

Die beiden größten einer Serie von Therapieunterbrechungsstudien (26-29) zeigten weniger klinische Ereignisse bei kontinuierlicher Therapie auch dann, wenn die CD4-Zellzahl nie unter 350 Zellen/μl lag. Dies betraf auch Todesfälle aus anderen Gründen wie nicht AIDS-definierende Krebserkrankungen, Herz-Kreislaufkrankungen, Leber- und Nierenerkrankungen sowie schwere bakterielle Infektionen; bei einer vergleichbaren Rate ernsthafter Medikamentennebenwirkungen und gleicher Lebensqualität. In der HOPS-Kohorte wurden Nebenwirkungen durch Nukleosidanaloga bei Therapiebeginn oberhalb von 350 CD4-Zellen/μl seltener beobachtet (30).

Kohortenanalysen legen weiterhin nahe, dass ein erhöhtes Progressionsrisiko auch bei 350-499 CD4+-Zellen gegenüber noch höheren Werten besteht (31-33) und das Progressionsrisiko bei Behandlungsbeginn unterhalb von 350 CD4+-Zellen höher ist als bei Behandlungsbeginn zwischen 351 und 450 CD4+-Zellen (34). In diesem Bereich der CD4+-Zellzahl ist eine Therapieeinleitung daher generell vertretbar, sie



kann also erfolgen. Insbesondere bei Hinzutreten zusätzlicher Risikofaktoren (s.u.) oder rasch sinkenden CD4-Zellzahlen ist eine Therapie im Allgemeinen ratsam, **sollte** also erfolgen.

2.1.2.4 CD4-Zellzahl >500/ μ L

Die Analyse einer großen US-amerikanischen Kohorte (NA-ACCORD) ergab eine geringere Mortalität bei Therapiebeginn oberhalb von 500 CD4+-Zellen (35). Dieser Analyse widersprechen jedoch Ergebnisse der ART-CC Kohorten-Kollaboration (34). Eine eindeutige Therapieindikation lässt sich in diesem Bereich der CD4+-Zellzahl derzeit nicht konstatieren; eine Therapie ist jedoch bei zusätzlichen Risiken vertretbar und **kann** daher erfolgen.

2.1.2.5 CD4+-Zell-Prozentzahl

Der Prozentanteil der CD4+-Zellen an den Gesamtlymphozyten unterliegt geringeren Messwert-Schwankungen als die absolute CD4+-Zellzahl, ist aber von geringer unabhängiger prognostischer Bedeutung (36)(37-40).

2.1.2.6 CD8+-Zellzahl

Die CD8+ T-Zellaktivierung in der chronischen Infektionsphase (z.B. CD38-Expression von CD8+ T-Zellen) stellt einen unabhängigen Prognoseparameter dar (41;42), ist aber als Zusatzkriterium für die Indikationsstellung zur ART angesichts unklarer Schwellenwerte nicht geeignet (Review in (43)).

2.1.2.7 Plasmavirämie

Eine höhere Plasmavirämie geht mit einem rascheren Absinken der CD4+-Zellzahl und einem erhöhten Progressionsrisiko einher (44), ist aber allein nicht bestimmend für das Ausmaß des CD4+-Zellverlustes (45). Eine hohe Plasmavirämie (>100.000 RNA-Kopien/mL) ist ein Zusatzkriterium für die Indikationsstellung (46).

2.1.2.8 Chronische Hepatitis B und C

Eine chronische Hepatitis-C-Virus-Koinfektion (47) stellt wegen der Verminderung der leberassoziierten Mortalität durch eine HAART ebenso wie eine chronische Hepatitis B-Koinfektion mit Indikation zur antiviralen Therapie ein wichtiges Zusatzkriterium für den Beginn einer ART dar.

2.1.2.9 Weitere Kriterien

Ein *höheres Lebensalter* und ein *rasches Absinken der CD4+ T-Zellzahl* (48) sind mit einer höheren Progressionsrate assoziiert. Mit dem Alter erhöht sich das Risiko für rasche CD4+ T-Zellverluste bei erhöhter Virusreplikation (49-53). Aufgrund der Erhöhung kardiovaskulärer Risiken durch Therapiepausen (54), der Assoziation der HIV-Infektion mit Atherosklerose (55) und der Korrelation zwischen HIV-Replikation und inflammatorischen Biomarkern sowie deren Assoziation mit kardiovaskulären Ereignissen (56;57) sollte bei *hohem kardiovaskulärem Risiko* (z.B. Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse >20% in den



nächsten 10 Jahren) ein früherer Therapiebeginn in Erwägung gezogen werden. Alter über 50 Jahre und hohes kardiovaskuläres Risiko stellen daher im Zweifelsfall Argumente für einen früheren Therapiebeginn dar.

Eine HIV-Nephropathie und ein symptomatisches HIV-assoziiertes neurologisches Defizit (HAND) sind als symptomatische HIV-Infektion zu werten. Als Indikation zu einer ART sind auch nicht HIV-assoziierte Neoplasien anzusehen, die eine intensive systemische Chemotherapie oder Radiotherapie erfordern, sowie eine intensive Immunsuppression bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen oder im Rahmen einer Transplantation.

Eine Schwangerschaft stellt eine Therapieindikation im Rahmen der materno-fetalen Transmissionsprophylaxe dar (s. getrennte Leitlinien).

Klinik	CD4+T-Lymphozyten/ μ l	Zusatzkriterien*	ART
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: C, B), HIV-Nephropathie, HAND	Alle Werte	-	Soll erfolgen
Asymptomatische Patienten (CDC: A)	< 200	-	Soll erfolgen
	200-350	-	Soll erfolgen
	350-500	gegeben	Sollte erfolgen
		nicht gegeben	kann erfolgen
	>500	gegeben	Sollte erfolgen
		nicht gegeben	kann erfolgen
Akutes retrovirales Syndrom mit schwerer/lang dauernder Symptomatik	Alle Werte	-	sollte erfolgen
Asymptomatische/ gering symptomatische Serokonversion	Alle Werte	-	Kann erfolgen (Einzelfallentscheidung)

Tabelle 1: Therapieindikation und -beginn

* Eines oder mehrere der folgenden Kriterien: Schwangerschaft, Alter >50 Jahre, HCV-Koinfektion, therapiebedürftige HBV-Koinfektion, hohes kardiovaskuläres Risiko (Framingham-Risiko >20%/10 J.), Absinken der CD4+-Zellzahl, Plasmavirämie >100.000 Kopien/mL, Reduktion der Infektiosität

2.1.3 Akute HIV-Infektion

Anzahl der Symptome sowie Schwere und Dauer der Serokonversionssymptomatik sind mit der Prognose assoziiert (58-62), mit einer AIDS-Progressionsrate von ca. 25% nach 3 Jahren (63), sodass bei ausgeprägter oder langandauernder Symptomatik bei Serokonversion eine ART eingeleitet werden **sollte**. Eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit einer (aus heutiger Sicht obsoleten) sechsmonatigen Zidovudin-Monotherapie ergab eine Senkung der Rate opportunistischer Infektionen und eine Begrenzung des CD4+ T-Zellverlusts (64) ohne dauerhafte Verbesserung der Langzeitprognose (65). Durch eine vor oder während der Serokonversion begonnene Kombinationstherapie kann die zellvermittelte HIV-spezifische Immunität verbessert und die CD4+ T-Zellzahl stabilisiert werden (66-68). In einer Kohortenstudie (69) und einer prospektiven, randomisierten Studie¹ wurde nach vorübergehender ART eine signifikant niedrigere Plasmavirämie als bei Nichtbehandlung verzeichnet. Eine weitere Studie bei Patienten mit früher HIV-Infektion (Dauer <6 Monate) ergab übereinstimmend eine mäßig verringerte Progressionsrate nach einer 36-wöchigen ART (70). Eine Prognoseverbesserung durch Therapie während der frühen Serokonversion oder der frühesten chronischen Infektion erscheint daher möglich, aber

¹ Steingrover R, Schellens I, Verbon A, Brinkman K, Zwinderman A, Jurriaans S, et al. Temporary ART during Primary HIV-1 Infection Lowers the Viral Set-point: The Prospective, Randomized Primo-SHM Study. 15th Conf Retrovir Opportun Infect Abstract no.698b. 2008



unbewiesen; die ART **kann** bei asymptomatischer oder gering symptomatischer Primärinfektion aber angesichts der unzureichenden Datenlage als Einzelfallentscheidung erfolgen.

