publiziert bei: AWMF online
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

DAIG Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

ÖSTERREICHISCHE AIDS GESELLSCHAFT

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

AWMF-Register-Nr.: 055-001

Klassifikation: S2k

Federführung: Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)

unter Beteiligung der folgenden Fachgesellschaften:

- Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG)
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)
- Gesellschaft für Virologie (GfV)
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG)
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ)
- Instand e.V.
- Deutsche AIDS-Hilfe (DAH)
- Projekt Information e.V.

Version 8

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion Version 8 vom 03.09.2020

Inhaltsverzeichnis

1. Grundlagen der Leitlinien
2. Diagnostik der HIV-Infektion
3. Behandlungsindikation der HIV-Infektion
4. Initialtherapie der HIV-Infektion
5. Therapiemanagement der HIV-Infektion
6. Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte
7. Abkürzungen
8. Literaturverzeichnis

1 Grundlagen der Leitlinien

Diese Empfehlungen beruhen auf randomisierten kontrollierten Studien mit klinischen Endpunkten, randomisierten kontrollierten Studien mit Labormarkern als Endpunkten, Kohortenstudien und weiteren klinischen, pathophysiologischen und pharmakologischen Daten sowie der Meinung von Experten. Aufgrund der starken Korrelation zwischen den validierten Surrogatmarkern HIV-RNA und CD4-T-Lymphozytenzahl 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. Bezüglich der Therapie der HIV-2-Infektion wird wegen teilweise geringerer oder fehlender Wirksamkeit HIV-1-wirksamer Therapien (z.B. von NNRTI) eine Rücksprache mit Spezialisten empfohlen (Kontaktadressen bei der DAIG erhältlich).

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

Die Empfehlungen zur Therapieeinleitung wurden in folgender Weise abgestuft:

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

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

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

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

Sofern bei den Empfehlungen eine Zustimmung von mehr als 75% der Anwesenden erreicht wurde (Starker Konsens [>95% der Teilnehmer] oder Konsens [>75-95%]), ist dies nicht extra im Text ausgewiesen. Bei mehrheitlicher Zustimmung (>50-75% der Teilnehmer) bzw. keinem Konsens (<50%)

erfolgt eine Erläuterung im Text. Im Falle einer starken Ablehnung bestand die Möglichkeit, ein Minderheitenvotum abzugeben, das im Text erscheinen würde.

Die Konsentierung erfolgte im Delphi-Verfahren.

Es erfolgt durchgehend eine Nennung von Substanznamen.

2 Diagnostik der HIV-Infektion

Empfehlung 1: Wann sollte eine Testung auf HIV erfolgen?

Ein HIV-Test sollte angeboten werden:

- **jeder Person nach individueller Sexual-, Drogen- oder beruflicher Anamnese und Beratung mit Ermittlung eines HIV-Risikos**
- **Personen aus Gruppen mit höherer HIV-Prävalenz (z.B. Männer, die Sex mit Männern haben, intravenös-Drogengebrauchenden und Personen aus Ländern/Regionen mit hoher Prävalenz) sowie ihren Sexualpartnerinnen und -Partnern.**

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:
Der Wunsch des*r Patient*in nach einem HIV-Test kann auf Risiken hinweisen und stellt i.d.R. eine ausreichende Indikation dar.
Bei Personen mit wiederkehrenden HIV-Risiken sollten regelmäßig HIV-Tests sowie eine Beratung zur HIV-Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP) und Safer Sex angeboten werden.
Bei Patient*innen, die zum Schutz vor einer HIV-Infektion eine Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP) oder nach HIV-Risikosituationen eine Post-Expositions-Prophylaxe (PEP) einnehmen, sollen HIV-Tests nach festen Schema erfolgen (s. DAIG-Leitlinien zur PrEP und PEP).
Bei Erkrankungen, denen eine HIV-Infektion zugrunde liegen kann (AIDS-definierende Erkrankungen) soll ein HIV-Test angeboten werden; bei Erkrankungen, bei denen eine HIV-Infektion mit einer Prävalenz von >0,1% auftritt, sollte ein HIV-Test angeboten werden.
Bei Erkrankungen, bei denen unerkannte HIV-Infektionen erhebliche gesundheitliche Gefahren bergen, sollte ein HIV-Test angeboten werden, z.B. vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie bei Krebs- oder Autoimmunerkrankungen oder vor Transplantationen. Durch einen HIV-Test vor einer Hepatitis-B-Therapie kann verhindert werden, dass es durch Anwendung auch gegen HIV wirksamer HBV-Medikamente zu einer Resistenzbildung gegen das HI-Virus kommt.
Allen Schwangeren soll ein HIV-Test angeboten werden (s. DAIG-Leitlinie Schwangerschaft).

Bei unerkannter HIV-Infektion steigen mit Verschlechterung des Immunstatus Morbidität und Mortalität. Ziel der Diagnostik und Therapie ist es, eine Immunschwäche zu verhindern bzw. das Immunsystem wiederherzustellen. Hierdurch ist es möglich, die Lebenserwartung deutlich zu verbessern. Je früher die Diagnose erfolgt, desto besser kann das Immunsystem erhalten werden. Der optimale Zeitpunkt für eine Diagnose ist die akute Infektion oder die noch asymptomatische Infektion. Daher sollte der HIV-Test Personen mit einem HIV-Infektionsrisiko aktiv angeboten werden.
In späteren Stadien können andere Erkrankungen auf eine HIV-Infektion hinweisen (HIV-Indikatorerkrankungen) oder das Stadium AIDS definieren. Diese Hinweise oder deutliche Zeichen einer

HIV-Infektion sollen in der Diagnostik zu einem HIV-Test führen, z.B. sexuell übertragbare Erkrankungen, Hepatitis B und C, Herpes zoster, Mononukleose-ähnliche Erkrankung, Non-Hodgkin-Lymphome, Morbus Hodgkin, Maligne Lymphome, Tuberkulose, Pulmonale Hypertonie, Pneumocystis-Pneumonie, Zervixkarzinom, Analkarzinom und anale Dysplasien.
Bei wiederkehrenden Risiken, z.B. kondomloser Sex unter Männern, die Sex mit Männern haben oder intravenöser Drogengebrauch mit Tausch des Spritzbestecks sollten unabhängig von einzelnen Risiken regelmäßige HIV-Tests angeboten werden (z.B. einmal jährlich).
Für Menschen, die Sexarbeit nachgehen, sollten regelmäßig nach festem Schema (ein- bis viermal jährlich) Tests angeboten werden.
Allen Schwangeren soll bei Erstvorstellung und ggf. bei weiter vorliegendem Risiko zusätzlich auch im letzten Trimenon ein HIV-Test angeboten werden (s. DAIG-Leitlinie Schwangerschaft). HIV-exponierte Neugeborene/Säuglinge werden nach festem Schema mittels NAAT und nach Verlust der mütterlichen HIV-Antikörper („Nestschutz“) abschließend mittels Antikörpertest auf eine HIV-Infektion untersucht (s. DAIG-Leitlinie Schwangerschaft).
Die Durchführung einer HIV-Diagnostik erfordert die informierte Einwilligung, die in der Regel mündlich erfolgt. In der Beratung können Informationen über die gute Behandlungsmöglichkeit und die Nicht-Infektiosität gegenüber Sexualpartner*innen dazu beitragen, Ängste vor einem positiven Testergebnis zu reduzieren.

Empfehlung 2: Welche Testverfahren werden bei Verdacht auf eine HIV-Infektion empfohlen?

- **Chronische HIV-Infektionen werden durch HIV-Antigen-Antikörper-Kombinationstests oder durch Antikörpertests (Schnelltests, Selbsttests) sicher erfasst.**
- **Bei Verdacht auf eine primäre/akute HIV-Infektion sollten HIV-Antigen-Antikörper-Kombinationstests und HIV-Nukleinsäuretests (NAAT) eingesetzt werden.**

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:
Eine primäre HIV-Infektion besteht bei

- HIV-Expositionsrisiko in den vergangenen 6 Wochen und
- nachweisbarem Virus im Plasma (p24 Ag und/oder HIV-RNA) und/oder
- sich entwickelnder HIV-Antikörper-Reaktivität: von negativ zu unbestimmt zu positiv (bei „akuter“ HIV-Infektion sind noch keine Antikörper gebildet)
- mit oder ohne Nachweis klinischer Symptome

Das diagnostische Fenster für Schnelltests und Selbsttests beträgt 12 Wochen, für HIV-Antigen-Antikörpertests (Labor) 6 Wochen. HIV-Infektionen nach abgeschlossener Serokonversion (> 3 Monate nach Infektion) werden durch Antikörpertests (inkl. Schnelltests und Selbsttests) sicher erfasst. Antikörpertests detektieren sowohl häufige Subtypen von HIV-1 (>99% aller Infektionen), als auch seltene HIV-1-Subtypen und HIV-2-Infektionen (jeweils <0,5% aller Infektionen in Deutschland).
Bei einem Infektionsrisiko, das erst <72 Stunden zurück liegt, soll geprüft werden, ob die Einleitung einer HIV-PEP indiziert ist (s. DAIG-Leitlinie PEP). Bei Infektionsrisiken, die weniger als 6 Wochen zurückliegen, sollte auf Symptome einer akuten HIV-Infektion untersucht werden (v.a. Fieber, stammbetonter Hautausschlag, Abgeschlagenheit, Mandel- und Lymphkontenschwellung, Nachtschweiß). Symptome können äußerst heterogen sein und treten meist 2-3 Wochen nach Infektion auf.

Bei Verdacht auf akute HIV-Infektion (Antikörper sind noch nicht nachweisbar) sollte vorrangig eine NAAT eingesetzt werden, bei Verdacht auf primäre HIV-Infektion in der Phase des beginnenden Antikörper-Nachweises ein HIV-Antigen-Antikörper-Kombinationstest (Ag/Ak-Tests) und ggf. eine HIV-NAAT. Im Falle einer Infektion auf sexuellem Wege wird ein Nukleinsäuretest bereits 11 Tage nach Infektion bei 50% der Infizierten ein reaktives Ergebnis zeigen, ein Antigen-Antikörper-Kombinationstest 17 Tage nach dem Expositionsrisiko.
Ein negativer Test (NAAT oder HIV-Antigen-Antikörper-Kombinationstest) schließt innerhalb des diagnostischen Fensters von 6 Wochen eine Infektion nicht aus und erfordert zumindest einen weiteren Test 6 Wochen nach Exposition.

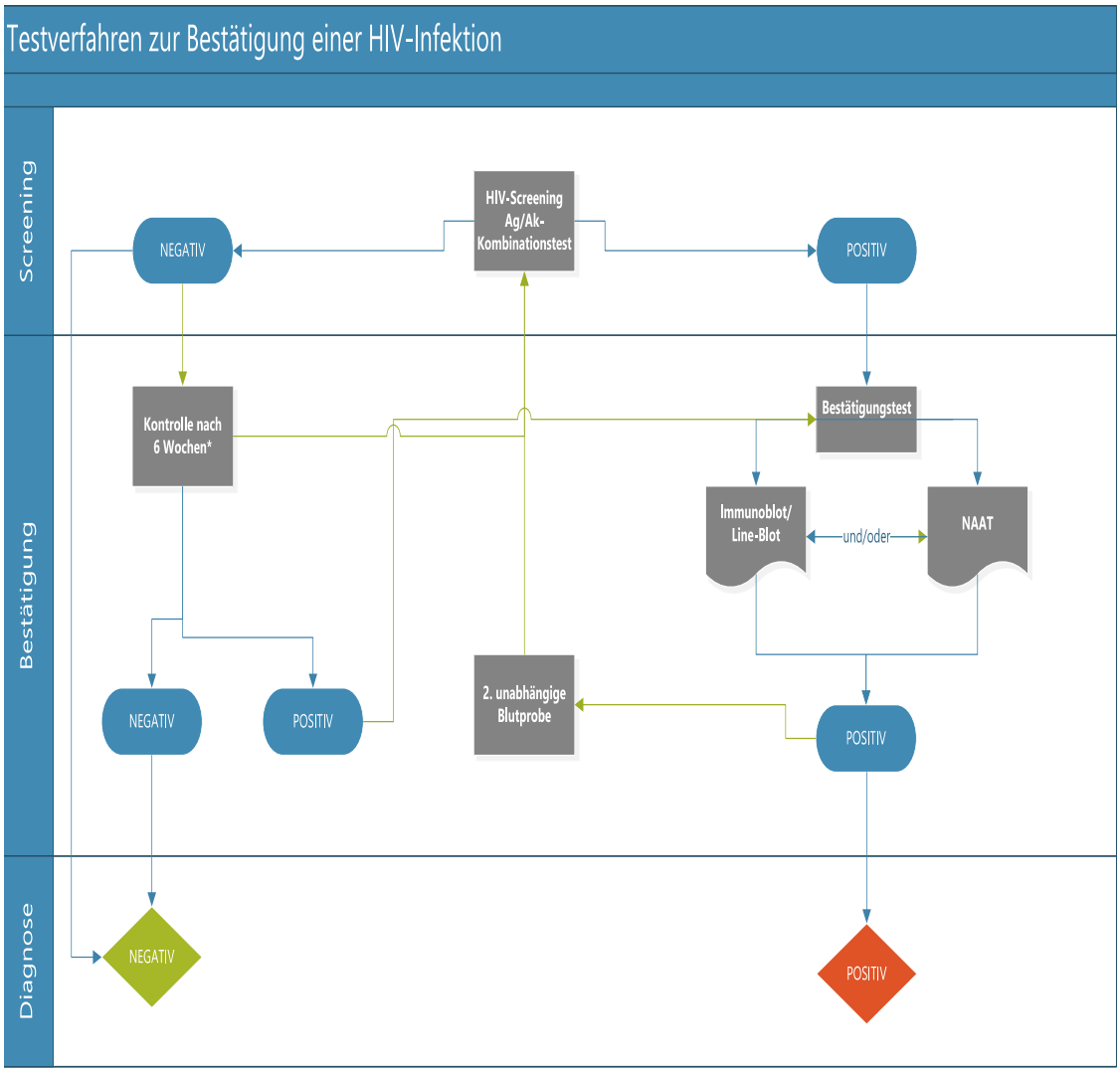
Empfehlung 3: Welche Testverfahren werden zur Bestätigung der HIV-Infektion empfohlen?

