



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 ambulant tätiger Ärztinnen und
Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e. V. (DAGNÄ)
Instand e.V.

Deutsche AIDS-Hilfe (DAH)

Version 10



Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion Version 10 vom 15.09.2025

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 von Interessenkonflikten
7. Abkürzungen
8. Literaturverzeichnis



DAIG
Deutsche
AIDS-Gesellschaft e.V.





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 Expertinnen und 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 antiretroviraler Medikamente (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 Patientinnen und 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 in einem online-Abstimmungsprozess.

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 mit Wunsch nach einem HIV-Test
- 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-Drogengebrauchende und Personen aus Ländern/Regionen mit hoher Prävalenz) sowie ihren Sexualpartnerinnen und -partnern.
- Personen mit Erkrankungen, die auf eine Immundefizienz hinweisen (z.B. Herpes Zoster, PJP)
- Personen mit Erkrankungen, deren Auftreten durch eine Immundefizienz begünstigt wird (z.B. Tuberkulose, Non-Hodgkin-Lymphome)

Vor dem Test sollten bereits die guten Behandlungsmöglichkeiten betont werden, um Ängste zu reduzieren.

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

Der Wunsch einer Person nach einem HIV-Test kann auf Risiken hinweisen und stellt daher eine ausreichende Indikation dar. Entsprechend ist der HIV-Test auch abrechnungsfähig.

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. Dadurch kann die Lebenserwartung deutlich verbessert werden. 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 sollten bei Personen mit wiederkehrenden Infektionsrisiken z.B. kondomloser Sex unter Männern, die Sex mit Männern haben oder intravenöser Drogengebrauch mit Tausch des Spritzbestecks unabhängig von einzelnen Risiken regelmäßige HIV-Tests angeboten werden (ein- bis viermal jährlich), sowie eine Beratung zur HIV-Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP) und Safer Sex aktiv angeboten werden.

Für Menschen, die Sexarbeit nachgehen, sollten regelmäßig nach festem Schema (ein- bis viermal jährlich) Tests angeboten werden.

Personen mit Erkrankungen, die bereits auf eine Immundefizienz hinweisen (Indikatorerkrankungen), soll ein HIV-Test angeboten werden. Neben Indikator-/HIV-assoziierten Erkrankungen wie z.B. Soorostomatitis, Herpes zoster, Mononukleose-ähnliche Erkrankung oder Kaposi-Sarkome sind auch sexuell übertragbare Erkrankungen wie z.B. Syphilis und Gonorrhoe und weitere Symptome und Erkrankungen zu berücksichtigen. Auch eine chronische Immunaktivierung charakterisiert durch z.B. polyklonale B-Zell-aktivierung, vermehrter T-Zellumsatz und erhöhte Spiegel proinflammatorischer Zytokine, ist ein Kennzeichen einer progressiven HIV-Erkrankung. Eine Checkliste von Symptomen bzw. Erkrankungen zur



Unterstützung einer frühzeitigen HIV-Erstdiagnose ist unter dem folgenden Link zu finden (<https://www.mm.wiwi.uni-due.de/downloads/findhiv/>).

Bei Personen, 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 festem Schema erfolgen (s. DAIG-Leitlinien zur PrEP und PEP).

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 bei Erstvorstellung und ggf. bei weiter vorliegendem Risiko zusätzlich auch im letzten Trimenon ein HIV-Test angeboten werden (s. DAIG-Leitlinie Schwangerschaft und Mutterschaftsrichtlinie). HIV-exponierte Neugeborene/Säuglinge werden nach festem Schema mittels NAAT und nach Verlust der passiv übertragenen mütterlichen HIV-Antikörper 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 Österreich hat man das Recht, der Übermittlung der Daten, die im Rahmen einer aktuellen Behandlung entstehen, zu widersprechen (situatives Opt-out). Bei einem situativen Opt-out werden für diese Behandlung oder für eine ambulante Behandlung bzw. Behandlungsserie in diesem Krankenhaus keine Daten in ELGA (Elektronische Gesundheitsakte) registriert.

In der Beratung können Informationen über die gute Behandlungsmöglichkeit und die Nicht-Infektiosität gegenüber Sexualpartnern und -partnerinnen 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 sollen HIV-Antigen-Antikörper-Kombinationstests und HIV-Nukleinsäuretests (NAAT: nucleic acid amplification test; z.B. PCR) 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 (in den ersten Wochen der HIV-Infektion sind häufig 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 (Schnelltests/Selbsttests) sicher erfasst. Antikörpertests



detektieren sowohl häufige Subtypen von HIV-1, als auch seltene HIV-1-Subtypen und HIV-2-Infektionen (jeweils <0,5% aller HIV-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 Lymphkottenschwellung, Nachtschweiß). Symptome können äußerst heterogen sein und treten meist 2-3 Wochen nach Infektion auf (s. Checkliste: <https://www.mm.wiwi.uni-due.de/downloads/findhiv/>).

Bei Verdacht auf eine akute HIV-Infektion (Antikörper sind noch nicht nachweisbar) sollte vorrangig ein NAAT (z.B. PCR: Polymerase chain reaction) eingesetzt werden, bei Verdacht auf eine primäre HIV-Infektion in der Phase des beginnenden Antikörper-Nachweises ein HIV-NAAT oder alternativ ein HIV-Antigen-Antikörper-Kombinationstest (Ag/Ak-Tests). Im Falle einer Infektion auf sexuellem Wege wird ein Nukleinsäuretest bereits 11 Tage nach Infektion bei 50% der Menschen, die HIV erworben haben, 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.

Lässt sich eine HIV-Infektion ausschließen, sollte bei weiterbestehendem Risiko eine Beratung hinsichtlich einer HIV-PrEP (s. DAIG-Leitlinie PrEP) erfolgen.