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 (71-75). Wenn die Viruslast um eine log-Stufe steigt, steigt das Transmissionsrisiko ca. auf das Dreifache (75). Die Daten zur Wirkung der ART auf die Transmission stammen aus Studien mit Heterosexuellen; aufgrund von Studien zur Viruslast in Sperma und rektaler Schleimhaut ist jedoch anzunehmen, dass die Ergebnisse von Heterosexuellen auch auf MSM und andere Gruppen übertragbar sind. 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 sollte als hinreichende Therapieindikation betrachtet werden, auch wenn keine der obigen individuellen Indikationskriterien erfüllt sind.

Die Empfehlung zur Verwendung von Kondomen und der Meidung von Sexualpraktiken mit hohem Transmissionsrisiko bleibt davon unbenommen. Sie gilt insbesondere, wenn die aktuelle HI-Viruslast nachweisbar oder unbekannt ist oder die Therapie zuvor unterbrochen wurde, und wenn es zusätzlich um den Schutz vor anderen Geschlechtskrankungen geht (76;77).

2.2 Initialtherapie der HIV-Infektion

Zur Initialtherapie stehen Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI bzw. NtRTI), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Ritonavir-geboosterte Proteaseinhibitoren (PI/r) und ein Integrase-inhibitor (INI) zur Verfügung. Alle PI sind in Kombination mit niedrig dosiertem (1-2 x 100mg/d) Ritonavir(r) stärker wirksam („Ritonavir-Boosting“, „PI/r“) als ohne Booster und werden deshalb nur in dieser Kombination empfohlen (78;79). Kombinationen aus 2 nRTI mit einem NNRTI, einem PI/r oder Raltegravir (INI) haben sich als sehr wirksam, sicher und gut verträglich erwiesen(80-84). Langzeitdaten über mehrere Jahre liegen nicht für alle Kombinationen vor. Vorteile der Kombination zweier nRTI mit einem NNRTI sind die sehr gute Wirksamkeit, die einfache Applikation und ein niedrigeres Risiko kardiovaskulärer Komplikationen (85-87). Vorteil der Kombination zweier nRTI mit einem PI ist eine geringere Resistenzentwicklung bei vergleichbarer Wirksamkeit (88). Raltegravir als erster verfügbarer INI erscheint Efavirenz mindestens gleichwertig (89). Eine Kombination von drei nRTI ist den anderen Optionen unterlegen (90).

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



2.2.1 Primäre Resistenz und Resistenztestung vor Einleitung der Therapie

In Deutschland sind bei rund 10-12 % (91;92), in Österreich bei ca. 7,5%-10%² der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten. Dabei ist die Resistenzrate bisher weitgehend stabil (92). Vor Behandlungsbeginn sollte ein genotypischer Resistenztest erfolge, da ohne die Berücksichtigung von Primärresistenzen die Effektivität der Therapie reduziert ist (93-96). Eine daran adaptierte Therapie ist bei Patienten mit und ohne Primärresistenz gleich effektiv (97;98). Diese Empfehlungen zur Primärtherapie setzen den Ausschluss relevanter Resistenzen voraus. Liegen Resistenzen vor, so sollte die Therapie unter Beachtung von Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit drei als sensitiv interpretierten Substanzen begonnen werden. Resistente Varianten unterhalb der Nachweisgrenze der genotypischen Resistenzanalyse (minore Varianten) reduzieren ebenfalls das Therapieansprechen, insbesondere bei NNRTI-basierten Kombinationen (96;99). Bisher steht für ihre Detektion keine Routinemethodik zur Verfügung. Primärresistenzen gegen Integraseinhibitoren sind bisher wenig untersucht. Wegen ihrer relativ niedrigen genetischen Hürde wären sie klinisch analog zu den NNRTI zu bewerten, sodass eine Resistenzanalyse auch für die Integrase sinnvoll sein kann. Wo verfügbar, ist sie daher bei geplanter Integraseinhibitor-Therapie anzustreben. Derzeit ist sie bei einer niedrigen Rate an Primärresistenzen in der Regel jedoch nicht erforderlich.

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

Aufgrund prospektiver randomisierter Studien (100), 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/Emtricitabin: TDF/FTC

Die Kombination von Tenofovir und Emtricitabin ist gut wirksam und besser verträglich als Zidovudin/Lamivudin(101;102), mit geringeren Raten an peripherer Lipoatrophie sowie rückläufiger Lipodystrophie nach Umstellung von Thymidinanaloga-Kombinationen(103). Tenofovir kann zu einer proximal-tubulären Dysfunktion führen, in Einzelfällen auch zu progredienter Niereninsuffizienz. Es geht mit einer stärkeren Minderung der Knochendichte einher als die Kombination von Abacavir und Lamivudin(104;105). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist noch unklar. Die Kombination von Tenofovir und Emtricitabin wird **empfohlen**

Abacavir/Lamivudin : ABC/3TC

ABC/3TC ist in Kombination mit einem PI/r, NNRTI gut wirksam und im Allgemeinen gut verträglich. Bei 3-8% unselektionierter Patienten kommt es vor allem in den ersten sechs Wochen zu einer Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion (HSR) mit Fieber, Exanthem und Pruritus sowie evtl. gastrointestinalen und

² 20th Report of the Austrian HIV Cohort Study, Edited by Robert Zangerle, 1st September 2011; ISBN: 978-3-902652-43-0



respiratorischen Beschwerden, Gelenkschmerzen und erhöhten Leber-/Nierenfunktionsparametern mit Progredienz bis hin zu Todesfällen, insbesondere bei Reexposition. Das Auftreten ist mit dem Histokompatibilitätsantigen HLA-B*5701 assoziiert (106;107). Für HLA-B*5701-negative Individuen liegt der negativ prädiktive Wert für eine (im Hauttest bestätigte) HSR bei 100% (108). 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 (109;110), während die ASSERT-Studie auch unabhängig von der Viruslast für die Kombination von ABC/3TC und Efavirenz gegenüber TDF/FTC und Efavirenz eine geringe, signifikante virologische Unterlegenheit zeigte (111). Die Kombination von ABC/3TC und Lopinavir/r ergab eine mit TDF/FTC vergleichbare Wirkung (112), eine Meta-Analyse von 12 klinischen Studien spricht ebenfalls für eine geringere Wirksamkeit als TDF/FTC (113).

In der D:A:D Studie und der SMART-Studie wiesen Patienten mit einer kardiovaskulären Risikokonstellation signifikant häufiger Myokardinfarkte auf, wenn sie mit Abacavir behandelt wurden (114;115). Eine Metaanalyse randomisierter Studien konnte ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch den Einsatz von Abacavir nicht bestätigen (116). Bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sollte dennoch der Einsatz von Abacavir gegen andere Alternativen abgewogen werden.