- **Reaktive Suchtests (Ag-Ak-Tests oder Ak-Tests) sollen entweder durch einen serologischen Bestätigungstest (z.B. Immunoblot oder Line-Immunoassay/LIA) oder einen Nukleinsäurenachweis (NAAT) bestätigt werden.**
- **Erfolgt der Suchtest im Labor, sollte der Bestätigungstest aus der gleichen Blutprobe entnommen werden, bevor das Ergebnis mitgeteilt wird.**
- **Die Diagnose soll zum Ausschluss einer Laborverwechslung durch einen weiteren Test aus einer zweiten unabhängigen Blutprobe gesichert werden. Diese Überprüfung kann auch durch eine andere Einrichtung (z.B. HIV-Schwerpunktpraxis, Klinikambulanz) vorgenommen werden.**
- **Ist der Suchtest mittels NAAT (z.B. bei Verdacht auf akute HIV-Infektion) reaktiv und ist der Antikörper-Suchtest zu diesem Zeitpunkt noch negativ, sollte der Antikörpertest ein bis zwei Wochen später wiederholt werden.**

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:
Antikörper-Suchtests (auch Schnelltests) sowie der Antikörper-Anteil des HIV-Kombinationstests detektieren alle bisher bekannten Subtypen und Varianten von HIV-1 und HIV-2. Der Antigen-Anteil von HIV-Ag/Ak-Kombinationstests detektiert das innere Kernprotein p24 von HIV-1, nicht bzw. nicht sicher das p26-Antigen von HIV-2. HIV-1-Nukleinsäurenachweise detektieren alle Varianten von HIV-1. Die Detektion von HIV-2 erfordert den Einsatz einer HIV-2-NAAT. Wenn ein kombinierter Antikörper/Antigen-Elisa-Suchtest positiv und der Immunoblot noch negativ ist, könnte es sich um eine akute HIV-Infektion handeln. Dann sollte ein NAAT-Test zur Bestätigung verwendet werden.
Der Nachweis von HIV-Antikörpern bei negativer Plasmavirämie kann bei Elite-Kontrollern oder HIV-positiven Patienten mit HIV-Therapie zugrunde liegen. In diesem Fall kann zum Virusnachweis eine HIV-PCR mit proviraler DNA (Nachweis von HIV-Nukleinsäure in infizierten Zellen) durchgeführt werden. Der Nachweis von proviraler DNA kann weiterhin bei unklaren Befunden, z.B. bei Kindern von HIV-positiven Müttern im ersten Lebensjahr hilfreich sein (durch die diaplazentar übertragenen mütterlichen Antikörper ist der HIV-Antikörpertest im ersten bzw. teilweise bis ins zweite Lebensjahr reaktiv).
Seit 2018 sind HIV-Selbsttests zugelassen, seit 2020 ist die Durchführung von HIV-Schnelltests in Beratungsstellen auch ohne ärztliche Aufsicht möglich. Bei einer Spezifität von >99,9% sind falsch positive Befunde selten möglich. Reaktive Schnell- bzw. Selbsttest-Ergebnisse benötigen einen ärztlich durchgeführten Bestätigungstest. Es gilt hier zu berücksichtigen, dass der positive Vorhersagewert (richtig positive Tests / allen positiven Tests) selbst bei hoher Spezifität (99,9%) der Schnelltests bei Anwendung in

Bevölkerungsgruppen mit sehr niedriger HIV-Prävalenz gering ist. Die Möglichkeit falsch positiver Tests sollte in der Beratung thematisiert werden. Die Nutzung von HIV-Selbsttests kann zu einer erhöhten Anzahl von HIV-Bestätigungstests und identifizierten HIV-Infizierten führen.



* abschließende Kontrolle 6 Wochen nach Risikokontakt; bei Verwendung eines Schnelltests erhöht sich das Kontrollintervall auf 12 Wochen

Empfehlung 4: Welche Meldepflichten bestehen?

- **Die bestätigte HIV-Infektion ist nach §7 Abs 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) nichtnamentlich direkt an das Robert Koch-Institut meldepflichtig. Die Meldung wird durch das Labor ausgelöst und durch die einsendenden Ärztinnen/Ärzte ergänzt.**
- **Reaktive Suchtests ohne Bestätigungstest oder der Verdacht auf eine HIV-Infektion lösen noch keine Meldung aus.**
- **In Österreich ist die bestätigte HIV-Infektion nicht meldepflichtig, jedoch eine AIDS Erkrankung bzw. der Tod einer Person mit der Diagnose AIDS, unabhängig von der Todesursache.**

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:
Die Meldung erfolgt in Deutschland ohne Nennung des Namens an das RKI. Durch eine Codierung (enthält u.a. Monat und Jahr der Geburt sowie die ersten drei Stellen der Postleitzahl) können Mehrfachmeldungen vermieden werden. Einsendende Ärztinnen/Ärzte kontrollieren und ergänzen die Labormeldung u.a. um Informationen zum Infektionszeitpunkt, dem wahrscheinlichen Infektionsweg, zur Herkunft der Patientinnen/Patienten, zur Frage nach dem HIV-Status des Partners/der Partnerin sowie um Angaben zur CD4-Zellzahl und zur Viruslast. Diese klinischen und epidemiologischen Daten sind zur Beurteilung der HIV-Epidemie bedeutsam.
Da in Österreich eine HIV-Infektion keiner Meldepflicht unterliegt, speisen sich Daten zu HIV/AIDS im Wesentlichen aus der österreichischen HIV-Kohortenstudie bzw. der an das nationale Referenzlabor für HIV/AIDS jährlich gemeldeten Anzahl an HIV-positiv befundeten Personen.1 Es besteht jedoch eine Meldepflicht bei Diagnosestellung einer AIDS Erkrankung bzw. bei Tod, dies nach dem AIDS-Gesetz 1993, BGBl. Nr. 728: Jede manifeste Erkrankung an AIDS (Nachweis einer HIV-Infektion und zumindest einer Indikatorerkrankung gem. VO BGBl. Nr. 35/1994) und jeder Todesfall, wenn anlässlich der Totenbeschau oder Obduktion festgestellt wurde, dass im Zeitpunkt des Todes eine Erkrankung an AIDS bestanden hat. Die Meldung an das Bundesministerium hat folgendes zu beinhalten: Anfangsbuchstabe des Vor- und Familiennamens, Geburtsdatum, Geschlecht, relevante anamnestische und klinische Angaben. Meldepflichtig sind: − jeder freiberuflich tätige Arzt − in Krankenanstalten der ärztliche Leiter − der Totenbeschauer oder der Prosektor.

Empfehlung 5: Welche weiteren Untersuchungen werden bei bestätigter HIV-Infektion bei der ersten und den nachfolgenden Arztbesuchen empfohlen?

- **Medizinische Anamnese: Eigen-, Familien-, Berufs, Reise- und Sexualanamnese, Begleiterkrankungen und Begleitmedikation, Impfanamnese**
- **Psychosoziale und vegetative Anamnese: Drogen- und Alkoholkonsum, Rauchen, Ernährung, Bewegung/Sport, psychische Erkrankungen, berufliche und soziale Situation**
- **Vollständige körperliche Untersuchung**
- **Immunologie: Zellulärer Immunstatus inkl. absoluter und prozentualer CD4+ T-Zellzahl, CD4+/CD8+-T-Zell-Ratio**
- **Virologie: Höhe der HI-Viruslast (NAAT quantitativ), genotypischer Resistenztest (erfolgt inklusive Bestimmung des HIV-Subtyps). Bei Vorliegen ausgeprägter Resistenzen auch Tropismus-Test auf CCR5-trope Viren (wenn der Einsatz eines CCR5-Inhibitors erwogen wird)**
- **Pharmakogenetik: Untersuchung auf HLA-B*5701-Genvariante**
- **Screening auf sexuell übertragbare Erkrankungen: Syphilis-Serologie, Gonorrhoe und Chlamydieninfektionen mittels NAAT aus Schleimhautabstrichen und/oder Urin.**
- **Virushepatitis-Serologie: Hepatitis A, B, C**
- **Tuberkulose: Anamnese, IGRA Test (Interferon-gamma-Release-Assay) zum Nachweis der stimulierten Interferon-gamma-Ausschüttung von M. tuberculosis-spezifischen T-Lymphozyten**
- **Andere Infektionskrankheiten: Varizella-Zoster-Virus und Masern-Serologie und Frage der Impfung klären, bei Frauen im gebährfähigen Alter zusätzlich Röteln-Serologie, bei Männern zusätzlich Mumps-Serologie. Toxoplasmose- und CMV-Serologie**
- **Sexuelle und reproduktive Gesundheit: HIV-Status von Partner*innen, Schutz der Partner*innen (Safer Sex, Schutz durch Therapie sowie PrEP oder PEP-Beratung), Frage der Offenlegung des HIV-Status, sexuelle Funktionsstörungen, HPV-Impfstatus, bei Frauen Abklärung von Schwangerschaft, Kinderwunsch/Verhütung sowie gynäkologische Untersuchung und Früherkennungsuntersuchungen, bei Männern Abklärung Prostata-Früherkennungsuntersuchung**
- **Abklärung von Komorbiditäten:**
- Hämatologie: großes Blutbild, Gerinnung, Eiweißelektrophorese, ggf. Vitamin B12 und Folsäure
- Stoffwechsel: Body-Mass-Index, Lipide, Glucose und HbA1c
- Augen: Augenhintergrund-Untersuchung
- Neurologische und psychiatrische Erkrankungen: kognitive Störungen, Depression, ggf. neurologische Untersuchung
- Herz-Kreislauf: Blutdruck, EKG, ggf. Echokardiographie, ESC-, Framingham- oder PROCAM-Score
- Lungenerkrankungen: Röntgen-Thorax, respiratorische Symptome und Risikofaktoren
- Leber: AST/GOT, ALT/GPT, gamma-GT, Bilirubin
- Niere: eGFR, Urinteststreifen
- Knochen: Calcium, Phosphat, Parathormon, ggf. Vitamin-D
- Darm und Anus: Früherkennungsuntersuchungen, anale Dysplasien/Zytologie (gemäß DAIG-Leitlinie Anale Dysplasien und Analkarzinome bei HIV-Infizierten)
- Abdomen-Sonographie

[Konsensstärke: Konsens]

Kommentar:
Die Bedeutung der Plasmavirämie sollte mit Patient*innen auch unter dem Aspekt der Bedeutung für die Infektiosität thematisiert werden.
Eine HIV-Resistenztestung sollte bei gesicherter Diagnosestellung erfolgen. In Deutschland und Österreich sind bei ca. 10% der Patientinnen/Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten. Dabei ist die Resistenzrate in den letzten Jahren weitgehend stabil. Vor Behandlungsbeginn sollte ein genotypischer Resistenztest erfolgen, da ohne die Berücksichtigung von Primärresistenzen die Effektivität der Therapie reduziert sein könnte. Resistente Varianten unterhalb der Nachweisgrenze der genotypischen Resistenzanalyse (minore Varianten) können ebenfalls das Therapieansprechen reduzieren.
Bei Personen mit der HLA-B*5701-Genvariante besteht ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktion auf das Medikament Abacavir. Die Untersuchung soll vorgenommen werden, wenn Abacavir als Therapieoption in Erwägung gezogen wird.
Komorbiditäten und Komedikationen haben Auswirkungen auf die Auswahl der Therapie und sollten vollständig erhoben werden.
Der Verlust von CD4-Helferzellen im Verlauf einer HIV-Infektion kann zu einer Beeinträchtigung des immunologischen Gedächtnisses führen. Daher sollte eine Serologie für impfpräventable Infektionen erhoben werden.
Früherkennungsuntersuchungen sollten aktiv thematisiert werden, da HIV-Patient*innen häufiger aus Bevölkerungsgruppen mit geringerer Inanspruchnahme dieser Leistungen kommen.
Schwangerschaft und Kinderwunsch sollten abgeklärt werden, da einige Medikamente bei Schwangerschaft kontraindiziert bzw. (noch) nicht zugelassen sind.