Unter einer laufenden HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) sind abweichende klinische Symptome und Laborbefunde möglich (s. DAIG-Leitlinie PrEP).

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

- **Reaktive Suchtests (HIV-Ag-Ak-Kombinationstests) sollen schnellstmöglich durch einen Nukleinsäurenachweis (NAAT) bestätigt werden.**

Alternativ kann ein serologischer Bestätigungstest (z.B. Immunoblot oder Line-Immunoassay/LIA) durchgeführt 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.**

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

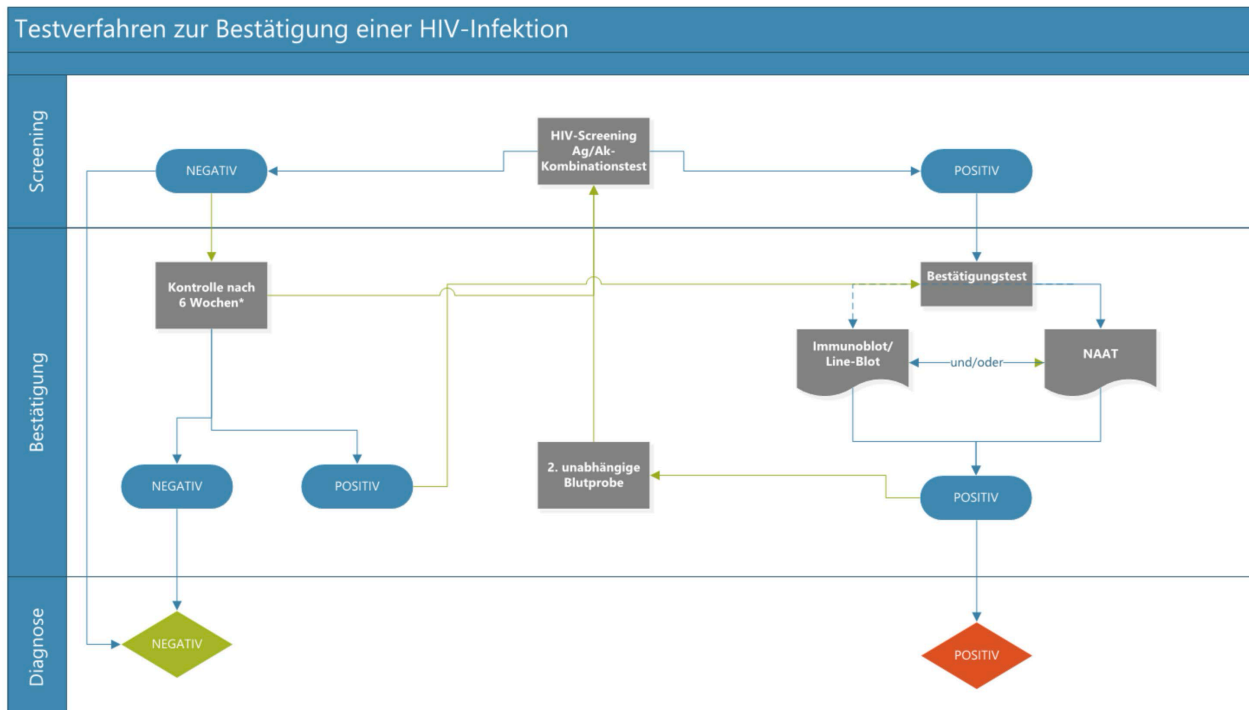
Schnelltests/Selbsttests sowie der Antikörper-Anteil des HIV-Kombinationstests detektieren alle bisher bekannten Subtypen und Varianten von HIV-1 und HIV-2. Der Antigen-Anteil von HIV-Ag/Ak-Kombinationstests detektiert das innere Kernprotein p24 von HIV-1, nicht bzw. nicht sicher das p26-Antigen von HIV-2. HIV-1-Nukleinsäurenachweise detektieren alle Varianten von HIV-1. Die Detektion von HIV-2 erfordert den Einsatz einer HIV-2-NAAT, welche nur in Speziallaboren durchgeführt werden. Bei v.a. eine HIV-2 Infektion soll immer auch ein serologischer Bestätigungstest (z.B. Immunoblot) durchgeführt werden. Bei humoraler Immundefizienz mit Antikörpermangel soll bei negativem serologischen Bestätigungstest ein NAAT-Test (wie z.B. PCR) durchgeführt werden.



In Österreich ist nach derzeitiger Rechtslage immer ein serologischer Bestätigungstest notwendig. 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 (wie z.B. PCR) zur Bestätigung verwendet werden.

Der Nachweis von HIV-Antikörpern bei nicht nachweisbarer Plasmavirämie kann bei Elite-Kontrollern oder Menschen mit HIV unter antiretroviraler Therapie vorkommen. In diesem Fall kann zum Virusnachweis eine HIV-PCR aus 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 Müttern mit HIV 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 (Antikörpertest) zugelassen, seit 2020 ist die Durchführung von HIV-Schnelltests in Beratungsstellen auch ohne ärztliche Aufsicht freigegeben. 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 diagnostizierten Menschen mit HIV führen.



* abschließende Kontrolle 6 Wochen nach Risikokontakt; bei Verwendung eines Schnelltests erhöht sich das Kontrollintervall auf 12 Wochen
Bei Verdacht auf eine akute Infektion und einem negativen Screening-Ergebnis sollte eine NAAT erfolgen.



Empfehlung 4: Welche Meldepflichten bestehen?