Die Einstufung der Kombination ABC/3TC als **„empfohlen“** erfolgt unter der Voraussetzung des Einsatzes ausschließlich bei HLA-B*5701-negativen Patienten. Eine etwas niedrigere virologische Wirksamkeit als TDF/FTC muss therapeutisch berücksichtigt werden.

2.3.2 Alternative Kombinationen von Nukleosidanaloga

Tenofovir/Lamivudin, TDF/3TC

Tenofovir kann auch mit Lamivudin 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 Lamivudin als unter Emtricitabin (117-121). Die Kombination stellt daher eine **Alternative** zu TDF/FTC dar.

Zidovudin/Lamivudin: ZDV/3TC

Für die Kombination ZDV/3TC liegen langjährige Erfahrungen vor; sie muss jedoch zweimal täglich eingenommen werden. Die virologische Wirksamkeit ist mit TDF/FTC (117;122-125) und ABC/3TC (126) vergleichbar, die Abbruchrate jedoch höher als unter TDF/FTC. Im Vergleich zu den beiden anderen Kombinationen ist der Anstieg der CD4+ T-Zellen etwas geringer (126-128). Es zeigte sich ein deutlicherer Trend zur peripheren Lipoatrophie unter ZDV/3TC gegenüber TDF/FTC. Es ist daher nur als **Alternative** anzusehen.

Didanosin/Lamivudin bzw. Emtricitabin

Kombinationen mit Didanosin und Lamivudin bzw. Emtricitabin müssen nur einmal täglich eingenommen werden, Fixkombinationen sind in Europa nicht zugelassen. Eine Meta-Analyse zeigte eine gute virologische Wirksamkeit (129), jeweils kombiniert mit Efavirenz. Diese Kombinationen kommen nur noch in Einzelfällen für die Erstlinientherapie als **Alternative** in Betracht (130).



Stavudin/Lamivudin bzw. Emtricitabin

In Kombination mit Lamivudin und Efavirenz oder Nevirapin ist Stavudin gut wirksam (131). Problematisch sind die Neurotoxizität und eine hohe Rate an Lipoatrophie. Kombinationen mit Stavudin werden **nicht empfohlen** und sollten nur in begründeten Einzelfällen über begrenzte Zeit angewendet werden, wenn keine anderen angemessenen Optionen verfügbar sind.

Zidovudin/Lamivudin + Abacavir oder Tenofovir

Der Einsatz eines Regimes aus drei Nukleosidanaloga wird **nicht empfohlen** und ist nur in begründeten Einzelfällen vertretbar. Die Fixkombination von Zidovudin, Lamivudin und Abacavir ist weniger wirksam als zwei nRTI mit einem PI (131-135). Die Kombination von Zidovudin, Lamivudin und Tenofovir ist wenig untersucht und mit einer relativ hohen Toxizität und virologischen Versagerrate assoziiert (136).

Zidovudin + Abacavir + Tenofovir + Lamivudin oder Emtricitabin

Diese Vierfachkombination von Nukleosidanaloga ist wirksam (136-139), jedoch TDF/FTC + Efavirenz bzw. Atazanavir/r in einer prospektiven Studie unterlegen (140). Sie wird daher **nicht empfohlen**, ist aber in begründeten Einzelfällen vertretbar.

2.3.3 Ungünstige und zu vermeidende Kombinationen von NRTI

Lamivudin + Emtricitabin

Zidovudin + Stavudin

Didanosin + Stavudin

Tenofovir + Didanosin

Tenofovir + Abacavir

Eine Kombination von Nukleosidanaloga soll mindestens eine additive Wirkung und keine zusätzliche Toxizität aufweisen. Daher sind Lamivudin + Emtricitabin und Zidovudin + Stavudin **kontraindiziert**. Eine additive Toxizität (periphere Neuropathien, Hyperlaktämie) ist bei Kombination von Didanosin + Stavudin gegeben (141-143). Die Kombination von Tenofovir + Didanosin birgt ein hohes Risiko virologischen Therapieversagens und eines ungenügenden CD4+-Zellanstiegs (144;145). Diese Kombinationen werden **nicht empfohlen**.

2.4 Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)

Efavirenz: EFV

EFV ist Lopinavir/r und nicht mit Ritonavir geboosterten PI bezüglich der Virussuppression überlegen, im Falle eines Therapieversagens kommt es jedoch häufiger als unter PI/r zu Resistenzen. 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. Neuropsychiatrische Nebenwirkungen sind die häufigsten Gründe für einen



Therapieabbruch.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte Efavirenz 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 als Fixkombination mit TDF/FTC verfügbar.

Efavirenz wird in Kombination mit TDF/FTC **empfohlen** (Einschränkungen s.o.)

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 (146;147). Die Wirksamkeit ist mit der von Atazanavir/r vergleichbar (148), allerdings treten bei Therapieversagen häufiger Resistenzen auf (149). Nebenwirkungen umfassen kutane Arzneimittelreaktionen und Hepatotoxizität. Die Rate an allergischen Exanthenen ist etwa gleich wie bei EFV. Unter Nevirapin wurde eine höhere Lebertoxizität beobachtet, für die nach Metaanalysen von prospektiven Studien (150) und Kohorten (151) 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 (152). Für NVP steht eine 400 mg-Tablette zur Verfügung, die eine einmal tägliche Dosierung erlaubt und im Hinblick auf die Förderung der Adhärenz der zweimal täglichen Gabe von 200 mg-Tabletten vorzuziehen ist. Zu beachten ist eine 14-tägige Eindosierungsphase mit 200 mg pro Tag bei Ersttherapie. Nevirapin wird in Kombination mit 2 nRTI mit den obengenannten Einschränkungen **empfohlen**.

Rilpivirin: RPV (s. Anmerkungen)

Rilpivirin ist EFV in den ECHO- und THRIVE-Studien nicht unterlegen (153-155). Einer besseren Verträglichkeit steht eine höhere virologische Versagerrate als unter EFV gegenüber, insbesondere bei Pat. mit einer Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL. Es traten mehr Resistenzen und Kreuzresistenzen gegenüber NNRTI und nRTI auf als unter EFV. Zur Förderung der Resorption muss es mit der umfangreichsten täglichen Mahlzeit eingenommen und weist eine pH-abhängige Resorption auf und kann daher nicht mit Protonenpumpen-Inhibitoren kombiniert werden. Rilpivirin wird einmal täglich gegeben und ist in einer Fixkombination mit TDF+FTC verfügbar.

RPV wird bei Pat. mit <100.000 Kopien/mL **empfohlen**. Bei >100.000 Kopien/mL wird es **nicht empfohlen** und ist in Europa nicht dafür zugelassen.

2.5 Proteaseinhibitoren (PI)

2.5.1 Empfohlene PI und Alternativen

Atazanavir/r: ATV/r

ATV/r wird einmal täglich mit 100 mg Ritonavir gegeben. Es ist Lopinavir/r nach 48 und 96 Wochen nicht unterlegen (156), bei etwas höherer Ansprechrate als Lopinavir/r (157). Nichtunterlegenheit über 48 Wochen bestand auch im Vergleich mit Nevirapin (148). Das Ansprechen war in der ACTG5202-Studie mit dem von Efavirenz vergleichbar (109;110). Ein Nachteil ist die fehlende Koformulierung mit Ritonavir.



Wesentliche Nebenwirkung ist ein Ikterus durch Bilirubin-Konjugationsstörung. Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren erfordert eine Dosiserhöhung. Art und Ausmaß pharmakokinetischer Interaktionen unterscheiden sich qualitativ von denen anderer PI/r. Serumlipidanstiege sind unter ATV/r geringer. ATV/r wird **empfohlen**.