Der Laborleitfaden der dagnä e.V. soll Ärztinnen/Ärzten den Umgang mit Untersuchungsanforderungen, deren Relevanz und der Interpretation der Ergebnisse in der täglichen Praxis erleichtern.

3 Behandlungsindikation der HIV-Infektion

Empfehlung 6: Welche Ziele hat eine antiretrovirale Therapie?

Eine ART soll als angestrebtes Therapieziel die vollständige HIV-Suppression erreichen, um in der Folge:

- **Krankheitsprogression zu verhindern**
- **das Immunsystem wiederherzustellen**
- **infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken**
- **Immunaktivierung und daraus resultierende Entzündungsprozesse und Organschädigungen zu reduzieren**
- **Lebenserwartung und Lebensqualität zu normalisieren**
- **eine HIV-Übertragung auf andere Personen zu verhindern**

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:
Derzeit verfügbare und empfohlene ART-Kombinationen können eine Normalisierung der Lebenserwartung bei minimaler Toxizität und Belastung für die Patienten erreichen. Daraus ergibt sich vorrangig die Begründung für die individuelle Therapieindikation, da sich diese vor allem am Wohle des Individuums auszurichten hat. Die Prognose HIV-infizierter Patient*innen hat sich durch die ART erheblich verbessert.
Ein zusätzliches Ziel ist der Aspekt der Senkung der horizontalen und vertikalen Infektiosität, also die Weiterübertragung der HIV-Infektion zu verhindern.

Empfehlung 7: Welche Patient*innen sollen behandelt werden?

Eine HIV-Infektion soll grundsätzlich – unabhängig von Immunstatus und Plasmaviruslast – dauerhaft antiretroviral behandelt werden.

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:
Nach derzeitigem Stand des Wissens bewirkt eine unbehandelte HIV-Infektion regelhaft einen fortschreitenden Immundefekt und geht mit erhöhten Risiken für Infektionserkrankungen, Tumorerkrankungen, vorzeitige degenerative Erkrankungen und Organschäden sowie mit einer erhöhten Mortalität einher.

Sonderfall: Elite Controller
Es gibt besondere klinische Konstellationen, wie die asymptomatische chronische, niedrig-virämische HIV-Infektion ohne Entwicklung eines Immundefekts (sog. Elite Controller), bei denen ein Nutzen einer ART bisher nicht ausreichend belegt ist.

Empfehlung 8: Welche Voraussetzungen sind bei der Einleitung einer ART zu beachten?

Vor Einleitung einer antiretroviralen Therapie soll sichergestellt werden:

- **dass tatsächlich eine HIV-Infektion besteht (s. Kapitel → *„Diagnostik“*)**
- **die Bestimmung von virologischen, immunologischen und klinischen Ausgangsdaten, auf deren Grundlage**
  - **die Wirksamkeit und**
  - **die Eignung der gewählten Therapie beurteilt werden kann**
- **die mit HIV-infizierte Person soll für eine ART motiviert sein durch ausreichende Aufklärung über die ART, insbesondere soll ein Verständnis erreicht werden für**
  - **Zielsetzung**
  - **Nutzen**
  - **mögliche Risiken**
  - **Notwendigkeit einer hohen Adhärenz und die**
  - **prinzipiell lebenslange Dauer der ART**
- **die psychosozialen Voraussetzungen, die für eine dauerhafte ART essenziell sind, sollen sichergestellt sein. Insbesondere betrifft dies:**
  - **Versicherungsstatus**
  - **soziale Verhältnisse**
  - **Unterstützungsangebote, falls diese notwendig erscheinen**

[Konsensstärke: Konsens]

Kommentare:

Diagnostik: Im Kapitel „Diagnostik der HIV-Infektion“ dieser Leitlinie werden geeignete diagnostische Maßnahmen erläutert, die vor der Einleitung einer antiretroviralen Therapie durchgeführt werden sollen. Dadurch soll sichergestellt werden, dass eine HIV-Infektion zweifelsfrei vorliegt. Zudem sollen virologische, immunologische, anamnestische und klinische Ausgangsdaten bestimmt werden, auf deren Grundlage die Wirksamkeit und Eignung der gewählten Therapie beurteilt werden kann und die Notwendigkeit ggf. zusätzlicher diagnostischer, präventiver oder therapeutischer Maßnahmen abgeleitet werden kann.

Die Auswahl der Medikamentenkombinationen soll sich individuell an Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil, Interaktionspotenzial, Einnahmemodus, Lebenssituation, Koinfektionen und Komorbiditäten der Patient*innen orientieren. Insofern kann es von Vorteil sein, die Ergebnisse der Diagnostik und Erhebung aller potenziell für die Therapieauswahl relevanten Parameter abzuwarten und gemeinsam mit dem Patienten zu reflektieren.

Motivation: Nur eine hohe antivirale Aktivität der Kombinationstherapie mit einer dauerhaften Reduktion der Plasmavirämie auf unter 50 RNA-Kopien/ml kann eine Resistenzentwicklung mit konsekutivem Therapieversagen nachhaltig verhindern. Die ART ist nach derzeitigem Wissensstand eine lebenslange Therapiestrategie, die ohne Unterbrechungen eingenommen werden soll. Für den dauerhaften Therapierfolg bedarf es daher einer unterstützenden Motivation des Patienten zur dauerhaften Einnahme. Temporäre Unterdosierungen bei unzuverlässiger Einnahme und Therapieunterbrechungen der Medikamente bergen ein hohes Risiko für dauerhaftes Therapieversagen durch Resistenzentwicklung.
Vorgehen bei noch fehlenden Voraussetzungen: Wenn aus psychosozialen oder anderweitigen Gründen eine kontinuierliche ART sowie die erforderliche medizinische Begleitung nicht sichergestellt werden kann, besteht dennoch medizinisch eine Begründung zur Behandlung. Eine deswegen ggf. notwendige Verzögerung dient allein der Vorbeugung von Schädigungen, die aus Gründen der unzureichenden Therapieüberwachung oder subtherapeutischer Medikamentenspiegel entstehen. Daher sollten flankierende psychosoziale Maßnahmen zur Sicherstellung der medizinischen Behandlung in entsprechenden Fällen eingeleitet werden, um die ART möglichst bald initiieren zu können.

Empfehlung 9: Wann soll eine zeitnahe ART begonnen werden?

Die ART soll grundsätzlich so *rasch*[1] wie möglich eingeleitet werden.

Diese Empfehlung betrifft insbesondere Patient*innen mit erhöhten Risiken:

- **Symptomatische HIV-Infektion**
  - **Klinische Kategorie CDC-B und –C der chronischen HIV-Infektion**
  - **Akutes Retrovirales Syndrom** (entsprechend einer Teilgruppe der klinischen Kategorie CDC-A: Symptomatische Patienten mit akuter HIV-Infektion während oder kurz nach der Serokonversion)
- **HIV-Infizierte mit einer Beeinträchtigung der T-Zell-Immunität (Labor-Kategorien CDC-2 und CDC-3), auch wenn diese asymptomatisch sind**
- **Asymptomatische und immunkompetente Patient*innen, wenn individuelle Begleiterkrankungen oder andere Gründe gegen eine Verzögerung der ART sprechen.**

  Dazu zählen insbesondere
  - **HIV-assoziierte Nephropathie** [HIVAN]
  - **HIV-assoziiertes neurokognitives Defizit** [HAND]
  - **Hepatitis B Koinfektion**
  - **Chronische Hepatitis C Koinfektion**
  - **Lebensalter > 50 J.**
  - **Systemische Immunsuppression oder zytostatische Chemotherapie oder Bestrahlung im Rahmen von onkologischen oder autoimmunen Erkrankungen oder nach Transplantation**
  - **Schwangerschaft** (vertikale Transmissionsprophylaxe)
  - **Gründe für eine horizontale Transmissionsprophylaxe** („Treatment as Prevention / TasP“)

[Konsensstärke: Starker Konsens]

[1]binnen weniger Tage bis Wochen. An geeigneten Zentren sind Konzepte etabliert, mit denen die Einleitung einer ART bereits am Tag der Diagnosestellung sichergestellt werden kann.

Kommentare:

CDC-Klassifikation der HIV-Infektion: Die Klassifikation der HIV-Infektion erfolgt nach der CDC-Klassifikation der HIV-Infektion anhand immunologischer Kriterien und klinischer Kriterien.

Symptomatische[2] HIV-Infektion: Der Nutzen einer ART ist besonders gut und umfangreich für die symptomatischen Fälle der HIV-Infektion belegt, die in der CDC-Klassifikation in den klinischen Stadien CDC-B und CDC-C zusammengefasst sind. Darüber hinaus wird eine Reihe weiterer nicht in der CDC-

Klassifikation erfasster Krankheiten und Zustände für die Indikation zur ART-Einleitung der symptomatischen HIV-Infektion inzwischen gleichgestellt. Dies sind: HIV-assoziierte Nephropathie [HIVAN], HIV-assoziiertes neurokognitives Defizit [HAND], therapiebedürftige Hepatitis B, chronische Hepatitis C, Lebensalter > 50 Jahre sowie systemische Immunsuppression oder zytostatische Chemotherapie oder Bestrahlung im Rahmen von onkologischen oder autoimmunen Erkrankungen oder nach Transplantation.
Asymptomatische Fälle mit CD4+T-Zellen <500/µl: Bei allen Patienten mit weniger als 500 CD4-Zellen/µL soll eine Therapie erfolgen. Die Dringlichkeit der Therapieeinleitung (binnen Tagen, Wochen oder Monaten) erhöht sich in Abhängigkeit von der CD4+-Zellzahl: Je niedriger die CD4+-Zellzahl, desto dringlicher die Therapie. Bei weniger als 200 CD4+-Zellen steigt das Risiko opportunistischer Folgeerkrankungen erheblich, und Morbidität und Mortalität bleiben trotz erfolgreicher Therapie erhöht (22), der Behandlungsbeginn soll möglichst früh, spätestens binnen weniger Wochen erfolgen.
Akutes Retrovirales Syndrom: Die HIV-Infektion beginnt in der Mehrzahl der Fälle mit einer akuten, oft mononukleoseähnlichen, grippalen Symptomatik, die allerdings nur in der Minderzahl der Fälle bereits in dieser klinischen Phase als HIV-Infektion diagnostiziert wird.
Anzahl, Schwere und Dauer der Symptome während der Serokonversion sind mit der Prognose und Progressionsrate in das Vollbild des Immundefekts assoziiert. Daraus leitet sich die Begründung für die Empfehlung ab, dass bei ausgeprägter oder langandauernder Symptomatik in der Serokonversion eine sofortige antiretrovirale Therapieeinleitung erfolgen soll. Bei ausgeprägter klinischer Symptomatik, z.B. mit ZNS-Mitbeteiligung, wirkt die ART zudem auch rasch auf kausalem Wege durch Senkung der Viruslast symptomlindernd.
Eine Übersicht über klinische und virologische Besonderheiten der akuten (primären) HIV-Infektion und der Studienlage zur ART in diesem Setting findet sich in der Übersichtsarbeit von Henn et al. Ein positiver Einfluss auf die Progression des immunologischen Immundefekts (T-Zell-Verlustrate) durch die ART ist gut belegt. Ob die klinische Progression des Immundefekts, also die Vermeidung von opportunistischen Erkrankungen, eindeutig aufgehalten wird, konnte in den bisherigen Studien weniger klar gezeigt werden. Immerhin wurde aber - nach vorübergehender ART für 36 bzw. 48 Wochen in der Serokonversion - eine etwas verringerte Progressionsrate beobachtet. Auch bei Fällen mit geringer Symptomatik führte eine frühe Therapie im Rahmen der akuten HIV-Infektion zur Limitierung der HIV-Reservoire. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist bislang jedoch noch nicht geklärt.
Schwangerschaft: Im Falle einer Schwangerschaft bei einer HIV-infizierten Frau, die bisher unbehandelt war, soll ebenfalls zeitnah eine ART eingeleitet werden. Über Begründung, Indikationsstellung und Vorgehen gibt die Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen detailliert Auskunft.
TasP: Nach derzeitigem Stand des Wissens sollten auch aus epidemiologischen Gründen möglichst viele Menschen mit einer HIV-Infektion antiretroviral behandelt werden, da die Neuinfektionen aus dem Kollektiv der unbehandelten HIV-Infektionen hervorgehen. Dieser Aspekt kann auch für die individuelle Therapieentscheidung von entscheidender Bedeutung sein. Gerade in einer serodiskordanten Partnerschaft kann die Verhinderung der Transmission eine wichtige Motivation zur Einleitung einer ART sein, weshalb das Konzept für Treatment as Prevention in dieser Leitlinie eine besondere Therapieindikation für eine ART darstellt.

[2]Bei Vorliegen bestimmter opportunistischer Infektionen (zerebrale Kryptokokkose, einzelne Krankheitskonstellationen bei einer Tuberkulose) sollte die ART wegen des Risikos eines potenziell lebensbedrohlichen Immunrekonstitutionssyndroms verzögert begonnen werden. Diesbezüglich wird auf die Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten verwiesen.

Empfehlung 10: Welche Situationen rechtfertigen die Verzögerung einer ART-Einleitung?