- Die bestätigte HIV-Infektion ist nach §7 Abs 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) in Deutschland nichtnamentlich direkt an das Robert Koch-Institut zu melden. 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 in Deutschland 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 HIV-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 getesteten Personen. 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: – jede/jeder freiberuflich tätige Ärztin/Arzt – in Krankenanstalten die/der ärztliche Leiterin/Leiter – die/der Totenbeschauerin/Totenbeschauer oder die/der Prosektorin/Prosektor.



Empfehlung 5: Welche Untersuchungen werden bei bestätigter HIV-Infektion bei Erstvorstellung 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 (Protease, Reverse Transkriptase und Integrase; beinhaltet die Bestimmung des HIV-Subtyps). Bei Vorliegen ausgeprägter Resistenz gegen antiretrovirale Medikamente auch Tropismus-Test zum Ausschluss CXCR4-troper Viren (wenn der Einsatz eines CCR5-Inhibitors erwogen wird)
- Serologische Untersuchungen auf Hepatitis A, B, C und Hepatitis D bei HBV-Infektion
- Screening auf sexuell übertragbare Erkrankungen: Syphilis-Serologie, Gonorrhoe und Chlamydieninfektionen mittels NAAT aus Schleimhautabstrichen (anal und/ oder urethral) und/oder Urin in Abhängigkeit der Sexualanamnese.
- Tuberkulose (Tbc): Anamnese, bei erhöhtem Risiko einer Tbc (z.B. Herkunftsland mit hoher Tbc-Prävalenz) IGRA-Test (Interferon-gamma-Release-Assay) zum Nachweis der stimulierten Interferon-gamma-Ausschüttung von M. tuberculosis-spezifischen T-Lymphozyten
- Beratung zur sexuellen und reproduktiven Gesundheit
- Abklärung von Komorbiditäten
- Laborparameter zur Abklärung von HIV-assoziierten Erkrankungen, Komorbiditäten und metabolischen Veränderungen
- weitere Untersuchungen nach klinischem Bedarf

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

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 der primären Resistenzanalyse sollten neben der HIV Protease und der Reversen Transkriptase auch die Integrase Genregion untersucht werden, damit auch der Einsatz von Integrase-Inhibitoren mit erforderlichem Ausschluss einer Primärresistenz in der Erstlinientherapie ermöglicht wird (vgl.



Fachinformationen Dovato und Biktarvy). Sollte bereits ein Therapiestart vor dem Vorliegen der Resistenztanalyse erforderlich sein, muss die Therapie ggf. angepasst werden.

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. Zudem sollte bei Personen mit schlechtem Immunstatus und Herkunft aus Endemiegebieten (z.B. Südostasien, Teile von Lateinamerika, and Afrika) ein Screening auf außereuropäische Systemmykosen, am häufigsten hier die Histoplasmose, erfolgen.

Hinsichtlich des Vorgehens beim IGRA-Test (Interferon-gamma-Release-Assay) wird auf die S2k Leitlinie „Tuberkulose im Erwachsenenalter“, AWMF Registernummer 020-019, verwiesen (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-019>).

Sexuelle und reproduktive Gesundheit sollte thematisiert werden. Dazu zählen u.a. der HIV-Status von Partnerinnen und Partnern, Schutz der Partnerinnen und Partner (Safer Sex, Schutz durch Therapie sowie PrEP und PEP-Beratung), Frage der Offenlegung des HIV-Status, sexuelle Funktionsstörungen und der HPV-/Mpx-Infektionsstatus. Bei Frauen sollten Schwangerschaft und Kinderwunsch/Verhütung abgeklärt werden, da einige Medikamente bei Schwangerschaft kontraindiziert bzw. (noch) nicht zugelassen sind (s. DAIG Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen).

Die Bedeutung der Plasmavirämie sollte mit Patientinnen und Patienten auch unter dem Aspekt der Bedeutung für die Infektiosität thematisiert werden.

Eine sehr hohe HIV-Plasmavirämie bei Diagnosestellung ist häufig im Rahmen einer Serokonversionskrankheit und in späten Stadien der HIV-Infektion zu beobachten. Es besteht nicht nur eine höhere Transmissionsgefahr bei kondomlosen Anal/Vaginalverkehr, sondern auch ein hohes Progressionsrisiko. Bei einer Viruslast von <1000 Kopien/ml ist das Risiko einer sexuellen Übertragung von HIV nahezu null (s. Therapiemanagement).

Weiterhin sollten alters- und geschlechtsbezogene Früherkennungsuntersuchungen wie gynäkologische Untersuchungen, oder z.B. eine Koloskopie gemäß den Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften aktiv thematisiert werden, da Menschen, die mit HIV leben, häufiger aus Bevölkerungsgruppen mit geringerer Inanspruchnahme dieser Leistungen kommen.



Empfehlung 6: Welche Untersuchungen werden bei den Folgearztbesuchen empfohlen?

- 2-4 Wochen nach Einleitung einer ART sollte eine erste klinische und laborchemische Kontrolle erfolgen. In der Folge wird routinemäßig ein Arztbesuch alle 3-6 Monate empfohlen.
- Medizinische Anamnese und symptomorientierte körperliche Untersuchung
- Immunologie: Zellulärer Immunstatus inkl. absoluter und prozentualer CD4+ T-Zellzahl, CD4+/CD8+-T-Zell-Ratio
- Virologie: Höhe der HI-Viruslast (NAAT quantitativ), erneute genotypische Resistenztestung bei unklarer Virämie, insbesondere bei Verdacht auf Inadhärenz bzgl. der ART-Einnahme
- Impfungen gemäß den Empfehlungen der STIKO und der Fachgesellschaften durchführen, bevorzugt sobald die CD4+ T-Zellzahl >200/μl.
- Screening auf sexuell übertragbare Erkrankungen: Syphilis-Serologie, Gonorrhoe und Chlamydieninfektionen mittels NAAT aus Schleimhautabstrichen (anal und/ oder urethral) und/oder Urin in Abhängigkeit der Sexualanamnese.
- Virushepatitis-Serologie: regelmäßiges individuell angepasstes Screening auf Hepatitis B, C und Hepatitis D bei HBV-Infektion bei fortgeführtem Risikoverhalten.
- Erinnerung an Früherkennungsuntersuchungen und Behandlung von Komorbiditäten
- Laborparameter zum Monitoring von Komorbiditäten, metabolischen Veränderungen und möglichen Nebenwirkungen der ART
- weitere Untersuchungen nach klinischem Bedarf