Darunavir/r: DRV/r

DRV/r wird in der Primärtherapie in einer Dosis von 800 mg einmal täglich mit 100 mg Ritonavir gegeben. Es war in der ARTEMIS-Studie gegenüber Lopinavir/r nach 48 Wochen nicht unterlegen (158) und in einer weiteren per-protocol-Analyse nach 96 Wochen überlegen (159). Weitere Vergleichsstudien mit aktuellen Standard-Kombinationen (z.B. NNRTI-basiert) liegen bisher nicht vor. Ein Nachteil ist die fehlende Koformulierung mit Ritonavir. Wesentliche Nebenwirkungen sind Übelkeit, Diarrhoe und selten Exantheme. DRV/r wird **empfohlen**.

Lopinavir/r : LPV/r

LPV/r weist eine sehr gute langfristige Wirksamkeit auf. Es wird zweimal täglich gegeben; einmal tägliche Gabe ist bei unvorbehandelten Patienten möglich. Wesentliche Nebenwirkungen sind gastrointestinal (Übelkeit, Diarrhoe, Flatulenz) und metabolisch (Anstieg der Serumlipide). In der D:A:D-Kohorte wurde eine kumulative Erhöhung des kardiovaskulären Risikos unter LPV/r beobachtet (160). Vor allem wegen der Langzeiterfahrungen wird LPV/r mit den o.g. Einschränkungen **empfohlen**.

Fosamprenavir/r : FPV/r

FPV/r wies im direkten Vergleich in der KLEAN-Studie bis 144 Wochen gegenüber LPV/r weder Vor- noch Nachteile auf (161). 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 ebenfalls **empfohlen**.

Saquinavir/r: SQV/r

SQV/r war in der relativ kleinen GEMINI-Studie bis 48 Wochen LPV/r nicht unterlegen (162). Nebenwirkungen sind im wesentlichen gastrointestinaler Natur. Wegen einer möglichen QTc-Verlängerung³ wird von einer Kombination mit anderen Medikamenten mit QTc-Verlängerung und Inhibitoren des SQV-Metabolismus abgeraten (163;164). Nachteile sind das Fehlen aktueller Studien, die zweimal tägliche Gabe und die höhere Anzahl von Tabletten. Bisher fanden sich keine Hinweise auf eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch SQV/r. Es stellt daher eine **Alternative** dar.

³http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2010/invirase.pdf;jsessionid=20386C913B23312EB4F92629742FD51E.1_cid094?_blob=publicationFile, aufgerufen 4.3.2012



2.5.2 Nicht empfohlene Proteaseinhibitoren

Indinavir/r: IDV, IDV/r

Aufgrund einer ungenügenden virologischen Wirksamkeit und erheblicher diätetischer Restriktionen sowie einer hohen Toxizität (insbes. Nephrolithiasis) (165;166) wird IDV **nicht empfohlen**.

Nelfinavir

Nelfinavir ist LPV/r und FPV/r bei ähnlicher Toxizität virologisch unterlegen (167) und wird **nicht empfohlen**.

Ritonavir in therapeutischer Dosierung: Ritonavir (plus zwei nRTI) ist in therapeutischer Dosierung virologisch effektiv, wird aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate und der Anzahl von Tabletten jedoch nicht eingesetzt.

Saquinavir ohne Ritonavir-Boosterung: Saquinavir ohne pharmakologische Boosterung wird wegen ungenügender Wirksamkeit nicht eingesetzt.

Tipranavir/r (spezielle Indikation): Tipranavir ist hepatotoxisch und in der Primärtherapie Lopinavir unterlegen⁴.

2.6 Integrase-Inhibitoren: Raltegravir

Raltegravir, RGV: RGV weist in Kombination mit TDF/FTC über 48 (89) und 96 Wochen (168;169) eine vergleichbare Wirksamkeit wie Efavirenz plus TDF/FTC, weniger Nebenwirkungen und nach 192 Wochen eine leicht bessere Wirksamkeit⁵ auf, bei rascherer initialer Reduktion der Plasmavirämie. Wegen unterlegener virologischer Wirksamkeit einer Einmaldosierung (170) ist die Einnahme zweimal täglich erforderlich. RGV wird für die Primärtherapie **empfohlen**.

2.7 CCR5-Inhibitoren: Maraviroc

Maraviroc, MVC: MVC zeigte im Vergleich zu EFV in der MERIT-Studie bei unvorbehandelten Patienten eine geringere virologische Wirksamkeit (171). In einer Reanalyse unter Verwendung eines höher sensitiven Korezeptor-Tropismus-Assays ergab sich kein Unterschied (172), wobei eine höhere virologische Versagerrate unter MVC einer höheren Nebenwirkungsrate unter EFV gegenübersteht. Wegen der geringeren Wirksamkeit bei höheren Kosten wird es für die Primärtherapie **nicht empfohlen** und ist nur in begründeten Einzelfällen vertretbar, wobei auf die in Europa fehlende Zulassung für diese Indikation verwiesen wird. Die Anwendung setzt den Ausschluss eines dual- oder X4-tropen Virus mit einem ausreichend sensitiven, validierten Tropismus-Assay voraus (s. Leitlinien Tropismus-Testung der DAIG).

⁴ D Cooper, R Zajdenverg, K Ruxrungtham, J Scherer, R L Chaves. Efficacy and safety of two doses of tipranavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir-based therapy in antiretroviral-naïve patients: results of BI 1182. 8th Int Congress on Drug Therapy in HIV Infection Glasgow, UK, 12-16 November 2006, number PL13.4

⁵ Rockstroh J et al. EACS 2011 Belgrad, Abstract PS 1/1



2.8 Monotherapie

Eine Monotherapie mit nRTI oder NNRTI ist wegen kurzer Wirksamkeit und rascher Resistenzentwicklung **kontraindiziert**. Gleiches gilt für Zweifach-NRTI-Kombinationen. Die Monotherapie mit einem geboosterten Proteaseinhibitor zeigt eine geringere Wirksamkeit insbesondere bei unvorbehandelten Patienten (173) und wird daher **nicht empfohlen**, kann aber als Strategie im Rahmen einer Erhaltungstherapie mit der Option einer Reintensivierung mit zwei Nukleosidanaloga (174-177) in Einzelfällen vertretbar sein.

2.9 Dualtherapie

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

Die Kombination von RGV mit DRV/r war in einer nicht vergleichenden US-amerikanischen Studie mit einer hohen Versagerrate assoziiert (178). Sie wird derzeit in einer größeren europäischen Studie (NEAT001) im Vergleich zu einer Standardkombination (TDF/FTC+DRV/r) untersucht und wird daher **nicht empfohlen**, kann aber in begründeten Einzelfällen vertretbar sein.

Die Kombination von RGV mit LPV/r hat in der PROGRESS-Studie keinen Unterschied der virologischen Wirksamkeit gegenüber 2 nRTI + LPV/r ergeben (179). 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 daher **nicht empfohlen**, kann aber in Einzelfällen sinnvoll sein.

MVC wird derzeit in Kombination mit PI/r untersucht. Ergebnisse einer kleinen Pilotstudie in Kombination mit ATV/r⁶ sprechen für einen guten virologischen Effekt bei Patienten mit R5-Virus (s.o.). Diese Kombination wird außerhalb von Studien **nicht empfohlen**, kann aber in begründeten Einzelfällen vertretbar sein.