Die Einleitung einer ART soll verzögert werden bei HIV-Infizierten mit behandlungsbedürftigen, spezifischen opportunistischen Infektionen, die bisher noch nicht mit einer ART behandelt sind. Zu diesen opportunistischen Infektionen zählen:

- **Zerebrale Kryptokokkose**
- **Einzelne Krankheitskonstellationen bei einer Tuberkulose**

Die Einleitung einer ART kann verzögert werden bei:

- **HIV-Infizierten mit asymptomatischer HIV-Infektion ohne beeinträchtigten Immunstatus**
- **Elite Controller**

[Konsensstärke: Konsens]

Kommentar:

Kryptokokkose/Tuberkulose: Late Presenter mit bestimmten opportunistischen Infektionen (Zerebrale Kryptokokkose, spezifische Krankheitskonstellationen bei einer Tuberkulose) können bei simultaner Einleitung der ART und der Therapie der floriden opportunistischen Infektion ein potenziell lebensbedrohendes immunrekonstitutionelles inflammatorisches Syndrom (IRIS) entwickeln, welches durch eine um einige Wochen verzögerte Einleitung der ART verhindert werden kann. Detailliertere Begründungen und Empfehlungen zum Vorgehen werden in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten beschrieben.

Asymptomatische HIV-Infizierte ohne beeinträchtigten Immunstatus/Elite Controller: Die START-Studie ergab trotz geringer Zahl an klinischen Ereignissen einen signifikanten Vorteil im Hinblick auf schwere AIDS- und non-AIDS-Ereignisse bei einem Behandlungsbeginn oberhalb von 500 CD4-Zellen/µL, der nur für die kleine Subgruppe der Patienten mit einer Plasmavirämie <5000 Kopien/mL oder CD4-Zellen oberhalb von 800/µL die statistische Signifikanz verfehlte. Die TEMPRANO (ANRS-1236)-Studie zeigte ebenfalls bei frühem Behandlungsbeginn in der Subgruppe von Patienten mit mehr als 500 CD4-Zellen/µL eine bessere Prognose als bei späterem Behandlungsbeginn. Daraus leitet sich ab, dass die ART diesen Patienten grundsätzlich auch in der genannten günstigen Ausgangsposition angeboten werden sollte, aber eine Verzögerung vertretbar ist.

Eine Subgruppe der Fälle mit asymptomatischer HIV-Infektion, die über viele Jahre keinen CD4-T-Zell-Verlust erleiden, wird in der Literatur als Elite Controller bezeichnet. Für diesen Begriff besteht allerdings bisher keine einheitliche Arbeitsdefinition. Umstritten bleibt daher bisher die Frage, ob eine Subgruppe von HIV-Infizierten mit besonders niedrigem Progressionsrisiko definiert werden kann, die von der Einleitung einer ART sicher nicht profitieren würde. Die Therapieentscheidung für die kleine Gruppe der Elite-Controller unter den HIV-Infizierten muss derzeit daher im Individualfall abgewogen werden.

4 Initialtherapie der HIV-Infektion

Empfehlung 11: Anhand welcher Kriterien wird eine ART-Kombination ausgewählt?

Die Auswahl soll anhand der folgenden Kriterien erfolgen:

- **Hohe virologische Wirksamkeit und niedrige Rate an virologischem Versagen in prospektiven randomisierten Studien bei ART-naiven Patient*innen, Wirksamkeit gegenüber eventuellen übertragenen resistenten Virusvarianten**
- **Kein oder sehr seltenes Therapieversagen mit Resistenzentwicklung in Studien. Im Falle der Resistenzentwicklung sollte möglichst keine Kreuzresistenz gegen Wirkstoffe von Alternativ-Regimen induziert werden**
- **Gute Verträglichkeit, insbesondere keine potenziell schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen der eingesetzten Substanzen (z.B. Myokardinfarkt, Hypersensitivität, Niereninsuffizienz, Osteoporose, metabolische Störungen)**
- **Anwendbarkeit, auch bei Komorbitäten oder Risikofaktoren für das Auftreten von Komorbiditäten, z.B. Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Adipositas, Osteoporose, Gewichtszunahme mit Risiko für Adipositas, chronische Hepatitis B oder Non-Response auf die Hepatitis B-Impfung**
- **Anwendungsfreundlichkeit: Geringe Einnahmefrequenz, niedrige Tablettenzahl, wenig pharmakokinetische Interaktionen und diätetische Restriktionen**
- **Wirksamkeit im Zentralnervensystem (insbesondere bei Vorliegen von neurokognitiven Defiziten [HAND])**
- **Rasches virologisches Ansprechen (Plasmavirämie unter der Bestimmungsgrenze), z.B. bei spätem Therapiebeginn in der Schwangerschaft (s. gesonderte Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft), bei symptomatischer akuter HIV-Infektion und/oder zur möglichst raschen Reduktion der Infektiosität**
- Cave: CD4-Zellzahl <200/µl und/oder Plasmavirämie >100.000 Kopien/ml vor Beginn der Therapie (schlechteres virologisches Ansprechen bei manchen Kombinationen)

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Empfehlung 12: Welche Kombinationen werden für die Initialtherapie empfohlen?

Für die Primärtherapie werden empfohlen:

Eintablettenregime	
Integraseinhibitor-basiert	BIC/TAF/FTC DTG/ABC/3TC DTG/3TC EVG/c/TAF/FTC
NNRTI-basiert	DOR/TDF/3TC RPV/TAF/FTC *oder* RPV/TDF/FTC[2]
PI-basiert	DRV/c/TAF/FTC
Mehrtablettenregime	
Integraseinhibitor-basiert	DTG + TAF/FTC oder DTG + TDF/FTC RAL[3] + ABC/3TC[4] oder RAL + TAF/FTC oder RAL + TDF/FTC
NNRTI-basiert	DOR + TDF/FTC *oder* DOR + TAF/FTC oder DOR + ABC/3TC
PI-basiert	DRV/r + ABC/3TC oder DRV/r + TAF/FTC

Alle o.g. Regime mit Ausnahme von RAL-basierten Regimen mit 2x 400mg/d werden einmal täglich eingenommen. Die Reihenfolge der Regime in der Tabelle stellt keine Priorisierung dar.

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

Alle o.g. Integraseinhibitor-basierten Kombinationen weisen eine vergleichbare virologische Wirksamkeit auf. Unter RAL traten im Gegensatz zu DTG und BIC bei virologischem Versagen einzelne Resistenzmutationen auf. Die Wirksamkeit von DTG/3TC war in den GEMINI-Studien über 96 Wochen gegenüber DTG + TDF/FTC nicht unterlegen. Bei einer CD4-Zellzahl unter 200/µl zu Therapiebeginn war in der Intention-to-Treat-Analyse das Ansprechen unter dualer Therapie geringgradig schlechter.

Bei der Entscheidung für eine Integraseinhibitor-basierte Therapie ist zu berücksichtigen, dass DTG und BIC im indirekten Vergleich mit RAL, EVG/c, DRV/c und DRV/r mit einer stärkeren Gewichtszunahme assoziiert waren. Unabhängig davon ist auch TAF/FTC und in geringerem Maße ABC/3TC mit einer stärkeren Gewichtszunahme verbunden als TDF/FTC, das einen eher bremsenden Effekt auf die Gewichtszunahme hat.

Der NNRTI DOR war in Kombination mit TDF/3TC TDF/FTC/EFV und mit TDF/FTC oder ABC/3TC + DRV/r

[2] Geringeres Ansprechen des Regimes bei Ausgangs-Plasmavirämie über 100.000 Kopien/ml

[3] 2 Tabletten à 600 mg einmal täglich *oder* 2 x 1 Tabletten á 400 mg

[4] Für ABC/3TC wurde in randomisierten Studien in Kombination mit EFV bei einer Ausgangs-Plasmavirämie >100.000 Kopien/ml ein geringeres Ansprechen gefunden.

nicht unterlegen. Für DOR + ABC/3TC gibt es aus prospektiven randomisierten Studien weniger Daten als für DOR + TDF/3TC. Bei virologischem Versagen traten vereinzelt DOR- und NRTI-Resistenzen auf. TDF/FTC/RPV ist 2 NRTI + EFV bei besserer Verträglichkeit nicht unterlegen, allerdings kommt es bei Therapieversagen häufiger zu Resistenzmutationen mit Kreuzresistenzen. Die Absorption ist nahrungs- und pH-abhängig, Protonenpumpeninhibitoren können die Absorption von RPV hemmen und führen dann zu verringerten RPV-Spiegeln. Für 2 NRTI + DOR und für TAF/FTC/RPV liegen keine vergleichenden Wirksamkeitsdaten zu Integraseinhibitor-basierten Kombinationen vor.

Alle Kombinationen mit ABC/3TC oder die duale Fixkombination 3TC/DTG sind bei begleitender chronischer Hepatitis B wegen unzureichender Wirksamkeit mit Resistenzentwicklung von HBV gegen Lamivudin nicht angezeigt. Bei Hepatitis B-Vakzine-Non-Respondern sollten TDF- oder TAF-enthaltende Kombinationen vorgezogen werden.

Eine Therapie mit ABC ist bei Vorliegen des HLA-Klasse-I-Genotyps B*57:01 absolut kontraindiziert (Ausschluss vor geplanter ABC-Therapie zwingend).

Empfehlung 13: Welche Kombinationen werden in der Initialtherapie NICHT empfohlen?

Nicht empfohlen werden:

- ATV/r oder ATV/c + TDF/FTC
- DRV/r oder DRV/c + TDF/FTC
- TDF/FTC/EVG/c
- EFV-basierte Kombinationen
- LPV/r-basierte Kombinationen (inkl. LPV/r + 3TC oder LPV/r + RAL)
- RAL + DRV/r
- FPV/r-basierte Kombinationen

[Konsensstärke: Konsens]

Kommentar:
Geboostete Regime (ATV/r, ATV/c, DRV/r, DRV/c, EVG/c) mit TDF erhöhen die TDF-Toxizität. EFV wird wegen neuropsychiatrischer Nebenwirkungen nicht empfohlen. LPV/r + 3TC und LPV + RAL weisen eine höhere gastrointestinale Toxizität als die empfohlenen Regime auf. Unter RAL + DRV/r kam es bei <200 CD4+-Zellen und Plasmavirämie >100.000 Kopien/ml gehäuft zu Therapieversagen mit Resistenzen. FPV/r wird wegen höherer Toxizität nicht empfohlen.

Empfehlung 14: Gibt es unterschiedliche Strategien für die Behandlung von Frauen und Männern?

Bei der Behandlung von Frauen sollten spezifische Einflussgrößen auf die Effektivität und Toxizität der eingesetzten Substanzen beachtet werden.

[Konsensstärke: Konsens]

Kommentar:

In den Zulassungsstudien für antiretrovirale Arzneimittel sind Frauen unterrepräsentiert. Ihr Anteil liegt je nach Studie bei ca. 10-30%, wobei Frauen mit Kinderwunsch und Schwangere immer von einer Teilnahme ausgeschlossen sind. Daher liegen bei der Zulassung neuer HIV-Medikamente nur limitierte Daten zum Einsatz bei Frauen vor.
Bei der Behandlung von Patientinnen mit HIV sind bei der Auswahl der Initialtherapie frauenspezifische Einflussgrößen hinsichtlich der Wirksamkeit und Toxizität der eingesetzten Substanzen zu beachten:

- Komedikation mit oralen hormonellen Kontrazeptiva (Risiko einer ungewollten Schwangerschaft durch Interaktionen der Hormonpräparate mit geboosteten Regimen). Interaktionstabelle: https://www.hiv-druginteractions.org/
- Kinderwunsch und/oder ungeplante Schwangerschaften (unzureichende Datenlage zum Einsatz in der Schwangerschaft v.a. bei TAF, BIC und DOR und damit verbunden möglicherweise erhöhte Fehlbildungsrisiken; Einsatz von DTG erst nach der 8. Schwangerschaftswoche wegen erhöhter Rate an Neuralrohrdefekten bei DTG-Exposition in der Konzeptionsphase (s. auch Deutsch-Österreichische Leitlinien zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft, Link sowie Informationen zum Einsatz antiretroviraler Substanzen in der Schwangerschaft: http://www.apregistry.com/).
- Komedikation mit einer postmenopausalen Hormontherapie (Interaktion von Hormontherapie und geboosteten ART-Regimen mit einer möglichen Abschwächung der hormonellen Wirkung) Interaktionstabelle: https://www.hiv-druginteractions.org/

Empfehlung 15: Welche ART wird bei unverzüglichem ART-Beginn ohne Resistenztestergebnis empfohlen?