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

Zwei bis vier Wochen nach Erstvorstellung wird eine erste Kontrolluntersuchung empfohlen. Im Weiteren wird eine Arztvorstellung alle 3-6 Monate empfohlen. Dabei kann die Erhebung der Anamnese und die körperliche Untersuchung Symptom-bezogen angepasst werden.

Laborchemisch sollte insbesondere die HIV-Viruslast und die CD4+ Zellzahl beobachtet werden. Bei erfolgreicher ART sollte ein Abfall der initialen HI-Virämie und ein Anstieg der CD4+ -Zellzahl beobachtet werden. Bei unklarer Persistenz der Virämie und/ oder einem erneuten Anstieg der Viruslast nach initialem Abfall sollte die Compliance des Patienten überprüft werden und ein erneuter genotypischer Resistenztest erfolgen. Ab einer CD4+ T-Zellzahl >200/μl sollten die empfohlenen Impfungen ergänzt/ aufgefrischt werden (https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html).

Bei Patienten mit unzureichendem immunologischem Ansprechen unter antiretroviraler Therapie sind die Impfempfehlungen analog auch unterhalb von 200 CD4-Zellen/μl anzuraten. Das Screening auf STDs und Virushepatitiden sollte in Abhängigkeit vom sexuellen Verhalten und ggf. Substanzkonsummuster durchgeführt werden. Etwaige toxische und/ oder metabolische Folgen der Infektion und/ oder der ART sollten quartalsweise überprüft werden. Auf Früherkennungsuntersuchungen sollte regelmäßig hingewiesen werden.



3 Behandlungsindikation der HIV-Infektion

Empfehlung 7: Welche Ziele hat eine antiretrovirale Therapie?

Eine antiretrovirale Therapie (ART) soll als angestrebtes Therapieziel die vollständige HIV-Suppression (HIV-Viruslast < 50 Kopien/ml) erreichen, um in der Folge:

- infektionsbedingte Symptome, Immundefizienz und Krankheitsprogression, zu verhindern
- 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 von Menschen mit HIV hat sich durch die ART erheblich verbessert.

Ein zusätzliches Ziel ist der Aspekt der Senkung der horizontalen und vertikalen Übertragungswahrscheinlichkeit des HI-Virus.

Empfehlung 8: Wer soll behandelt werden?

Alle Menschen mit HIV sollen unabhängig von Immunstatus und Plasmaviruslast dauerhaft antiretroviral behandelt werden.

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

Eine unbehandelte HIV-Infektion bewirkt 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

Eine mögliche Ausnahme für den sofortigen Beginn einer ART sind asymptomatische Elite Controller mit einer HIV-Viruslast von < 50 Kopien/ml und normwertigen CD4-Zellen. Wenn Hinweise auf eine anhaltende Virusvermehrung vorliegen, wie Abfall der CD4-Zellen (auch innerhalb des Normbereichs) oder eine starke Immunaktivierung, soll auch bei Elite Controllern eine ART begonnen werden, um das Risiko für HIV-induzierte Komplikationen wie eine beschleunigte Arteriosklerose zu reduzieren.



Empfehlung 9: Welche Voraussetzungen sind bei der Einleitung einer ART zu beachten?

Vor Einleitung einer antiretroviralen Therapie sollen folgende Voraussetzungen 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 HIV-positive 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 berücksichtigt bzw. sichergestellt werden. Insbesondere betrifft dies:
 - soziale Verhältnisse
 - Kostenübernahme der Behandlung
 - Unterstützungsangebote, falls diese notwendig erscheinen

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

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 Patientinnen und Patienten 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 Therapieerfolg bedarf es daher einer unterstützenden Motivation der behandelten Person 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 10: Wann soll eine ART begonnen werden?

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

- **Asymptomatische und immunkompetente Patient*innen, wenn individuelle Begleiterkrankungen oder andere Gründe gegen eine Verzögerung der ART sprechen.**

Dazu zählen insbesondere

- HIV-assozierte Nephropathie [HIVAN]
- HIV-assoziertes neurokognitives Defizit [HAND]
- Chronische Hepatitis B und Hepatitis B/D-Koinfektion
- Chronische Hepatitis C Koinfektion
- Lebensalter > 50 J.
- Systemische Immunsuppression oder zytoreduktive Systemtherapie oder Bestrahlung im Rahmen von onkologischen oder autoimmunen Erkrankungen oder nach Transplantation
- Schwangerschaft (vertikale Transmissionsprophylaxe)
- Gründe für eine horizontale Transmissionsprophylaxe („Schutz durch Therapie“)

Die Empfehlung zur raschen Einleitung einer ART betrifft insbesondere Menschen mit HIV und erhöhtem Risiko:

- **Symptomatische HIV-Infektion**
 - Klinische Kategorie CDC B und C der chronischen HIV-Infektion
 - Akutes Retrovirales Syndrom: Symptomatische Patienten mit akuter HIV-Infektion während oder kurz nach der Serokonversion)
- **Menschen mit HIV und einer Beeinträchtigung der T-Zell-Immunität (CD4-Zellen < 500/μl), auch wenn diese asymptomatisch sind.**

[Konsensstärke: Starker Konsens]

¹ binnen weniger Tage bis Wochen.