⁶ Portsmouth S. et al. 48-week results of a dual-therapy regimen of once-daily maraviroc (MVC) 150 mg in combination with ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) compared to emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) + ATV/r in treatment-naïve (TN) patients infected with CCR5-tropic HIV-1 (Study A4001078), 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 17-20, 2011. Rome, Abstract TUAB0103

Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2
<p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir / Emtricitabin - Abacavir / Lamivudin ¹ <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir / Lamivudin 	+	<p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efavirenz ² - Nevirapin ³ - Rilpivirin ⁴ <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atazanavir/r - Darunavir/r - Lopinavir/r - Fosamprenavir/r <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Saquinavir/r <p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Raltegravir

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

2.10 Wirtschaftlichkeit

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

Da die ART inzwischen der größte Faktor der erheblichen direkten Krankheitskosten der HIV-Infektion ist (180), sollte sich jede verordnende Ärztin/jeder verordnende Arzt darüber hinaus der Verantwortung bei der Verschreibung bewusst sein. Für die Pharmakotherapie von gesetzlich Versicherten gelten diesbezüglich in Österreich die Richtlinien über die ökonomische Verschreibeweise von Heilmitteln und Heilbehelfen (RöV §2 Abs.1 und 2) und in Deutschland das Wirtschaftlichkeitsgebot (§12 SGBV). Apothekenabgabepreise erlauben dabei nur eine Abschätzung der aktuellen Therapiekosten, nicht jedoch der langfristigen Kosteneffektivität, die aus Sicht der Kostenträger das entscheidende wirtschaftliche Kriterium darstellt. Insgesamt ist die wissenschaftliche Datenlage zur Kosteneffektivität für Einzelfallentscheidungen noch unzureichend. Aktuelle wissenschaftliche Instrumente zur Abschätzung der Kosteneffektivität berücksichtigen vorrangig kontrollierte klinische Studien mit ihrer vom experimentellen Ansatz her bestimmten Patientenauswahl. Die Abschätzung der Kosteneffektivität ist daher derzeit nur auf Populationsbasis für selektierte Patientengruppen möglich, nicht jedoch für die Versorgungssituation im klinischen Alltag und ist zudem methodisch als eine Form der Kostenvorhersage für den Individualfall



grundsätzlich nicht geeignet. Daher sollte eine laufende, gut vertragene Therapie bei einem Patienten nicht ausschließlich wegen hoher Tagestherapiekosten umstellt werden.

Bei der Initiierung einer ART ist andererseits für eine wirtschaftliche Verordnungsweise die Berücksichtigung der Größenordnungen aktueller Tagestherapiepreise somit dann hilfreich, wenn im individuellen Fall zwischen gleichwertigen Therapieoptionen gewählt werden kann. Die Allokation individuell geeigneter antiretroviraler Behandlungsalternativen erfordert also auch unter dem wirtschaftlichen Blickwinkel in besonderem Maße ein spezifisches medizinisches Fachwissen und zudem die genaue Kenntnis des individuellen Falles und kann derzeit nicht schematisch vorgegeben werden.

3. Verlaufskontrollen und Management der Therapie

CD4+ T-Lymphozytenzahl und HIV-RNA sollten bei Diagnosestellung und anschließend in zwei- bis dreimonatigen Abständen bestimmt werden. Therapieeinleitung und -umstellung erfordern u. U. kurzfristigere Kontrollen. Nach Reduktion der HIV-RNA durch die Therapie unter 50 HIV-RNA Kopien/ml sind Kontrollen alle 2-4 Monate empfohlen. Häufig kommt es zu einer nur intermittierend nachweisbaren geringen Plasmavirämie (50-200 Kopien/ml, „Blip“), die zumindest unter einer PI/r-basierten Kombination meistens nicht mit Therapieversagen und Resistenzentwicklung vergesellschaftet ist. Insbesondere unter Therapien mit niedriger genetischer Hürde (z.B. TDF/FTC+EFV) sollten jedoch kurzfristige Kontrollen erfolgen (181), da eine wiederholt messbare Plasmavirämie mit einem Resistenzrisiko assoziiert ist (182-184).

Der Therapieerfolg spiegelt sich in 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 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 nachweisbare HIV-RNA 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. Erst ab einer Plasmavirämie über 50 Kopien/mL ist diese unter einer Kombinationstherapie mit NNRTI für ein späteres Therapieversagen prädiktiv (ZITAT van de Laar). Unter einer PI/r-basierten Therapie kommt es häufiger zu Plasmavirämie-Werten gering über 50 Kopien/mL, die jedoch im Allgemeinen kein erhöhtes Risiko eines Therapieversagens anzeigen. Zur Abklärung sind eine Resistenztestung und/oder eine Plasmaspiegelkontrolle des NNRTI bzw. PI sinnvoll (s.u.). Die häufigste Ursache eines Anstiegs der Plasmavirämie ist jedoch ein Adhärenzproblem. Eine verminderte Absorption oder beschleunigte Metabolisierung antiretroviraler Substanzen, Medikamenteninteraktionen, bestehende oder neue virale Resistenzen oder eine unzureichende Dosierung kommen als Gründe ebenfalls in Frage.



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

3.2 Resistenztestung bei Therapieversagen

Bei virologischem Therapieversagen sollte eine genotypische Resistenzanalyse aller für die Therapieentscheidung relevanten viralen Genomabschnitte erfolgen. Da es in Therapiepausen zu einer irreführenden Verdrängung durch den Wildtyp kommen kann, sollte die Testung unter laufender Therapie erfolgen. Bei einer Plasmavirämie unter 400-1000 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) (185-187). Ist die Plasmavirämie für eine Resistenzanalyse zu niedrig, kann diese aus peripheren Blutlymphozyten erfolgen, ergibt aber u.U. kein vollständiges Bild der Resistenzsituation (188) und ist in diesem Fall nur zum Nachweis, nicht aber zum sicheren Ausschluss von Resistenzmutationen geeignet.

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

	Empfehlung	Kommentare
Bisher unbehandelte Patienten		
Primäre/ kürzliche Infektion	Resistenztestung empfohlen	Meldung an das Serokonverterregister des RKI ¹
Chronische Infektion, vor Beginn einer Therapie	Resistenztestung empfohlen	Wenn nicht schon vorher erfolgt
Behandelte Patienten		
Nach erstem Therapieversagen	Resistenztestung generell empfohlen vor Therapiewechsel ³	Abklärung der weiteren Ursachen des Therapieversagens unerlässlich
Mit umfangreichere antiretrovirale Vorbehandlung	Resistenztestung ^{2,3} generell empfohlen vor Therapiewechsel	Abklärung der weiteren Ursachen des Therapieversagens unerlässlich
In oder nach einer Therapiepause	Resistenztestung u.U. sinnvoll, aber nicht zwingend	Feststellung einer Reversion zum Wildtyp

Tabelle 3: Zusammenfassung der Leitlinien zur Resistenztestung.

¹ Siehe auch: http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/SERO/KONVERT.HTM. ² Häufig zusätzliche phänotypische Testung notwendig. ³ Wenn eine Therapie mit einem CCR5-Inhibitor (zugelassen: Maraviroc) in Frage kommt: Zusätzliche Testung des Korezeptor-Tropismus (zur Testmethodik und -Aussagekraft Rücksprache mit Schwerpunktinstitution empfohlen). Für die HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-infizierten Kindern wird auf die speziellen Leitlinien der Fachgesellschaften verwiesen.