Bei unverzüglichem ART-Beginn bei ausstehendem Befund der Resistenzanalyse werden empfohlen:

- **BIC/TAF/FTC**
- **DTG + TAF/FTC oder DTG + TDF/FTC**
- **DRV/c/TAF/FTC oder DRV/r + TAF/FTC**

[Konsensstärke: Konsens]

Kommentar:
Ohne das Vorliegen des Ergebnisses einer Resistenzanalyse sollen nur Therapien angesetzt werden, für die kaum Primärresistenzen zu erwarten sind und die eine hohe genetische Barriere für die Resistenzentwicklung aufweisen. So ist nicht zu erwarten, dass eine sofort eingeleitete Therapie im Falle des Vorhandenseins einzelner übertragener Resistenzen rasch versagt und zu weiteren Resistenzen führt. Die Therapie kann im Verlauf an das Ergebnis der Resistenzanalyse angepasst werden. BIC (in vitro) und DTG (in vitro und in vivo) sind auch gegen Virusstämme mit begrenzter Integraseinhibitor-Resistenz wirksam, sodass sie in dieser Situation RAL vorzuziehen sind.
ABC darf wegen einer möglichen schweren Hypersensitivität nur bei Vorliegen eines negativen Ergebnisses für HLAB-B*5701 gegeben werden. Dieses liegt i.A. bei sofortigem ART-Beginn noch nicht vor. ABC kommt daher für einen sofortigen ART-Beginn i.A. nicht in Frage.

Empfehlung 16: Welchen Einfluss hat das Wirtschaftlichkeitsgebot auf die Auswahl der Initialtherapie?

- **Bei der Verordnung darf darauf vertraut werden, dass in aller Regel der indikationsgerechte Einsatz zugelassener ART nicht im Konflikt mit dem Wirtschaftlichkeitsgebot im Geltungsbereich österreichischer oder deutscher Gesetzgebung steht.**
- **Die Auswahl der ART hat sich vorrangig am Patientenwohl zu orientieren. Stehen nach Prüfung der individuellen Fallkonstellation therapeutisch gleichwertige Therapieoptionen zur Verfügung, stellen die Arzneimittelkosten ein zusätzliches Auswahlkriterium für die Therapieauswahl dar.**
- **Wenn im Einzelfall aufgrund individueller Faktoren wie Wirksamkeit, Verträglichkeit und Begleiterkrankungen eine primär empfohlene oder indikationskonforme ART nicht in Frage kommt, kann vom Kostenträger eine stichhaltige fachliche Begründung für das abweichende ärztliche Vorgehen verlangt werden. Verordnenden Ärztinnen und Ärzten wird empfohlen, stichhaltige Gründe für die Therapieentscheidung sorgfältig zu dokumentieren.**

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:
Die vielfältigen Bemühungen der deutschen Politik für eine angemessene Preisfestlegung von Arzneimitteln für das deutsche Gesundheitssystem einschließlich der regulatorischen Vorgaben für eine indikationsgerechte Auswahl von Arzneimittelalternativen und inklusive der Festlegung von Festpreisen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss werden international inzwischen als beispielhaft gelungenes Modell benannt und anerkannt.
Sorgsamer Umgang mit den Ressourcen des Gesundheitssystems ist aus ärztlicher Sicht ein wichtiger Aspekt – aber nicht die primäre Entscheidungsgrundlage. Diese hat sich vorrangig an Wirksamkeit, Begleiterkrankungen, primären Resistenzen und anderen medizinischen Faktoren auszurichten, um Therapieversagen und damit verbundene hohe Nachfolgekosten zu vermeiden. Die ART bestimmt über 80% der direkten Krankheitskosten der HIV-Infektion und unterliegt den bekannten sozialversicherungsrechtlichen Geboten einer wirtschaftlichen Verschreibung.
Apothekenabgabepreise erlauben nur die Abschätzung der aktuellen Therapiekosten, nicht jedoch der langfristigen Kosteneffektivität, die das entscheidende ökonomische Kriterium darstellt. In Deutschland besteht seit 2011 aufgrund politischer Regularien keine Preistransparenz bei der Verordnung, weil Rabattverträge einer Geheimhaltung unterliegen und sich durch das AMNOG der Preis bereits verordneter Arzneien bis zu einem Jahr lang rückwirkend nachträglich ändern kann. Durch diese Umstände und die inzwischen erfolgte Rechtsprechung zur Mischpreisbildung ist ein wesentliches Ziel des AMNOG verfehlt worden: Eigentlich sollten die im AMNOG-Verfahren ausgehandelten Arzneimittelpreise bei deren Verordnung die Rechtssicherheit geben, sodass die Anwendung prinzipiell dem Gebot der Wirtschaftlichkeit entspricht, soweit diese eindeutig im Rahmen der Indikation erfolgt war.
Kostenträger stützen sich bisher bei Preis- und Kostenerstattungsverhandlungen vorrangig auf kontrollierte klinische Studien mit deren vom experimentellen Ansatz her bestimmten Patientenauswahl. Diese erlauben aber keine valide Abschätzung der Kosteneffektivität für Einzelfallentscheidungen im klinischen Alltag. Zudem wäre - wissenschaftlich gesehen - diese Betrachtungsweise nur dann zulässig und zielführend, wenn im individuellen Fall zwischen gleichwertigen Therapieoptionen gewählt werden kann.

Die Auswahl individuell geeigneter antiretroviraler Behandlungsalternativen ist also - auch unter dem ökonomischen Blickwinkel - nur durch ein spezifisches medizinisches Fachwissen und eine genaue Kenntnis des individuellen Falles begründbar. Sie kann daher derzeit nicht schematisch von administrativer Ebene vorgegeben werden.
Bei der Wahl der Primärtherapie und einem medizinisch notwendigen Wechsel einer laufenden ART soll stets auch die Wirtschaftlichkeit mit bedacht werden. Eine gut vertragene Therapie sollte hingegen nicht ausschließlich – und entgegen den Wünschen und Überzeugungen von ärztlicher und Patientenseite - wegen höherer Tagestherapiekosten auf ein differentes Regime umgestellt werden. Andererseits wurde aber kürzlich in Studien bei HIV-positiven Menschen eine hohe Bereitschaft dafür gefunden, aus sozialer Verantwortung, ihre ART auf mutmaßlich gleichwertige, aber preiswertere Alternativen umzustellen, selbst wenn die nachfolgende Kombination für sie mit weniger einfachen Einnahmebedingungen verbunden war.

5 Therapiemanagement der HIV-Infektion

Empfehlung 17: Was gilt als Therapieerfolg?

Als virologischer Therapieerfolg gilt eine HIV-RNA von dauerhaft unter 50 Kopien/ml.

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

Eine HIV-RNA unterhalb von 50 Kopien/ml sollte nach etwa drei bis vier Monaten, bei initial sehr hoher Plasmavirämie (> 100.000 Kop/ml) spätestens sechs Monate nach Therapiebeginn erreicht werden. Unter INSTI-haltigen Regimen wird dies in der Regel schneller erreicht als unter NNRTI- oder vor allem PI-basierten Therapien. Aus dem virologischen Therapieerfolg resultiert eine klinische Verbesserung (Ausheilung und verminderte Inzidenz opportunistischer Folgeerkrankungen) und ein Anstieg der CD4+-Zellzahl („Immunrekonstitution“), dessen Ausmaß auch von Alter, Begleiterkrankungen und weiteren Faktoren beeinflusst wird. Insbesondere bei älteren Patient*innen oder bei schwer geschädigtem Immunsystem ist der immunologische Erfolg trotz guter Virussuppression oft unbefriedigend.

Empfehlung 18: Wann liegt ein Therapieversagen vor?

- **Bei wiederholtem Nachweis einer HIV-RNA über 50 Kopien/ml sollte ein virologisches Therapieversagen ausgeschlossen werden.**
- **Ein virologisches Therapieversagen ist bei einer HIV-RNA oberhalb von 200 Kopien/ml wahrscheinlich.**

[Konsensstärke: Konsens]

Kommentar:

Ein virologisches Therapieversagen ist zu erwägen, wenn die Plasmavirämie nach vorheriger Suppression unter 50 Kopien/ml bestätigt auf über 50 Kopien/ml ansteigt oder 6 Monate nach Therapiebeginn weiterhin über 50 Kopien/ml liegt. Es is durch eine zeitnahe Kontrolle der Viruslast (innerhalb von 4

Wochen) zu evaluieren. Differentialdiagnostisch muss an eine nicht ausreichende Adhärenz, Fehler bei der Einnahme, Interaktionen bzw. beschleunigte Metabolisierung oder Probleme bei der Resorption der antiretroviralen Medikamente gedacht werden. Hinzu kommen falsch positive Messwerte durch Fehler bei der Präanalytik wie zu lange Lagerung der Blutprobe bzw. Transport ohne Zentrifugation.

Häufigster Grund eines Anstiegs der Viruslast ist allerdings eine nicht ausreichende Adhärenz. Daher sollte bei jedem Verdacht auf Therapieversagen die Adhärenz mittels Anamnese und ggf. TDM evaluiert werden. Zudem soll die Begleitmedikation in Hinblick auf Interaktionen gesichtet, und die verschriebenen und die eingenommenen Substanzen und deren Dosierungen abgeglichen werden. Dies gilt auch beim Nichterreichen einer Plasmavirämie unter 50 Kopien/ml (unzureichendes Ansprechen) 3-6 Monate nach ART-Einleitung. Im Falle einer über 50 Kopien/ml persistierenden aber weiter abfallenden Viruslast kann die ART noch 3-6 Monate mit monatlichen Kontrollen der Virämie unverändert fortgeführt werden, sofern die Plasmavirämie nicht ansteigt, da ein verzögertes Ansprechen vorliegen kann.

Vorübergehende niedrige Viruslastanstiege („Blips“) von 50-200 Kopien/ml zeigen in der Regel kein Therapieversagen an. Insbesondere unter PI/r-basierten Therapien kommt es häufiger zu geringen Plasmavirämien, die jedoch meist kein erhöhtes Risiko eines Therapieversagens mit Resistenzentwicklung anzeigen. Blips treten u.a. in zeitlichem Zusammenhang mit interkurrenten Infekten oder Impfungen auf.

Anders als Blips sind dauerhafte niedrige Virämien mit einem erhöhten Risiko für virologisches Versagen assoziiert. Insbesondere unter Therapien mit niedriger genetischer Resistenzbarriere (NNRTIs, Erst-Generations-INSTIs Raltegravir und Elvitegravir) sollten kurzfristige Kontrollen innerhalb von 2-8 Wochen erfolgen, da eine wiederholte Plasmavirämie über 50 Kopien/ml mit einem erhöhten Resistenzrisiko assoziiert ist. Zu prüfen ist in diesem Fall eine Umstellung auf andere wirksame Substanzen, vorzugsweise mit höherer Resistenzbarriere, wenn möglich auf der Grundlage der Ergebnisse eines Resistenztestes.

Opportunistische Erkrankungen können auch als Exazerbation subklinischer Infektionen unter antiretroviraler Therapie auftreten (sog. Immunrekonstitutionssyndrom; vor allem kurz nach Therapiebeginn). Sie sind nicht als Therapieversagen zu interpretieren.

Empfehlung 19: Wann soll eine Resistenztestung durchgeführt werden?

- **Bei einer Viruslast von >200 Kopien/ml soll eine Resistenztestung durchgeführt werden.**
- **Bei einer bestätigten Viruslast von 50 bis 200 Kopien/ml sollte eine Resistenztestung angestrebt werden.**

[Konsensstärke: Konsens]

Kommentar:

Insbesondere bei Regimen mit niedriger Resistenzbarriere sollte bei einer bestätigten Viruslast von 50 bis 200 Kopien/ml eine Resistenztestung durchgeführt werden. Bei sehr niedrigen Viruslast-Werten kann die Resistenzanalyse nicht immer erfolgreich durchgeführt werden. Alternativ kann sie dann auch aus proviraler Resistenzbestimmung erfolgen. Hinweise zur Durchführbarkeit liefern ausgewiesene Labore mit Resistenzexpertise.

Bei virologischem Therapieversagen sollte eine genotypische Resistenzanalyse aller für die Therapieentscheidung relevanten viralen Genomabschnitte erfolgen. Bei jedweder vorheriger INSTI-Exposition ist immer auch die Analyse des Integrase-Gens zu empfehlen. Als Standardverfahren wird die

genotypische Testung empfohlen. Sie sollten mit Hilfe aktueller Interpretationsalgorithmen (z.B. http://www.hiv-grade.de) unter Berücksichtigung sämtlicher Vortherapien und aller vorhandenen Resistenzdaten interpretiert werden.

Phänotypische Tests, die die Empfindlichkeit des Virus in Zellkulturen messen, sind aufwändig, teuer und in der Regel nicht notwendig. Sie können allerdings beim Einsatz komplexer Salvage-Regime und neuer Substanzen sinnvoll sein.

Eine Resistenzanalyse sollte nach Möglichkeit noch unter der versagenden Therapie erfolgen, da resistente Mutanten nach Absetzen der Therapie in der Regel in kurzer Zeit vom Wildtyp verdrängt werden. Die Aussagekraft einer Resistenztestung ist während Therapiepausen reduziert, da es meist zu einer Reversion zum Wildtyp kommt und resistente Mutanten ohne Selektionsdruck verdrängt werden. Die genotypische Resistenztestung kann in der Regel aus der Plasmaprobe, in der sich die erhöhte Viruslast nachweisen ließ, nachgefordert werden. Bei einer Plasmavirämie unter 100 RNA-Kopien/ml gelingt sie häufig aus technischen Gründen nicht, und das Ergebnis kann u.U. nicht repräsentativ für die gesamte Viruspopulation sein. Die klinische Relevanz der Detektion von Minoritäten mittels ultrasensitiver Methoden ist nicht eindeutig geklärt.