Kommentar:

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



Ein Patient*innen wunschnach rascher Therapieeinleitung sollte berücksichtigt werden.

Symptomatische 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 Personen 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, 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-Reservoirs. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist bislang jedoch noch nicht geklärt.

Schwangerschaft: Im Falle einer Schwangerschaft bei einer bisher unbehandelten Frau mit HIV soll ebenfalls so rasch wie möglich 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.

„Treatment as Prevention“ (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.



Empfehlung 11: Welche Situationen rechtfertigen die Verzögerung einer ART-Einleitung?

- Bei Kryptokokken-Meningitis und Tuberkulose-Meningitis kann der sofortige Beginn der ART das Risiko eines schweren Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) erhöhen. Daher kann ein Aufschub der ART gerechtfertigt sein. Dies muss abgewogen werden mit dem Risiko eines Progresses des Immundefekts bei aufgeschobener Behandlung. Nach Beginn der ART sollte der Patient engmaschig auf Anzeichen und Symptome eines IRIS überwacht werden.

Die Einleitung einer ART kann verzögert werden bei:

- Menschen mit HIV und asymptomatischer HIV-Infektion ohne beeinträchtigten Immunstatus
- Elite Controllern

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

Kryptokokkose/Tuberkulose: Menschen mit HIV und später Diagnosestellung sowie 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. Randomisierte Studien weisen auf eine verringerte Mortalität hin, wenn der Beginn der antiretroviralen Therapie um mehrere Wochen aufgeschoben wird. Aufgrund von Unterschieden in der antiviralen und antifungalen Therapie und des klinischen Managements im Vergleich zur aktuell empfohlenen Standardtherapie sind die Ergebnisse dieser Studien vermutlich nur bedingt auf die Behandlungssituation in Deutschland übertragbar. Andere Studien und eine retrospektive Analyse von Kohorten erbrachten keinen Hinweis für eine erhöhte Mortalität bei sofortiger antiretroviraler Therapie von Patienten mit einer Kryptokokkenmeningitis. Eine Verzögerung der antiviralen Therapie bis zu 4 Wochen ist bei Patienten mit einer zerebralen Kryptokokkenmeningitis vertretbar und bei erhöhtem Hirndruck auch zu empfehlen, muss jedoch gegen das hohe Risiko des Auftretens von weiteren opportunistischen Infektionen und Tumoren abgewogen werden. Patienten mit einer Tuberkulose sollen möglichst schnell antiretroviral behandelt werden, insbesondere bei CD4-Zellzahlen < 50/μl. Bei höheren CD4-Zellzahlen ist in bestimmten Situationen wie Hirndruck bei TB-Meningitis bzw. starker Toxizität der TBC-Medikamente eine Verzögerung der ART vertretbar. Nach Einleitung der antiviralen Therapie müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer IRIS überwacht werden, um bei Bedarf antientzündliche Therapien einzuleiten.

Asymptomatische Menschen mit HIV 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 sein kann. Bei Elite Controllern mit einer Viruslast < 50 Kopien/mL, stabilen normwertigen CD4-Zellzahlen und fehlenden Zeichen für eine starke Immunaktivierung ist ein Aufschub der antiviralen Therapie



vertretbar. Bei sinkenden CD4-Zellen, auch innerhalb des Normbereichs, und bei einer starken Immunaktivierung soll eine antiretrovirale Therapie begonnen werden.

4 Initialtherapie der HIV-Infektion

Empfehlung 12: 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 Personen, Wirksamkeit gegenüber eventuell 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 irreversiblen und keine potenziell schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen der eingesetzten Substanzen (z.B. Myokardinfarkt, Hypersensitivität, Niereninsuffizienz, Osteoporose, metabolische Störungen)
- Anwendbarkeit, auch bei Komorbiditäten 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 50 Kopien/ml), 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/ μ l und/oder Plasmavirämie >100.000 Kopien/ml vor Beginn der Therapie (schlechteres virologisches Ansprechen bei manchen Kombinationen)

[Konsensstärke: Starker Konsens]



Empfehlung 13: Welche Kombinationen werden für die Initialtherapie empfohlen?

Für die Primärtherapie werden allgemein empfohlen:

Eintablettenregime	
Integraseinhibitor-basiert	BIC/TAF/FTC DTG/3TC ^{1,2}
NNRTI-basiert	DOR/TDF/3TC ²
Mehrtablettenregime	
Integraseinhibitor-basiert	DTG + TAF/FTC ³ oder DTG + TDF/FTC

Generell sind Eintablettenregime zu bevorzugen

Die Reihenfolge der Regime in der Tabelle stellt keine Priorisierung dar

¹ Ausschluss HBV-Konfektion erforderlich

² Resistenztestergebnis sollte vorliegen

³ in Deutschland ist die unvollständige Kostenerstattung für TAF/FTC über GKV zu beachten,
in Österreich ist TAF/FTC nicht im Erstattungskodex angeführt

[Konsensstärke: Konsens]

Für bestimmte Therapiesituationen[#] werden für die Initialtherapie ebenfalls empfohlen:

Eintablettenregime		Anmerkungen:
PI-basiert	DRV/c/TAF/FTC ⁴	hohe Resistenzbarriere CAVE Interaktionen
NNRTI-basiert	RPV/TAF/FTC ^{2,5} oder RPV/TDF/FTC ^{2,5}	Einschränkungen bzgl. Einnahme und Komedikation sowie HI- Viruslast niedrige Resistenzbarriere
Mehrtablettenregime		
Integraseinhibitor-basiert	RAL + TAF/FTC ^{2,3} oder RAL + TDF/FTC ²	Niedrigere Resistenzbarriere verglichen zu Zweitgenerations- Integrasehemmern