3.3 Medikamentenspiegelbestimmung („Therapeutic Drug Monitoring“, TDM)

Mehrere Studien haben eine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration und antiviraler Wirksamkeit von PI nachgewiesen (189;190) (191-193). 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 von Nevirapin variieren durch physiologische Änderungen des Verteilungsraumes, z. B. des Körpergewichtes in der Schwangerschaft.



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

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

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

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

3.4 Therapiewechsel

Änderungen der Therapie können durch Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzprobleme, eingetretene oder geplante Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentielle Interaktionen notwendig werden. Bei Umstellung auf Nevirapin müssen die aktuellen CD4+-Zellzahlen bezüglich des Risikos von Hepatotoxizität und Exanthem nicht berücksichtigt werden (194). Ein Alternativregime bei Therapieversagen sollte mindestens zwei neue, in der Resistenztestung als aktiv beurteilte Substanzen enthalten (195), bevorzugt aus Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war (185). 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.



3.5 Absetzen einer ART

Bei notwendigen Therapieunterbrechungen sind alle Substanzen gleichzeitig abzusetzen, sofern die Kombination keine NNRTI beinhaltet. Beim Absetzen einer NNRTI-haltigen Kombination sind die langen Halbwertszeiten der NNRTI, die durch sie ausgelöste Enzyminduktion und ein potentielles Resistenzrisiko durch eine wegen unterschiedlicher Halbwertszeiten der ART-Komponenten möglicherweise resultierende funktionelle Monotherapie mit Resistenzentwicklung (196;197) zu berücksichtigen. So konnten in der SMART-Studie bei 61% der mit Nevirapin und bei 90% der mit Efavirenz behandelten Patienten mehr als 4 Wochen nach einer Therapieunterbrechung noch Plasma-konzentrationen der betreffenden Substanzen nachgewiesen werden.

Mit diesem Problem kann in folgender Weise umgegangen werden:

1. Bei planbaren Therapieunterbrechungen kann der NNRTI z.B. gegen einen PI ausgetauscht und nach ca. 2 Wochen die gesamte Therapie abgesetzt werden.
2. Nach Absetzen des NNRTI sollten die übrigen Medikamente noch 14 Tage weiter gegeben werden (198;199).
3. Bei Absetzen von Tenofovir, Emtricitabin oder Lamivudin bei bestehender HBV-Koinfektion ist die Möglichkeit einer u. U. schweren Exazerbation der Hepatitis B zu berücksichtigen.

3.6 Management des Therapieversagens

Beginnendes Therapieversagen:

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

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

Optionen:

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

Therapiewechsel bei virologischem, immunologischem oder klinischem Therapieversagen:

Ziel: Viruslast dauerhaft unter 50 Kopien/mL senken.

Bei Adhärenzproblemen, nach denen regelmäßig gefragt werden sollte, kann eine Vereinfachung der Therapie erwogen werden oder die Umstellung auf einen PI/r sinnvoll sein, um dem Risiko der Resistenzentwicklung durch mangelnde Adhärenz bei NNRTI vorzubeugen (200).

Besteht trotz der Vielzahl verfügbarer Substanzen keine Möglichkeit, auf ein vollständig suppressives Regime zu wechseln, so ist die Fortführung einer laufenden, virologisch inkompletten, aber immunologisch teilweise wirksamen Therapie eine Option. Allerdings besteht dabei das Risiko der weiteren Akkumulation von Resistenzmutationen mit dem Verlust von Therapieoptionen. Daher ist eine Therapieoptimierung immer vorzuziehen.



3.7 Therapiepausen

Je häufiger eine Therapie unterbrochen wird, desto größer ist das Risiko einer Resistenzentwicklung, insbesondere bei bestehenden Resistenzen und Kombination von Medikamenten mit unterschiedlicher Halbwertszeit. Darüber hinaus gilt 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, deren Dauer jedoch unklar ist (201). 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.) (202) 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 Medikamenten-Spiegelmessungen (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, ggfs. 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^{7 8 9} (203-206). Neue wichtige Interaktionen ergeben sich in Zusammenhang mit den Hepatitis C-NS3-Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir.

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 und Antikonzeptiva.

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

⁷ Thoden J. Medikamenten-Interaktionen. HIV 2009. Das Buch zu HIV und AIDS, Kapitel 40. Herausgeber Hoffmann C, Rockstroh J. Medizin Fokus-Verlag Hamburg (www.hivbuch.de).

⁸ La Porte CJL et al. Updated guidelines to perform therapeutic drug monitoring for antiretroviral agents. Reviews in Antiviral Therapy 3; 2006: 3-14.

⁹ H. Klinker. Pharmakologische Interaktionen bei der antiretroviralen Therapie. Arzneimitteltherapie 2005; 23: 80-88



<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, E-Mail interaktion@ifi-infektiologie.de).

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

Internet-Adressen mit Informationen zu ART-Medikamenteninteraktionen

www.hivatis.org

www.foodmedinteractions.com

www.hiv.net

www.hopkins-aids.edu

www.iapac.org

www.hiv-druginteractions.org

www.medscape.com

www.medicine.iupui.edu/flockhart

www.mhc.com/Cytochromes/

www.fachinfo.de

www.projinf.org/fs/drugin.html

www.hivpharmacology.com

5. Offenlegung von Interessenkonflikten

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



6. Literaturangaben

- (1) 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.
- (2) 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.
- (3) 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.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) 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.
- (9) 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.
- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) 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.
- (13) Lee K, Solts B, Burns J. Investigating the psychosocial impact of anti-HIV combination therapies. *AIDS Care*

2002 Dec;14(6):851-7.

- (14) Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal ML, Keiser O, Kofler A, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005 Mar 16;97(6):425-32.
- (15) Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007 Jul 7;370(9581):59-67.
- (16) Kim AY, Schulze Zur WJ, Kuntzen T, Timm J, Kaufmann DE, Duncan JE, et al. Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection. *PLoS Med* 2006 Dec;3(12):e492.
- (17) French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000 Mar;1(2):107-15.
- (18) 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.
- (19) Cohen MS, Kashuba AD. Antiretroviral therapy for prevention of HIV infection: new clues from an animal model. *PLoS Med* 2008 Feb;5(2):e30.
- (20) 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.
- (21) 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.
- (22) 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.
- (23) D'Arminio MA, Testa L, Adorni F, Chiesa E, Bini T, Moscatelli GC, et al. Clinical outcome and predictive factors of failure of highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-experienced patients in advanced stages of HIV-1 infection. *AIDS* 1998 Sep 10;12(13):1631-7.
- (24) Chene G, Sterne JA, May M, Costagliola D, Ledergerber B, Phillips AN, et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003 Aug 30;362(9385):679-86.
- (25) Palella FJ, Jr., Rinaudo-Munoz 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) 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.
- (27) 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.
- (28) 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.
- (29) 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.
- (30) 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.
- (31) 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.
- (32) 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.
- (33) Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med* 2011 Sep 26;171(17):1560-9.
- (34) Sterne JA, May M, Costagliola D, de WF, 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.
- (35) Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival. *N Engl J Med* 2009 Apr 1.
- (36) Gebo KA, Gallant JE, Keruly JC, Moore RD. Absolute CD4 vs. CD4 percentage for predicting the risk of opportunistic illness in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 Aug 15;36(5):1028-33.
- (37) Bongiovanni M, Gori A, Lepri AC, Antinori A, De LA, Pagano G, et al. Is the CD4 cell percentage a better marker of immunosuppression than the absolute CD4 cell count in HIV-infected patients with cirrhosis? *Clin Infect Dis* 2007 Sep 1;45(5):650-3.
- (38) Gandhi RT. Cirrhosis is associated with low CD4+ T cell counts: implications for HIV-infected patients with liver disease. *Clin Infect Dis* 2007 Feb 1;44(3):438-40.
- (39) McGovern BH, Golan Y, Lopez M, Pratt D, Lawton A, Moore G, et al. The impact of cirrhosis on CD4+ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis* 2007 Feb 1;44(3):431-7.
- (40) Lombardo L, Capaldi A, Poccardi G, Vineis P. Peripheral blood CD3 and CD4 T-lymphocyte reduction correlates with severity of liver cirrhosis. *Int J Clin Lab Res* 1995;25(3):153-6.
- (41) Liu Z, Cumberland WG, Hultin LE, Prince HE, Detels R, Giorgi JV. Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation markers, or combinations