Ist die Plasmavirämie für eine Resistenzanalyse zu niedrig, kann diese auch aus peripheren Blutlymphozyten erfolgen. Diese Testung aus proviraler DNA ergibt aber u.U. kein vollständiges Bild der tatsächlich vorhandenen Resistenzen und ist lediglich zum Nachweis, nicht aber zum sicheren Ausschluss von Resistenzmutationen geeignet. Bei einer Resistenztestung aus proviraler DNA werden z.T. nicht alle historisch nachgewiesenen Resistenz-assoziierten Mutationen (RAMs) nachgewiesen. Ferner können genotypische Resistenztests aus proviraler DNA Resistenzmutationen identifizieren, die in historischen genotypischen Tests nicht entdeckt wurden. Sie können auch bei der Vorhersage des Risikos eines konsekutiven virologischen Versagens nach einem Therapiewechsel hilfreich sein. Die klinische Relevanz ist allerdings bislang unklar.

Es sollten immer alle Resistenztests aus der Vergangenheit beachtet werden („kumulativ“). Derzeit wird davon ausgegangen, dass Resistenzmutationen potentiell lebenslang persistieren und Therapien kompromittieren können. Allerdings

Ebenso sollten bekannte virologische Versagen unter ART aus der Vorgeschichte auch ohne Resistenztestung bei der Umstellung auf ein wirksames Regime berücksichtigt werden.

Empfehlung 20: Wie soll bei virologischem Versagen die Therapie umgestellt werden?

- **Bei einem gesicherten virologischen Versagen soll eine Umstellung auf eine Therapie mit mindestens 2-3 aktiven Substanzen erfolgen, darunter mindestens eine mit hoher genetischer Barriere.**
- **Eine Therapieumstellung ohne aktuellen Resistenztest ist zu vermeiden, kann aber bei niedriger Resistenzbarriere der aktuellen Therapie notwendig sein, um die Gefahr weiterer Resistenzentwicklung zu vermindern.**

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

Therapieumstellungen bei virologischem Therapieversagen sollten in Absprache mit in der HIV-Therapie erfahrenen ÄrztInnen erfolgen, da neben einer vollständigen Resistenzlage die gesamte Therapie-Historie, ebenso Unverträglichkeiten sowie Komorbiditäten und Begleittherapien zu berücksichtigen sind. Ziel ist, eine Viruslast unter 50 Kopien/ml zu erreichen. Änderungen einer virologisch erfolgreichen Therapie können auch durch Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Adhärenzprobleme, Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentielle Interaktionen oder beim Wunsch nach Therapievereinfachung notwendig werden. Eine virologisch erfolgreiche, gut tolerierte Therapie muss nicht umgestellt werden, nur weil die verwendeten Substanzen in diesen Leitlinien nicht mehr für die Ersttherapie als „empfohlen" eingestuft sind.

Entscheidungen über Therapien bei virologischem Versagen und Resistenzen erfordern Spezialkenntnisse und sollten mit in HIV-Therapien erfahrenen ÄrztInnen und/oder Virologen optimalerweise in einer interdisziplinären Umstellungsfallkonferenz (z.B. Innere/Infektiologie, Virologie, Pharmakologie) getroffen werden. Dabei sind alle vorangegangenen Resistenztestungen und ART-Regime zu berücksichtigen.

Während eines virologischen Versagens ist mit weiterer Resistenzentwicklung zu rechnen. Da eine GRT in der Regel mehrere Wochen in Anspruch nehmen kann, kann es sinnvoll sein, eine Therapie mit niedriger Resistenzbarriere (NNRTIs, Erst-Generations-INSTIs Raltegravir, Elvitegravir, duale Therapien) durch eine Therapie mit höherer Resistenzbarriere zu ersetzen oder neue bisher nicht verwendete Substanzklassen einzusetzen. Nach Erhalt des Resistenztests kann das Regime ggf. angepasst werden.

Bei Hepatitis B-Koinfektion sollte eine HBV-wirksame Substanz eingesetzt (nicht ausschließlich 3TC oder FTC) und bei Absetzen von TDF oder TAF die Möglichkeit einer HBV-Reaktivierung berücksichtigt werden. Der fehlende Schutz vor einer HBV-Infektion nach Absetzen von Tenofovir (und in geringerem Ausmaß 3TC und FTC) bei nicht-immunen Personen mit HBV-Infektionsrisiko sollte ebenfalls beachtet werden.

Empfehlung 21: Wie kann eine virologisch wirksame HIV-Therapie vereinfacht werden?

Einfache Therapien, sogenannte Single-Tablet-Regime (STR) aus Zwei- oder Dreifach-Kombinationen, sollten bevorzugt werden. Zu berücksichtigen sind Patientenwünsche, Begleiterkrankungen und frühere Resistenztestungen.

[Konsensstärke: Konsens]

Kommentar:

Neben einer Reduktion der Tablettenzahl kann der Wechsel auf ein STR auch aus Kostengründen sinnvoll sein. Zu beachten ist jedoch, dass in fast allen Studien, in denen eine virologisch erfolgreiche Therapie durch ein STR vereinfacht wurde, Patienten mit Hepatitis B, mit vorherigen Resistenzen und vorheriges virologisches Versagen ausgeschlossen wurden. In einigen war nur eine begrenzte Zahl von Vortherapien erlaubt, die Viruslast mindestens 6-12 Monate supprimiert. Klinische Vorteile über die Vereinfachung bzw. Tablettenreduktion hinaus ergaben sich bislang durch keine Studie.

Duale Therapien: In großen Phase-III-Studien wurde Dolutegravir/Rilpivirin und Dolutegravir/3TC gegen die Fortführung einer erfolgreichen Erst- oder Zweitlinien-ART getestet. In diesen wurde die Nicht-Unterlegenheit der dualen Therapien gezeigt. Zu erwägen ist der Einsatz vor allem bei erhöhten kardiovaskulären und renalen Risiken, bei denen der Verzicht auf Abacavir und Tenofovir (TDF und TAF)

ratsam scheint. Für die duale Therapie mit geboosterten PIs (plus 3TC) fehlen ausreichend gepowerte Studien, ist ein Vorteil nicht zu sehen und es fehlen PI-haltige STR für diese Strategie.

Monotherapien sind schwächer wirksam. Bei geboosterten PI besteht wahrscheinlich kein wesentlich erhöhtes Resistenzrisiko, allerdings ist auch kein Vorteil erkennbar. Berichte über HIV-Enzephalopathien wegen der geringen Penetration von PI in bestimmte Kompartimente werden als Nachteil geboosterter PI Monotherapien diskutiert. Bei Dolutegravir wurde dagegen ein erhöhtes Risiko einer Resistenzentwicklung gezeigt, von einer Dolutegravir-Monotherapie ist ausdrücklich abzuraten.

Eine Umstellung der ART bei ausbleibendem Anstieg oder einem Absinken der CD4-Zellzahl trotz guter Virussuppression („diskordantes Ansprechen“) ist nicht sinnvoll. Ein signifikanter Abfall der CD4 T-Lymphozytenzahl trotz virologischem Therapieerfolg kann auch auf Erkrankungen hindeuten (z.B. Leberzirrhose, Tuberkulose, maligne Lymphome).

Empfehlung 22: Wie soll bei Mehrklassen-Resistenz vorgegangen werden?

Therapien mit nur einer einzigen wirksamen Substanz sind zu vermeiden, es sollten möglichst mehrere (teil-)wirksame Substanzen kombiniert und Resensitivierungseffekte genutzt werden.

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

Auch bei Mehrklassen-Resistenz ist eine Viruslast unter 50 Kopien/ml anzustreben. Besteht in Einzelfällen keine Möglichkeit, auf ein vollständig suppressives Regime zu wechseln, so ist die Fortführung einer laufenden, inkomplett virologisch wirksamen, aber immunologisch teilweise wirksamen Therapie eine Option. Allerdings besteht dabei das Risiko der weiteren Akkumulation von Resistenzmutationen und kompensatorischen Mutationen mit dem Verlust von Therapieoptionen. Therapiepausen zur Reversion von Mutationen sind nicht sinnvoll. Daher ist eine Therapieoptimierung immer vorzuziehen. Die Beibehaltung von FTC oder 3TC kann auch bei Vorliegen einer M184V-Mutation sinnvoll sein. Patienten mit multiplen Resistenzen und virologischem Therapieversagen sollten vorzugsweise in klinischen Studien behandelt werden. Die Anbindung an ein größeres Therapiezentrum mit Zugang zu diesen Studien ist wünschenswert.

Empfehlung 23: Soll eine Therapiepause erfolgen?

Eine Therapieunterbrechung soll vermieden werden.

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

Je häufiger eine Therapie unterbrochen wird, desto größer ist das Risiko einer Resistenzentwicklung. Therapiepausen aus strategischen Überlegungen (Einsparung von Toxizität, Reversion von Resistenzen,) haben keinen Nutzen und sind daher nicht empfohlen. Ist eine Therapieunterbrechung nicht vermeidbar, sollten Viruslast und Immunstatus engmaschig kontrolliert werden. PatientInnen sind über die Risiken während Therapiepausen aufzuklären, insbesondere über die erhöhte Infektiosität. Unter Therapiepausen

ist mit einer raschen immunologischen und klinischen Verschlechterung zu rechnen, vor allem bei Patienten mit niedrigem CD4-Nadir. Daneben besteht ein Risiko für ein retrovirales Syndrom. Beim Absetzen einer ART sind die unterschiedlichen Halbwertszeiten der ART-Komponenten mit einer möglicherweise resultierenden funktionellen Monotherapie mit Resistenzentwicklung zu berücksichtigen. So konnten in der SMART-Studie bei 61% der mit Nevirapin und bei 90% der mit Efavirenz behandelten Patienten mehr als 4 Wochen nach einer Therapieunterbrechung noch Plasmakonzentrationen der betreffenden Substanzen nachgewiesen werden. Ferner muss auf die mit EFV und NVP verbundene, auch nach Absetzen bis zu 4 Wochen anhaltende Enzyminduktion bzw. bei PI/r auf den zeitlichen Überhang der Enzymblockade geachtet werden. Die Ergebnisse der SMART-Studie zeigen, dass Therapiepausen Langzeittoxizitäten nicht vermindern. Dies gilt auch für On-Off-Strategien, in denen wiederholt kurze Therapiepausen von 2-3 Tagen vorgenommen werden.

Empfehlung 24: Wann sollte auf Medikamenten-Interaktionen geprüft werden?

Bei Neubeginn oder Änderungen einer notwendigen Begleitmedikation sollten Interaktionen mit der ART geprüft werden.

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

Angesichts der Vielzahl möglicher Interaktionen mit Begleitmedikation, Nahrungsergänzungsmitteln, sog. alternativen Therapien oder Drogen sollten regelmäßig Begleitmedikation und Substanzkonsum erfragt werden. Insbesondere Patienten mit interaktionsträchtiger ART (v.a. geboosterte PIs und geboostertes Elvitegravir) sind über mögliche Wechselwirkungen aufzuklären. Bei Rilpivirin und Atazanavir ist die gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpenhemmern zu vermeiden. Bei INSTIs sind vor allem die Interaktionen mit divalenten Kationen wie Mg2+, Ca2+, Zn2+, Fe2+, die zu einer stark verringerten Wirkung der ART führen kann, zu beachten. Bei unverzichtbarer Begleitmedikation mit hohem Interaktions-Potential ist auch der Wechsel zu einem ungeboosterten ART-Regime zu erwägen.

Durch Interaktionen sind sowohl Spiegel-Senkungen (Wirkverlust) als auch –Steigerungen (vermehrt unerwünschte Nebenwirkungen) der ART möglich. Auch Reduktion oder Verstärkung der Wirksamkeit (und der Nebenwirkungen) der Begleitmedikation sind möglich. Dies gilt insbesondere für Antikonvulsiva, einige NOAKs, Antidepressiva, vasoaktive Substanzen, Antihistaminika, Antiarrhythmika, Antiinfektiva, Antikonzeptiva, Immunsuppressiva, Statine und topische oder injizierte Steroide. Neben den Fachinformationen sind internetbasierte Interaktionsdatenbanken (z.B. www.hiv-druginteractions.org) zu empfehlen.

Empfehlung 25: Wann ist eine Medikamentenspiegelbestimmung („Therapeutisches Drug Monitoring“, TDM) sinnvoll?

- **Zur Überwachung der Medikamenten-Exposition können - anlassbezogen - Medikamentenkonzentrationen gemessen werden.**
- **Bei Fragen zur Wirksamkeit sollte die Messung von „Talspiegeln“ (Blutentnahme unmittelbar vor Einnahme der nächsten Dosis) erfolgen, bei Fragen zur Toxizität eher die Messung von „Spitzenspiegeln“ (Blutentnahme je nach Substanz ca. 2-4 Stunden nach Einnahme einer Dosis).**

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

Für eine gleichbleibend gute Effizienz einer ART ist eine kontinuierlich adäquate Substanzexposition der eingesetzten Medikamente erforderlich. Ein Einblick in die Substanzexposition kann durch ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) gewonnen werden.