Geeignet für **sofortigen ART-Beginn** (d.h. Beginn bevor HIV-Resistenztestergebnisse vorliegen) sind:
DRV/c/TAF/FTC, BIC/TAF/FTC, DTG + TDF/FTC, DTG + TAF/FTC (Ausnahme: bei zuvor mit Cabotegravir
durchgeführter PrEP ist nur DRV/c/TAF/FTC für rapid ART geeignet)



#abhängig vom jeweiligen Regime z.B. ART-Start bei Schwangeren mit HIV (s. entsprechende DAIG-Leitlinie), Interaktionsmanagement (z.B. Tuberkulose-Therapie, Chemotherapie), Risikokonstellation für Gewichtszunahme und ungünstige metabolische Veränderungen, aufgrund Therapiesituation hohe Resistenzbarriere angestrebt

² Resistenztestergebnis sollte vorliegen

³ in Deutschland ist die unvollständige Kostenerstattung für TAF/FTC über GKV zu beachten, in Österreich ist TAF/FTC nicht im Erstattungskodex angeführt

⁴ in Österreich nicht registrierte Arzneispezialität

⁵ nur bei initialer HI-Viruslast <100.000c/ml, muss mit ausreichend Nahrung genommen werden, keine gleichzeitige Einnahme von Säureblockern, zahlreiche Interaktionen

[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 Resistenzmutationen auf. Die Wirksamkeit von DTG/3TC war in den GEMINI-Studien über 96 Wochen gegenüber DTG + TDF/FTC nicht unterlegen. Die 144 Wochen-Auswertung bestätigt die anhaltende Nicht-Unterlegenheit. Bei einer CD4-Zellzahl unter 200/μl zu Therapiebeginn war in der Intention-to-Treat-Analyse das Ansprechen unter dualer Therapie geringgradig schlechter, nicht so in der Treatment-related discontinuation equals failure (TRDF)-Analyse.

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 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 den Kombinationen TDF/FTC/EFV und TDF/FTC oder ABC/3TC + DRV/r nicht unterlegen. Bei virologischem Versagen traten vereinzelt DOR- und/oder NRTI-Resistenzen auf. TDF/FTC+RPV war der Kombination aus 2 NRTI + EFV bei besserer Verträglichkeit nicht unterlegen, allerdings kam es bei Therapieversagen häufiger zu Resistenzmutationen mit Kreuzresistenzen. Selbst bei Therapiestart mit einer VL < 100.000 Kopien/ml zeigten sich nach 96 Wochen Therapie in 7,6% eine RPV-Resistenz (in 2,4% eine Zwei-Klassenresistenz).

Die Absorption ist nahrungs- (Resorption fettabhängig) und pH-abhängig, Protonenpumpeninhibitoren können die Absorption von RPV hemmen und führen dann zu verringerten RPV-Spiegeln, weshalb die gemeinsame Einnahme nicht empfohlen wird.

Für 2 NRTI + DOR und für TAF/FTC/RPV liegen keine vergleichenden Wirksamkeitsdaten zu Integraseinhibitor-basierten Kombinationen vor.

Die duale Fixkombination DTG/3TC ist 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.



Empfehlung 14: Welche Kombinationen werden in der Initialtherapie NICHT empfohlen?

Nicht empfohlen werden:

- o ATV/r oder ATV/c + TDF/FTC (wegen verstärkter Nephrotoxizität)
- o DRV/r oder DRV/c + TDF/FTC (wegen verstärkter Nephrotoxizität)
- o TDF/FTC/EVG/c
- o EFV-basierte Kombinationen
- o NVP-basierte Kombinationen
- o LPV/r-basierte Kombinationen (inkl. LPV/r + 3TC oder LPV/r + RAL)
- o ATV/r oder ATV/c-basierte Kombinationen
- o RAL + DRV/r

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

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

Efavirenz- (EFV) und Nevirapin-basierte Kombinationen weisen eine deutlich höhere Rate an Nebenwirkungen sowie eine niedrigere Resistenzbarriere als die aktuell empfohlenen antiretroviralen Regime auf.

Eine Therapie mit ABC ist bei Vorliegen des HLA-Klasse-I-Genotyps B*57:01 absolut kontraindiziert (Ausschluss des genannten Genotyps vor geplanter ABC-Therapie zwingend). Die Einnahme von ABC war in verschiedenen Kohortenstudien und randomisierten Studien (Lit.: D:A:D, Reprise) mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Bei HIV-assoziiertem neurokognitivem Defizit (HAND) sehen manche Behandler einen Vorteil in der ZNS-Gängigkeit von ABC.



Empfehlung 15: 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.

5. Therapiemanagement der HIV-Infektion

Empfehlung 16: Was gilt als Therapieerfolg?

Als virologischer Therapieerfolg gilt eine HIV-RNA im Plasma 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 Kopien/ml) spätestens sechs Monate nach Therapiebeginn erreicht werden. Unter INSTI-haltigen Regimen wird dies in der Regel schneller erreicht als unter NNRTI- oder 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 werden kann. Insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten oder bei schwer geschädigtem Immunsystem kann der immunologische Erfolg trotz guter Virussuppression unzureichend sein. Eine Therapieänderung bei Personen mit erfolgreicher Virussuppression aber schlechter Immunrekonstitution bleibt jedoch meist ohne Effekt.

Empfehlung 17: Wann liegt ein Therapieversagen vor?