- of HLA-DR and CD38 expression. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997 Oct 1;16(2):83-92.
- (42) Mocroft A, Bofill M, Lipman M, Medina E, Borthwick N, Timms A, et al. CD8+,CD38+ lymphocyte percent: a useful immunological marker for monitoring HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997 Feb 1;14(2):158-62.
- (43) Langford SE, Ananworanich J, Cooper DA. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Res Ther* 2007;4:11.
- (44) 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.
- (45) Rodriguez B, Sethi AK, Cheruvu VK, Mackay W, Bosch RJ, Kitahata M, et al. Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated HIV infection. *Jama* 2006 Sep 27;296(12):1498-506.
- (46) Phair JP, Mellors JW, Detels R, Margolick JB, Munoz A. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *Aids* 2002 Dec 6;16(18):2455-9.
- (47) Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003 Nov 22;362(9397):1708-13.
- (48) Cozzi LA, Sabin CA, Phillips AN, Lee CA, Pezzotti P, Rezza G. The rate of CD4 decline as a determinant of progression to AIDS independent of the most recent CD4 count. The Italian Seroconversion Study. *Epidemiol Infect* 1998 Oct;121(2):369-76.
- (49) Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet* 2000 Apr 1;355(9210):1131-7.
- (50) Pezzotti P, Phillips AN, Dorrucchi M, Lepri AC, Galai N, Vlahov D, et al. Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. HIV Italian Seroconversion Study Group. *BMJ* 1996 Sep 7;313(7057):583-6.
- (51) Rosenberg PS, Goedert JJ, Biggar RJ. Effect of age at seroconversion on the natural AIDS incubation distribution. Multicenter Hemophilia Cohort Study and the International Registry of Seroconverters. *AIDS* 1994 Jun;8(6):803-10.
- (52) Pezzotti P, Phillips AN, Dorrucchi M, Lepri AC, Galai N, Vlahov D, et al. Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. HIV Italian Seroconversion Study Group. *BMJ* 1996 Sep 7;313(7057):583-6.
- (53) Phillips A, Pezzotti P. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. *Aids* 2004 Jan 2;18(1):51-8.
- (54) 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.
- (55) Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, Currier JS, Scherzer R, Biggs ML, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *Aids* 2009 Sep

10;23(14):1841-9.

- (56) Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, Nguyen A, Mach F, Burger F, et al. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *Aids* 2009 May 15;23(8):929-39.
- (57) Kuller LH, Tracy R, Belloso W, de WS, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008 Oct 21;5(10):e203.
- (58) 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.
- (59) 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.
- (60) 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.
- (61) 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.
- (62) 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.
- (63) 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.
- (64) 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.
- (65) 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.
- (66) 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.
- (67) 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.
- (68) 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.
- (69) 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.

- (70) 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.
- (71) 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.
- (72) 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.
- (73) Castilla J, del RJ, Hernando V, Marincovich 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.
- (74) 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.
- (75) 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.
- (76) 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.
- (77) Vogel M. Epidemiology and treatment of sexually transmitted acute hepatitis C. *Curr Opin HIV AIDS* 2007 Nov;2(6):454-9.
- (78) 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.
- (79) 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.
- (80) 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.
- (81) 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.
- (82) 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.
- (83) Gulick RM, Ribaud H, Shikuma CM, Lalama C, Schackman BR, Meyer WA, III, et al. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *JAMA*



2006 Aug 16;296(7):769-81.

- (84) 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.
- (85) Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, De G, V, Snyder SW, D'Aquila RT, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003 Dec 11;349(24):2304-15.
- (86) Robbins GK, De G, V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003 Dec 11;349(24):2293-303.
- (87) Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007 Apr 26;356(17):1723-35.
- (88) 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.
- (89) 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.
- (90) 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.
- (91) Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fatkenheuer G, Knechten H, et al. Epidemiology of Transmitted Drug Resistance in Chronically HIV-Infected Patients in Germany: The RESINA Study 2001-2009. *Intervirology* 2012;55(2):154-9.
- (92) 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.
- (93) 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.
- (94) 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.
- (95) 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.
- (96) 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.
- (97) 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.
- (98) 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.
- (99) Li JZ, Paredes R, Ribaldo 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.
- (100) 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.
- (101) 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.
- (102) 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.
- (103) 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 lipoatrophy. *AIDS* 2006 Oct 24;20(16):2043-50.
- (104) 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.
- (105) 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.
- (106) 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.
- (107) 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.
- (108) 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.
- (109) 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.



- (110) 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.
- (111) Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczer D, Fisher M, et al. Randomized Comparison of Renal Effects, Efficacy, and Safety With Once-Daily Abacavir/Lamivudine Versus Tenofovir/Emtricitabine, Administered With Efavirenz, in Antiretroviral-Naive, HIV-1-Infected Adults: 48-Week Results From the ASSERT Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Apr 24.
- (112) Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *Aids* 2009 Jul 31;23(12):1547-56.
- (113) 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.
- (114) 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.
- (115) 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.
- (116) 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.
- (117) 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.
- (118) 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.
- (119) 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.
- (120) 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.
- (121) 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.
- (122) 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-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD008740.



- (123) 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.
- (124) 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.
- (125) 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.
- (126) 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.
- (127) 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.
- (128) 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.
- (129) Chowers M, Gottesman BS, Leibovici L, Schapiro JM, Paul M. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination therapy for HIV patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010 Jul;29(7):779-86.
- (130) Maggiolo F, Migliorino M, Maserati R, Pan A, Rizzi M, Provettoni G, et al. Virological and immunological responses to a once-a-day antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine and efavirenz. *Antivir Ther* 2001 Dec;6(4):249-53.
- (131) 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.
- (132) Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001 Mar 7;285(9):1155-63.
- (133) Munderi P, Walker AS, Kityo C, Babiker AG, Ssali F, Reid A, et al. Nevirapine/zidovudine/lamivudine has superior immunological and virological responses not reflected in clinical outcomes in a 48-week randomized comparison with abacavir/zidovudine/lamivudine in HIV-infected Ugandan adults with low CD4 cell counts. *HIV Med* 2010 May;11(5):334-44.
- (134) Kumar PN, Salvato P, LaMarca A, DeJesus E, Patel P, McClernon D, et al. A randomized, controlled trial of initial anti-retroviral therapy with abacavir/lamivudine/zidovudine twice-daily compared to atazanavir once-daily with lamivudine/zidovudine twice-daily in HIV-infected patients over 48 weeks (ESS100327, the ACTION Study). *AIDS Res Ther* 2009;6:3.