Grundsätzlich geeignet für ein TDM sind Pharmaka mit eingeschränkter therapeutischer Breite, bei denen eine Korrelation zwischen Serumkonzentration und Wirkung sowie zwischen Serumkonzentration und Toxizität besteht, die hohe interindividuelle und eher geringere intraindividuelle Konzentrationsunterschiede aufweisen und für deren Konzentrationsmessung eine geeignete Bestimmungsmethode zur Verfügung steht.

Diese Voraussetzungen treffen auf die Substanzklasse der PI und NNRTI umfänglich zu, für die Substanzklasse der INSTI bedingt und die Substanzklasse der NRTI nicht (Prodrugs, hier besteht vor allem keine Korrelation zwischen einer Serumkonzentration und der Wirkung).

Es liegen zahlreiche Untersuchungen und Übersichten zu geeigneten Methoden zur Konzentrationsmessung von antiretroviralen Substanzen, zur Anwendung von TDM in Studien und in der klinischen Praxis, zur Populationskinetik und zu pharmakokinetischen Interaktionen vor.

Die insgesamt umfangreiche Datenlage zeigt, dass TDM einen Beitrag zu verbesserter Effizienz und verminderter Toxizität einer ART leisten kann. Dies ist allerdings weniger bei einem Routine-Einsatz, sondern eher bei einem gezielten Einsatz von TDM zu erwarten.

Klinische Indikationen zur Medikamentenspiegelbestimmung können sein:

Umfangreiche Komedikation / Verdacht auf pharmakokinetische Interaktionen, erheblich unter- oder übergewichtige Patienten, komplexe Therapie-Regime bei Multiresistenz, Therapie bei Schwangeren, Therapie bei Kindern, intestinale Resorptionsstörungen, höhergradige Leberfunktionsstörungen, Wirkverlust der ART (DD Adhärenz-Problematik / Resistenz), Verdacht auf Medikamenten-Toxizität.

Die Interpretation von gemessenen Medikamentenkonzentrationen erfordert immer eine Gesamtbetrachtung des Krankheitsgeschehens, der Komedikation, des Medikamenten-einnahme- und Blutabnahme-Zeitpunktes, der mutmaßlichen Adhärenz und der Resistenzsituation.

Empfehlung 26: Wann sollten welche Laborkontrollen unter laufender antiretroviraler Therapie (ART) erfolgen?

Unter einer virologisch erfolgreichen ART sollen regelmäßig alle 3-6 Monate Blutkontrollen erfolgen.

[Konsensstärke: Konsens]

Kommentar:

Diese beinhalten in der Regel zelluläre Immunogramme zur Kontrolle des Immunstatus (CD4-T-Lymphozytenzahl, „Helferzellen"), Viruslast (HIV-RNA) und Routine-Blut-Parameter (Blutbild, Glucose, renale und hepatische Parameter, Urinstatus etc.). Bei gutem Immunstatus, ausreichender Virussuppression und unauffälliger Klinik bzw. Routine-Labor sind dreimonatige Kontrollen ausreichend, Therapieumstellungen und Unverträglichkeiten erfordern allerdings u. U. kurzfristigere Kontrollen. Während schwerer interkurrierender Infekte und Impfungen können sowohl Immunstatus als auch Viruslast vorübergehend andere Werte ergeben. So sind Abfälle der CD4-Zellen und transiente Virämien möglich, ggf. sind weitere kurzfristige Kontrollen erforderlich. Unter TDF-basierten Regimen sind renale Funktionskontrollen zwingend erforderlich, unter geboosterten PI-basierten Regimen sollten die Lipide kontrolliert werden.

Der Laborleitfaden der dagnä e.V. soll Ärztinnen/Ärzten den Umgang mit Untersuchungsanforderungen, deren Relevanz und der Interpretation der Ergebnisse in der täglichen Praxis erleichtern.

6 Offenlegung von Interessenkonflikten

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

7 Abkürzungen

ART	= antiretrovirale Therapie
GRD	= genotypische Resistenztestung
MSM	= Männer, die Sex mit Männern haben
PEP	= HIV-Postexpositionsprophylaxe
PrEP	= HIV-Präexpositionsprophylaxe
NRTI	= Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inibitor
ABC	= Abacavir
FTC	= FTC
3TC	= Lamivudin
DOR	= Doravirin
NtRTI	= Nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
Tenofovir	= Tenofovir-Disoproxil(-fumarat, -succinat, -maleat, -phosphat) oder -Alafenamid
Tenofovir-Disoproxil	= Tenofovir-Disoproxilfumarat, -succinat, -maleat, –phosphat (im Text mit TDF abgekürzt)

INSTI / INI	= Integrase(Strang-Transfer)-Inhibitor
DTG	= Dolutegravir
RAL	= Raltegravir
EVG	= Elvitegravir
BIC	= Bictegravir
PI	= Protease-Inhibitor
DRV	= Darunavir
ATV	= Atazanavir
LPV	= Lopinavir
FPV	= Fosamprenavir
SQV	= Saquinavir
/r	= geboostert mit niedrig dosiertem RTV (1-2x100 mg/Tag)
/c	= geboostert mit Cobicistat (150 mg/Tag)
NNRTI	= nicht nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inibitor
RPV	= Rilpivirin
EFV	= Efavirenz
NVP	= Nevirapin
ETR	= Etravirin

8 Literaturverzeichnis

Diagnostik der HIV-Infektion

- Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW: HIV-1 drug resistance and resistance testing. Infect Genet Evol. 2016 Dec;46:292-307. doi: 10.1016/j.meegid.2016.08.031. Epub 2016 Aug 29
- Gökengin D, Geretti AM, Begovac J et al: 2014 European Guideline on HIV testing. Int J STD AIDS. 2014 Sep;25(10):695-704. doi: 10.1177/0956462414531244
- Johnson CC, Kennedy C, Fonner V et al: Examining the effects of HIV self-testing compared to standard HIV testing services: a systematic review and meta-analysis. Journal of the International AIDS Society 2017, 20:21594, https://doi.org/10.7448/IAS.20.1.21594
- Oette M, Kaiser R, Däumer M et al: Primary HIV drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 01 Apr 2006, 41(5):573-581 DOI: 10.1097/01.qai.0000214805.52723.c1
- Patel RR, Patel S, Clarke E et al: Guidance and practice on frequency of HIV and sexually transmitted infection testing in men who have sex with men - what is the European situation? -Int J STD AIDS. 2014 Mar;25(3):213-8. doi: 10.1177/0956462413497700
- Rabenau HF, Zeichhardt H et al: Nachweis einer Infektion mit Humanem Immundefizienzvirus (HIV): Serologisches Screening mit nachfolgender Bestätigungsdiagnostik durch Antikörper-basierte Testsysteme und/oder durch HIV-Nukleinsäure-Nachweis. Bundesgesundheitsbl. 58, 877–886 (2015). https://doi.org/10.1007/s00103-015-2174-x
- Spertilli Raffaelli C, Rossetti B, Paglicci L et al: Impact of transmitted HIV-1 drug resistance on the efficacy of first-line antiretroviral therapy with two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors plus an integrase inhibitor or a protease inhibitor. J Antimicrob Chemother. 2018 Sep 1;73(9):2480-2484. doi: 10.1093/jac/dky211.
- Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Kongkaew C et al: Association of HLA-B*5701 genotypes and abacavir-induced hypersensitivity reaction: a systematic review and meta-analysis. J Pharm Pharm Sci. 2015;18(1):68-76. doi: 10.18433/j39s3t.
- Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F et al (EuroCoord-CHAIN study group): 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. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70032-9. Epub 2011 Feb 25.

Behandlungsindikation der HIV-Infektion

- Hileman CO, Funderburg NT. Inflammation, Immune Activation, and Antiretroviral Therapy in HIV. Curr HIV/AIDS Rep 2017 Jun;14(3):93-100.
- Gueler A, Moser A, Calmy A, Gunthard HF, Bernasconi E, Furrer H, et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. AIDS 2017 Jan 28;31(3):427-36.
- Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. HIV Med 2017 Apr;18(4):256-66.
- 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.
- Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med 2015 Aug 27;373(9):795-807.
- Engsig FN, Zangerle R, Katsarou O, Dabis F, Reiss P, Gill J, et al. Long-term mortality in HIV-positive individuals virally suppressed for >3 years with incomplete CD4 recovery. Clin Infect Dis 2014 May;58(9):1312-21.
- Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le CJ, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. N Engl J Med 2015 Aug 27;373(9):808-22.
- 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.

• 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 10(6)/l, AIDS, and death from AIDS? BMJ 1994 Dec 10;309(6968):1535-7.
• 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.
• Fidler S, Porter K, Ewings F, Frater J, Ramjee G, Cooper D, et al. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. N Engl J Med 2013 Jan 17;368(3):207-17.
• Ananworanich J, Schuetz A, Vandergeeten C, Sereti I, de SM, Rerknimitr R, et al. Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection. PLoS ONE 2012;7(3):e33948.
• Ananworanich J, Chomont N, Fletcher JL, Pinyakorn S, Schuetz A, Sereti I, et al. Markers of HIV reservoir size and immune activation after treatment in acute HIV infection with and without raltegravir and maraviroc intensification. J Virus Erad 2015;1(2):116-22
• EACS - Europäische Therapieleitlinien, Stand Nov. 2019. https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0_final_german.pdf, Zugriff am 24.6.2020
• Yombi JC, Mertes H. Treatment as Prevention for HIV Infection: Current Data, Challenges, and Global Perspectives. AIDS Rev. 2018;20(3):131-140.
• Sabin CA, Lundgren JD. The natural history of HIV infection. Curr Opin HIV AIDS. 2013;8(4):311-7
• Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. [Chapter "B" and "C"] http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Zugriff am 05.07.2020
• Paredes R, Lalama CM, Ribaudo HJ, et al. Pre-existing minority drug-resistant HIV-1 variants, adherence, and risk of antiretroviral treatment failure. J Infect Dis. 2010;201(5):662-671.
• CDC - Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years. CDC, 5. Dezember 2008, https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5710a1.htm, Zugriff am 9. Juli 2020
• Henn A, Flateau C, Gallien S. Primary HIV Infection: Clinical Presentation, Testing, and Treatment. Curr Infect Dis Rep. 2017;19(10):37.
• Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen, Stand März 2017, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-002l_S2k_HIV-Therapie_Schwangerschaft_Neugeborenen_2017-07.pdf , Zugriff am 9.7.2020
• Srichatrapimuk S, Sungkanuparph S. Integrated therapy for HIV and cryptococcosis. AIDS Res Ther. 2016;13(1):42.
• Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016;63(7):e147-e195.
• Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten http://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20OI%202014-2.pdf, Zugriff am 09.07.2020]
• Promer K, Karris MY. Current Treatment Options for HIV Elite Controllers: a Review. Curr Treat Options Infect Dis. 2018;10(2):302-309.

Initialtherapie der HIV-Infektion

- Sax PE, Pozniak A, Montes ML et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2017 Nov 4;390(10107):2073-2082
- Stellbrink HJ, Arribas JR, Stephens JL et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection:

week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 2019; 6:e364-72

- Sax PE, Wohl D, Yin MT et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet 2015; 385:2606-15
- Wohl D, Oka S, Clumeck N et al. Brief Report: A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 72:58-64
- Arribas JR, Thompson M, Sax PE et al. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017; 75:211-18
- Eron JJ, Orkin C, Gallant J et al. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients. AIDS 2018 ;32 :1431-42
- Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. Lancet. 2013 Mar 2;381(9868):735-43
- Gallant J, Lazzarin A, Mills A et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. Lancet. 2017 Nov 4;390(10107):2063-2072
- Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 2019; 6:e355-63
- Cahn P, Madero JS, Arribas JR et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet. 2019; 393:143-55 IAS 2019, Abs. WEAB0404LB
- Van Wyk J, Ajana F, Bisshop F et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based Three- or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Randomized, Non-inferiority TANGO Study. Clin Infect Dis. 2020 Jan 6;ciz1243
- Orkin C, Arasteh K, Hernandez-Mora MG et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2020 Mar 19;382(12):1124-1135.
- Eron J, Hung CC, Baril JG et al. Brief Report: Virologic Response by Baseline Viral Load With Dolutegravir Plus Lamivudine vs Dolutegravir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine: Pooled Analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020 May 1;84(1):60-65.
- Underwood M, Urbaitye R, Choy M et al. HIV Replication at <40 c/mL for DTG + 3TC vs DTG + TDF/FTC in the GEMINI-1 & -2 Studies. CROI 2019, Abs. 490
- Eron JJ, Rockstroh JK, Reynes J 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
- Cahn P, Kaplan R, Sax PE et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV, 2017; 4:e486-94
- Cahn P, Sax PE, Squires K et al. Raltegravir 1200 mg Once Daily vs 400 mg Twice Daily, With Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate, for Previously Untreated HIV-1 Infection: Week 96 Results From ONCEMRK, a Randomized, Double-Blind, Noninferiority Trial. JAIDS 2018;78:589-98