- Ein virologisches Therapieversagen ist bei einer HIV-RNA oberhalb von 200 Kopien/ml wahrscheinlich.
- Bei wiederholtem Nachweis einer HIV-RNA über 50 Kopien/ml sollte eine zeitnahe Kontrolle der HI-Viruslast (innerhalb von 4 Wochen) erfolgen.

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

Ein virologisches Therapieversagen ist anzunehmen, 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. Eine zeitnahe Kontrolle der Viruslast (innerhalb von 4 Wochen) kann unterscheiden zwischen: 1. einer nur transienten Virämie („Blip“), 2. einer persistierenden aber niedrigen Virämie (<200



Kopien/ml) und 3. einem beginnenden virologischen Therapieversagen mit ansteigend unkontrollierter Replikation. Diese Szenarien charakterisieren jeweils unterschiedliche Ursachen und Konsequenzen. Differentialdiagnostisch müssen Adhärenz, Einnahmemodus, Medikamenten-Resorption und -Interaktionen, bzw. beschleunigte Metabolisierung, geprüft werden. Hinzu kommen falsch positive Messwerte durch Fehler bei der Präanalytik wie z.B. zu lange oder unsachgemäße Lagerung der Blutprobe, oder erhöhte Messvariabilität im unteren Quantifizierungsbereich des Amplifikationssystems.

Häufigster Grund eines Anstiegs der Viruslast ist die nicht ausreichende Adhärenz, was mittels Anamnese und ggf. TDM (Therapeutisches Drug Monitoring, siehe Empfehlung 25) evaluiert werden sollte. Zudem soll die Begleitmedikation in Hinblick auf Interaktionen gesichtet und die verschriebenen und die eingenommenen Substanzen und deren Dosierungen geprüft werden. Zusätzlich sollten anamnestisch sog. alternative Therapien, Substanzkonsum, Nahrungsergänzungsmittel und interagierende Nahrungsmitteldiäten ermittelt und angepasst 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, 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 können u.a. in zeitlichem Zusammenhang mit interkurrenten Infekten oder Impfungen auftreten.

Anders als Blips sind dauerhafte niedrige Virämien mit einem erhöhten Risiko für virologisches Versagen assoziiert. Insbesondere unter Therapien mit niedriger Resistenzbarriere, wie NNRTIs und den INSTIs Raltegravir, Elvitegravir oder Cabotegravir, 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 18: Wie soll mit Menschen umgegangen werden, die mit HIV leben und expositionsgefährdende Tätigkeiten im Gesundheitswesen ausüben?

Sofern die HI-Viruslast unterhalb 200 Kopien/ml liegt, gibt es keinen Grund, Beschäftigte im Gesundheitswesen von expositionsgefährdenden Tätigkeiten auszuschließen oder ihnen besondere Maßnahmen aufzuerlegen.

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

Der Umgang mit Beschäftigten im Gesundheitswesen, die mit HIV leben, soll frei von Diskriminierung sein und dabei gleichzeitig die berechtigten Sicherheitsinteressen von Patientinnen, Patienten und Institutionen



berücksichtigen. Bislang gibt es keinen publizierten Fall der HIV-Übertragung von einer im Gesundheitswesen beschäftigten Person mit einer HI-Viruslast von <1000 Kopien/ml auf eine Patientin oder einen Patienten.

Da für Beschäftigte im Gesundheitswesen mit einer HI-Viruslast >200 Kopien/ml jedoch zumindest theoretisch ein Übertragungsrisiko besteht, wenn ihr Blut mit Patientengewebe in Kontakt kommt, kann ein Ausschluss dieser Personen von expositionsgefährdenden Tätigkeiten an Patientinnen und Patienten gerechtfertigt sein. Bei Einhaltung der üblichen Qualitäts- und Hygienestandards besteht kein relevantes Risiko einer HIV-Übertragung von Gesundheitspersonal mit einer Viruslast <200 Kopien/ml auf Patientinnen und Patienten und damit auch KEIN Grund für die Einschränkung von Tätigkeiten.

Es soll eine entsprechende Gefährdungsbeurteilung durchgeführt werden, um expositionsgefährdende Tätigkeiten zu identifizieren. Nahezu alle pflegerischen und ärztlichen Tätigkeiten (auch im Rahmen der Ausbildung in medizinischen Heilberufen) stellen keine Expositionsgefährdung dar. Eine Expositionsgefährdung besteht bei operativen Tätigkeiten mit deutlich erhöhtem Verletzungsrisiko. Ein Beispiel sind Operationen im Bereich der Traumatologie mit scharfen Knochensplintern und fehlender Sicht auf die eigenen Finger. Keine Gefährdung besteht, falls eine Verletzung sofort erkannt und eine Blutkontamination einer Wunde der behandelten Person effektiv verhindert werden kann.

Im Rahmen beruflicher Tätigkeiten ohne Expositionsgefährdung ist keine Überwachung der Viruslast notwendig.

Im Fall von expositionsgefährdenden Tätigkeiten ist die Kontrolle im üblichen Abstand von 3 Monaten ausreichend. Entsprechend folgender Tabelle sollte auf die Ergebnisse reagiert werden:

Viruslast	Konsequenz
< 50 Kopien/ml	Keine, übliche Tests alle 3 Monate
50–200 Kopien/ml	Keine Einschränkung der Tätigkeit, erneut Viruslast-Bestimmung nach 7-14 Tagen
> 200 Kopien/ml	Erneute Bestimmung der Viruslast nach 7-14 Tagen. Bei bestätigtem Befund >200 Kopien/ml sind expositionsgefährdende Tätigkeiten umgehend einzustellen und erst wiederaufzunehmen, wenn zwei aufeinanderfolgende Tests im Abstand von drei Monaten jeweils <200 Kopien/ml anzeigen.
> 1.000 Kopien/ml	Im Fall bestätigter Virämie >1.000 Kopien/ml ist zusätzlich eine Gefährdungsbeurteilung erforderlich. Je nach möglich stattgehabter Exposition, kann die Information und Testung von Personen, die in der Vergangenheit Eingriffen unterzogen wurden, notwendig werden.