- (135) Perez-Elias MJ, Moreno A, Moreno S, Lopez D, Antela A, Casado JL, et al. Higher virological effectiveness of NNRTI-based antiretroviral regimens containing nevirapine or efavirenz compared to a triple NRTI regimen as initial therapy in HIV-1-infected adults. *HIV Clin Trials* 2005 Nov;6(6):312-9.
- (136) Rey D, Krebs M, Partisani M, Hess G, Cheneau C, Priester M, et al. Virologic response of zidovudine, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate combination in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Dec 15;43(5):530-4.
- (137) Ferrer E, Gatell JM, Sanchez P, Domingo P, Puig T, Niubo J, et al. Zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-infected naive patients: a 96-week prospective one-arm pilot study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008 Jul;24(7):931-4.
- (138) Elion R, Cohen C, DeJesus E, Redfield R, Gathe J, Hsu R, et al. Once-daily abacavir/lamivudine/zidovudine plus tenofovir for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral-naive subjects: a 48-week pilot study. *HIV Clin Trials* 2006 Nov;7(6):324-33.
- (139) Moyle G, Higgs C, Teague A, Mandalia S, Nelson M, Johnson M, et al. An open-label, randomized comparative pilot study of a single-class quadruple therapy regimen versus a 2-class triple therapy regimen for individuals initiating antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006;11(1):73-8.
- (140) Puls RL, Srasuebkul P, Petoumenos K, Boesecke C, Duncombe C, Bellosso WH, et al. Efavirenz versus boosted atazanavir or zidovudine and abacavir in antiretroviral treatment-naive, HIV-infected subjects: week 48 data from the Altair study. *Clin Infect Dis* 2010 Oct 1;51(7):855-64.
- (141) Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect* 2002 Feb;78(1):58-9.
- (142) Gerstoft J, Kirk O, Obel N, Pedersen C, Mathiesen L, Nielsen H, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS* 2003 Sep 26;17(14):2045-52.
- (143) Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2001 Dec 1;33(11):1931-7.
- (144) Maitland D, Moyle G, Hand J, Mandalia S, Boffito M, Nelson M, et al. Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz: 12-week results from a randomized trial. *AIDS* 2005 Jul 22;19(11):1183-8.
- (145) Leon A, Mallolas J, Martinez E, De Lazzari E, Pumarola T, Larrousse M, et al. High rate of virological failure in maintenance antiretroviral therapy with didanosine and tenofovir. *AIDS* 2005 Oct 14;19(15):1695-7.
- (146) 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.
- (147) 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.
- (148) 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.
- (149) Hoffmann C, Schewe CK, Weitner L, Stellbrink HJ. Resistance data in the ARTEN trial. *Antivir Ther* 2011;16(7):1135-6.
- (150) 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.
- (151) 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.
- (152) 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.
- (153) 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.
- (154) 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.
- (155) 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.
- (156) 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.
- (157) 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.
- (158) 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.
- (159) 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.
- (160) 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.



- (161) 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.
- (162) 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.
- (163) Hunt K, Hughes CA, Hills-Nieminen C. Protease inhibitor-associated QT interval prolongation. *Ann Pharmacother* 2011 Dec;45(12):1544-50.
- (164) 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.
- (165) 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.
- (166) 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.
- (167) Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, Nadler JP, Quinones AR, Sepulveda GE, et al. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 Jan 1;35(1):22-32.
- (168) Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, Saag MS, Lazzarin A, Wan H, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin Infect Dis* 2011 Oct;53(8):807-16.
- (169) Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, Lazzarin A, Pollard RB, Ramalho Madruga JV, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Sep;55(1):39-48.
- (170) 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.
- (171) 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-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2010 Mar 15;201(6):803-13.
- (172) 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.
- (173) Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, Ghosn J, Horban A, Girard PM, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *Aids* 2008 Jan 30;22(3):385-93.



- (174) 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.
- (175) 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.
- (176) 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.
- (177) 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.
- (178) 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.
- (179) 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.
- (180) Stoll M, Kollan C, Bergmann F, Bogner J, Faetkenheuer G, Fritzsche C, et al. Calculation of direct antiretroviral treatment costs and potential cost savings by using generics in the German HIV ClinSurv cohort. *PLoS One* 2011;6(9):e23946.
- (181) 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.
- (182) 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.
- (183) 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.
- (184) Pas S, Rossen JW, Schoener D, Thamke D, Pettersson A, Babiak 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.
- (185) 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.
- (186) 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.



- (187) 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.
- (188) 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.
- (189) Acosta EP, Henry K, Baken L, Page LM, Fletcher CV. Indinavir concentrations and antiviral effect. *Pharmacotherapy* 1999 Jun;19(6):708-12.
- (190) 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.
- (191) 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.
- (192) 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.
- (193) 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.
- (194) de LE, Leon A, Arnaiz JA, Martinez E, Knobel H, Negro E, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med* 2008 Apr;9(4):221-6.
- (195) 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.
- (196) 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.
- (197) 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.
- (198) 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.
- (199) 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.
- (200) 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.
- (201) 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.
- (202) 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.
- (203) Dasgupta A, Okhuysen PC. Pharmacokinetic and other drug interactions in patients with AIDS. *Ther Drug Monit* 2001 Dec;23(6):591-605.
- (204) 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.
- (205) Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001 Mar 29;344(13):984-96.
- (206) 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):

Priv.-Doz. Dr. Keikawus Arastéh, Berlin
Prof. Dr. Gabriele Arendt, Düsseldorf
Dr. Axel Baumgarten, Berlin
Prof. Dr. Georg Behrens, Hannover
Prof. Dr. Johannes Bogner, München
Prof. Dr. Norbert Brockmeyer, Bochum
Dr. Stefan Esser, Essen
Dr. Peter Gute, Frankfurt
Dr. Annette Haberl, Frankfurt
Dr. Martin Hartmann, Heidelberg/Mannheim
Dr. Bernhard Haas, Graz
Dr. Hans Heiken, Hannover
Dr. Martin Hower, Dortmund
Prof. Dr. Ingo Husstedt, Münster
Dr. Hans Jäger, München
Prof. Dr. Hartwig Klinker, Würzburg
Dr. Christoph Königs, Frankfurt
Dr. Dieter Kuschak, Düsseldorf
Dr. Christoph Mayr, Berlin
Priv.-Doz. Dr. Dirk Meyer-Olson, Hannover
Dr. Franz Mosthaf, Karlsruhe
Prof. Dr. Andreas Plettenberg, Hamburg
Dr. Anja Potthoff, Bochum

Priv.-Doz. Dr. Stefan Reuter, Leverkusen
Dr. Ansgar Rieke, Koblenz
Prof. Dr. Jürgen Rockstroh, Bonn
Prof. Dr. Markus Ruhnke, Berlin
Priv.-Doz. Dr. Jörg Andreas Rump, Freiburg
Prof. Dr. Bernd Salzberger, Regensburg
Dr. Armin Schafberger, Berlin
Siegfried Schwarze, München
Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink, Hamburg
Priv.-Doz. Dr. Christoph Stephan, Frankfurt
Dr. Albrecht Stoehr, Hamburg
Prof. Dr. Matthias Stoll, Hannover
Dr. Jan Thoden, Freiburg
Dr. Albrecht Ulmer, Stuttgart
Priv.-Doz. Dr. Nils von Hentig, Frankfurt
Dr. Klaus Korn, Erlangen
Prof. Dr. Gerd Fätkenheuer, Köln
Dr. Rolf Kaiser, Köln
Priv.-Doz. Dr. Christian Hoffmann, Hamburg
Prof. Dr. Thomas Harrer, Erlangen
Dr. Ulrich Marcus, Berlin
Dr. Klaus Jansen, Berlin

Verabschiedung durch die AG ART Leitlinie am 22.02.2012

Annahme der aktuellen Version durch Mitgliederbeschluss der Deutschen AIDS Gesellschaft (DAIG) am 25.04.2012.

Leitlinienkoordination:

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