- Sax P, Erlandson KM, Lake JE et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. Clin Infect Dis. 2019 Oct 14;ciz999
- Glidden DV, Mulligan K, McMahan V et al. Metabolic Effects of Preexposure Prophylaxis With Coformulated Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine. Clin Infect Dis. 2018 Aug 1; 67(3): 411–419
- Orkin C, Squires KE, Molina JM et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. Clin Infect Dis. 2019 ;68:535-44
- Molina JM, Squires K, Sax PE et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 2018;5:e211-20
- Cohen C, Wohl D, Arribas JR et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. AIDS 2014;28:989-97
- Porter DP, Kulkarni R, Fralich T et al. 96-week resistance analyses of the STaR study: rilpivirine/emtricitabine/tenofovir DF versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in antiretroviral-naive, HIV-1-infected subjects. HIV Clin Trials 2015;16:30-8
- Van Lunzen J, Antinori A, Cohen CJ et al. Rilpivirine vs. efavirenz-based single-tablet regimens in treatment-naive adults: week 96 efficacy and safety from a randomized phase 3b study. AIDS 2016;30:251-9
- Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B 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
- Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I et al. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials. AIDS. 2013 Mar 27;27(6):939-50
- Rimsky L, van Eygen V, Hoogstoel A et al. Rimsky L. J Antivir Ther. 2013;18(8):967-77. J Antivir Ther. 2013;18(8):967-77
- Heuft MM, Houba SM, van den Berk GEL et al. Protective effect of hepatitis B virus-active antiretroviral therapy against primary hepatitis B virus infection. AIDS. 2014 Apr 24;28(7):999-1005
- Hill A, Hughes SL, Gotham D et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? J Virus Erad. 2018 Apr; 4(2): 72–79
- Bernardino JI, Mocroft A, Mallon PW et al. Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir-ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial. Lancet HIV. 2015 Nov;2(11):e464-73
- Raffi F, Babiker AG, Richert L et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. Lancet 2014; 384:1942-51
- Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. N Engl J Med. 2018 Sep 6; 379(10): 979–981
- Zash R, Holmes L, Diseko M et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. N Engl J Med. 2019 Aug 29; 381(9): 827–840
- Oliveira M, Ibanescu RI, Anstett K et al. Selective resistance profiles emerging in patient-derived clinical isolates with cabotegravir, bictegravir, dolutegravir, and elvitegravir. Retrovirology. 2018; 15: 56
- Martin MA, Nolan D, Gaudieri S et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Mar 23; 101(12): 4180–4185

Therapiemanagement der HIV-Infektion

- Mortier V, Vancoillie L, Dauwe K, et al. Meticulous plasma isolation is essential to avoid false low-level viraemia in Roche Cobas HIV-1 viral load assays. Antivir Ther 2017 Oct 24.

- Portman MD, Lacey CJ. Apparent low-level HIV RNA viraemia related to sample processing time. HIV Med 2012, 13:578-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- Boillat-Blanco N, Darling KE, Schoni-Affolter F, et al. Virological outcome and management of persistent low-level viraemia in HIV-1-infected patients: 11 years of the Swiss HIV Cohort Study. Antivir Ther 2015 ;20:165-75.
- Elvstam O, Medstrand P, Yilmaz A, et al. Virological failure and all-cause mortality in HIV-positive adults with low-level viremia during antiretroviral treatment. PLoS One 2017, 12:e0180761.
- Rodriguez C, Nere ML, Demontant V, et al. Ultra-deep sequencing improves the detection of drug resistance in cellular DNA from HIV-infected patients on ART with suppressed viraemia. J Antimicrob Chemother 2018, 73:3122-3128.
- Zaccarelli M, Santoro MM, Armenia D, et al. Genotypic resistance test in proviral DNA can identify resistance mutations never detected in historical genotypic test in patients with low level or undetectable HIV-RNA. J Clin Virol 2016, 82:94-100
- Armenia D, Zaccarelli M, Borghi V, et al. Resistance detected in PBMCs predicts virological rebound in HIV-1 suppressed patients switching treatment. J Clin Virol 2018; 104:61-64.
- Wirden M, Soulie C, Valantin MA, 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, 66:709-12.
- Delaugerre C, Braun J, Charreau I, et al; ANRS 138-EASIER study group. Comparison of resistance mutation patterns in historical plasma HIV RNA genotypes with those in current proviral HIV DNA genotypes among extensively treated patients with suppressed replication. HIV Med 2012, 13:517-25.
- Trottier B, Lake JE, Logue K, et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. Antivir Ther 2017, 22:295-305.
- Daar ES, DeJesus E, Ruane P, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1. Lancet HIV 2018;5:e347-e356
- Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis 2016, 16:43-52.
- Molina JM, Ward D, Brar I, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1. Lancet HIV 2018;5:e357-e365.
- Johnson M, Kumar P, Molina JM, et al. Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. J Acquir Immune Defic Syndr 2019, 81:463-472.
- Palella FJ Jr1, Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. AIDS 2014, 28:335-44.
- Eron JJ, Orkin C, Cunningham D, et al. Week 96 efficacy and safety results of the phase 3, randomized EMERALD trial to evaluate switching from boosted-protease inhibitors plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate regimens to the once daily, single-tablet regimen of

darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) in treatment-experienced, virologically-suppressed adults living with HIV-1. Antiviral Res. 2019 Oct;170:104543.

- Aboud M, Orkin C, Podzamczer D, et al. Efficacy and safety of dolutegravir-rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies. Lancet HIV. 2019 Jul 12.
- Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. Lancet 2018 Jan 5
- van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based Three- or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Randomized, Non-inferiority TANGO Study. Clin Infect Dis. 2020 Jan 6.
- Arribas JR, Girard PM, Paton N, Winston A, Marcelin AG, Elbirt D, Hill A, Hadacek MB. Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs. triple therapy: meta-analysis of data from 2303 patients in 13 randomized trials. HIV Med 2016, 17:358-67.
- Paton NI, Stöhr W, Arenas-Pinto A, et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. Lancet HIV 2015, 2:e417-26.
- Wijting I, Rokx C, Boucher C, et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV (DOMONO): a phase 2, randomised non-inferiority trial. Lancet HIV 2017, 4:e547-e554.
- Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant HIV. N Engl J Med 2003, 349:837-46
- Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. Clin Infect Dis 2005, 41:236-42.
- Fagard C, Bandelier CY, Ananworanich J, et ak. Biphasic decline of CD4 cell count during scheduled treatment interruptions. AIDS 2005, 19:439-41.
- Tebas P, Henry K, Mondy K, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4+ T cell decline in HIV-infected patients: implications for intermittent therapeutic strategies. J Infect Dis 2002, 186:851-4.
- Lawrence J, Hullsiek KH, Thackeray LM, et al. Disadvantages of structured treatment interruption persist in patients with multidrug-resistant HIV-1: final results of the CPCRA 064 study. J AIDS 2006; 43: 169-78.
- 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.
- 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.
- Landman R, de Truchis P, Assoumou L, et al. ANRS 170 QUATUOR 4/7 days maintenance strategy in antiretroviral treated adults with HIV-1 infection: an open randomised parallel non-inferiority phase III trial. Abstract WEAB0406LB, IAS 2019, Mexico.
- Albrecht M, Mukherjee AL, Tierney C, et al. A randomized clinical trial evaluating therapeutic drug monitoring (TDM) for protease inhibitor-based regimens in antiretroviral-experienced HIV-infected individuals: week 48 results of the A5146 study. HIV Clin Trials 2011; 12:201-14.
- Best BM, Goicoechea M, Witt MD, et al. A randomized controlled trial of therapeutic drug monitoring in treatment-naive and -experienced HIV-1-infected patients. J AIDS 2007; 46:433-42.
- Maitre T, Muret P, Blot M, et al. Benefits and Limits of Antiretroviral Drug Monitoring in Routine Practice. Curr HIV Res 2019; 17:190-197.
- Barcelo C, Aouri M, Courlet P et al. Population pharmacokinetics of dolutegravir: influence of drug-drug interactions in a real life setting. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 2690-2697.
- Schoenenberger JA, Aragones AM, Cano SM et al. The advantages of therapeutic drug monitoring in patients receiving antiretroviral treatment and experiencing medication-relatzed problems. Ther Drug Monit 2013; 35: 71-77

- Pretorius E, Klinker H., Rosenkranz B. The role of therapeuitic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. Ther Drug Monit 2011; 33: 265-274.
- Kredo T, Van der Walt JS, Siegfried N et al. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. Cochrane Database Syst Rev 2009; 8: CD007268.
- Punyawudho B, Singkham N, Thammajaruk N et al. Therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs in HIV-infected patients. Expert Rev Clin Pharmacol 2016; 9: 1583-1595
- Phillips TK, Wilson IB, Brittain K et al. Decreases in Self-Reported ART Adherence Predict HIV Viremia Among Pregnant and Postpartum South African Women. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019 Mar 1; 80(3): 247–254.
- Podsadecki TJ, Decreased adherence to antiretroviral therapy observed prior to transient human immunodeficiency virus type 1 viremia. J Infect Dis. 2007;196:1773–8

Mitglieder der Arbeitsgruppe ART Leitlinien (alphabetische Reihenfolge):

Fachgesellschaft / Organisation	**Name (Ort)**
Koordination / Moderation Deutsche AIDS Gesellschaft (DAIG)	PD Dr. Christoph Boesecke (Bonn) Prof. Dr. Georg Behrens (Hannover) PD Dr. Markus Bickel (Frankfurt) Prof. Dr. Johannes Bogner (München) Dipl. Biol. Patrick Braun (Aachen) Dr. Thomas Buhk (Hamburg) Dr. Stefan Christensen (Münster) PD Dr. Stefan Esser (Essen) Dr. Peter Gute (Frankfurt) Dr. Annette Haberl (Frankfurt) PD Dr. Martin Hartmann (Heidelberg) Dr. Hans Heiken (Hannover) Prof. Dr. Christian Hoffmann (Hamburg) Dr. Björn-Ole Jensen (Düsseldorf) Dr. Celia Jonsson-Oldenbüttel (München) Dr. Pavel Khaykin (Frankfurt) Prof. Dr. Hartwig Klinker (Würzburg) Dr. Heribert Knechten (Aachen) Dr. Nadine Lübke (Düsseldorf) Dr. Christoph Mayr (Berlin) Dr. André Morawetz, Hannover Dr. Franz Mosthaf (Karlsruhe) Dr. Martin Obermeier (Berlin) Prof. Dr. Mark Oette (Köln) Prof. Dr. Andreas Plettenberg (Hamburg) Dr. Nils Postel (München) PD Dr. Anja Potthoff (Bochum) Dr. Sven Schellberg (Berlin) Dr. Benjamin Schleenvoigt (Jena) Dr. Dirk Schürmann (Berlin) PD Dr. Ulrich Seybold (München) PD Dr. Christoph Spinner (München) Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink (Hamburg) Prof. Dr. Christoph Stephan (Frankfurt) Dr. Hartmut Stocker (Berlin) Prof. Dr. Matthias Stoll (Hannover) Prof. Hendrik Streeck (Bonn) Dr. Jens Verheyen (Kaiserslautern) Dr. Amrei von Braun (Leipzig)

	Dr. Nils von Hentig (Frankfurt)
	Dr. Eva Wolf (München)
	PD Dr. Christoph Wyen (Köln)
Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG)	Dr. Bernhard Haas (Graz)
	PD Dr. Alexander Zoufaly (Wien)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	PD Dr. Clara Lehmann (Köln)
Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG)	Prof. Dr. Norbert Brockmeyer (Bochum)
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)	Prof. Dr. Thomas Harrer (Erlangen)
Gesellschaft für Virologie (GfV)	Dr. Rolf Kaiser (Köln)
Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG)	Dr. Rolf Kaiser (Köln)
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ)	Dr. Axel Baumgarten (Berlin)
	Dr. Knud Schewe (Hamburg)
Deutschen AIDS-Hilfe (DAH)	Armin Schafberger (Berlin)
Projekt Information	Siegfried Schwarze (Berlin)
Robert-Koch-Institut (RKI)	Barbara Gunsenheimer-Bartmeyer (Berlin)
	Dr. Uwe Koppe (Berlin)
	Dr. Ulrich Marcus (Berlin)
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizintechnik (BfArM)	Regine Lehnert (Bonn)
Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Retroviren	Prof. Dr. Josef Eberle (München)
Instand e.V.	Dr. Dieter Kuschak (Düsseldorf)

Verabschiedung durch die Leitlinien-Arbeitsgruppe im Delphi-Verfahren am 31.08.2020

Annahme der aktuellen Version durch Mitgliederbeschluss der Deutschen AIDS Gesellschaft e.V. (DAIG) am 11.09.2020

Leitlinienkoordination und Ansprechpartner für die DAIG:

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

Ansprechpartner für die Österreichische AIDS-Gesellschaft:

Dr. Bernhard Haas
IKM – Infektionsmedizin
Steiermärkische Krankenanstalten GesmbH
8010 Graz, Stiftingtalstrasse 16
Österreich

Versionsnummer:	**8.0**
Erstveröffentlichung:	**06/1999**
Überarbeitung von:	**09/2020**
Nächste Überprüfung geplant:	**11/2023**

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

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online