Die allgemeinen Empfehlungen zum Selbst- und Fremdschutz durch Tragen einfacher oder doppelter Handschuhe bei Tätigkeiten mit Expositionsrisiko sollen unabhängig vom HIV-Status der behandelten Personen oder des Gesundheitspersonals angewendet werden.

Das für alle Menschen geltende Recht auf den Schutz ihrer Privatsphäre und auf die Vertraulichkeit ihrer persönlichen Gesundheitsdaten gilt in gleichem Ausmaß selbstverständlich für die Angehörigen der Gesundheitsberufe.

Aktuell wird unter der Leitung der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten (DVV) und der Gesellschaft für Virologie (GfV) und unter Beteiligung zahlreicher weiterer Fachgesellschaften (wie DAIG, DGI, PEG und dagnä) an einer Überarbeitung der Empfehlung zur „Prävention der nosokomialen Übertragung von humanem Immunschwächevirus (HIV) durch HIV-positive Mitarbeiterinnen und



Mitarbeiter im Gesundheitswesen“ von 2012 gearbeitet. Diese Empfehlung soll im Rahmen der Aktualisierung auch auf weitere Berufsgruppen wie z.B. Polizei, Feuerwehr und Militär ausgeweitet werden.

Empfehlung 19: Wann soll eine Resistenztestung unter antiretroviraler Therapie durchgeführt werden?

- Bei einer Viruslast von > 200 Kopien/ml soll eine Resistenztestung durchgeführt werden.
- Bei einer Viruslast von 50 bis 200 Kopien/ml in zwei aufeinanderfolgenden Testungen sollte eine Resistenztestung angestrebt werden.

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

Bei virologischem Therapieversagen soll eine genotypische Resistenzanalyse aller für die Therapieentscheidung relevanten viralen Genomabschnitte erfolgen. Als Standardverfahren wird die genotypische Testung aus EDTA-Plasma empfohlen. Die Ergebnisse der Resistenztestung sollten mit Hilfe aktueller Interpretationsalgorithmen (z.B. <http://www.hiv-grade.de>, oder <http://www.stanford.edu>) unter Berücksichtigung sämtlicher Vortherapien und aller vorhandenen Resistenzdaten interpretiert werden.

Eine Resistenzanalyse soll nach Möglichkeit noch unter der versagenden Therapie erfolgen. Die Aussagekraft während Therapiepausen ist reduziert, da es meist zu einer Reversion zum Wildtyp kommt und resistente Mutanten ohne Selektionsdruck durch den Wildtyp verdrängt werden können.

Die genotypische Resistenztestung kann in der Regel aus der Plasmaprobe, in der sich die erhöhte Viruslast nachweisen ließ, nachgefordert werden.

Insbesondere bei Regimen mit niedriger Resistenzbarriere sollte bei einer bestätigten HI-Viruslast von 50 bis 200 RNA-Kopien/ml eine Resistenztestung durchgeführt 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.

Ist die Plasmavirämie für eine Resistenzanalyse zu niedrig, kann diese aus Lymphozyten (Probenmaterial: EDTA-Vollblut) als provirale HIV-Resistenztestung erfolgen. Bei einer Resistenztestung aus proviraler DNA werden oft nicht alle historisch im Plasma nachgewiesenen Resistenz-assoziierten Mutationen (RAMs) nachgewiesen. Ferner können genotypische Resistenztests aus proviraler DNA Resistenzmutationen identifizieren, die in historischen genotypischen Tests nicht entdeckt wurden. Aus diesem Grund ergibt die Testung aus proviraler DNA häufig kein vollständiges Bild der tatsächlich vorhandenen Resistenzen und ist lediglich zum möglichen Nachweis, nicht aber zum sicheren Ausschluss von Resistenzmutationen geeignet. Provirale Resistenzergebnisse sollen, wenn möglich, im Kontext der Therapiehistorie interpretiert werden.

Mit sensitiven Sequenzierungsmethoden (wie z.B. dem Next-Generation Sequencing (NGS)) können auch minore Viruspopulationen detektiert werden. Für die Beurteilung der klinischen Relevanz minorer HI-Viruspopulationen (<10% der Gesamtpopulation) sowie der proviralen Resistenzdaten soll die Expertise des auf HIV-Resistenztestung spezialisierten Labors eingeholt werden.

Eine Re-analyse von historischen Resistenzdaten kann sinnvoll sein, da sich mit der Verfügbarkeit von neuen Substanzen auch die Relevanz von Resistenzmutationen ändern kann.



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 voll aktiven Substanzen aus unterschiedlichen Klassen erfolgen, darunter mindestens eine mit hoher Resistenzbarriere.
- 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/Ärzten erfolgen. Neben einer vollständigen Resistenzlage sind die gesamte Therapie-Historie, aber auch Unverträglichkeiten sowie Komorbiditäten und Begleittherapien zu berücksichtigen. 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 werden.

Entscheidungen über Therapien bei virologischem Versagen und Resistenzen erfordern Spezialkenntnisse und sollten mit in HIV-Therapien erfahrenen Ärztinnen/Ärzten und/oder Virologinnen/Virologen optimalerweise in einer interdisziplinären Fallkonferenz getroffen werden.

Während eines virologischen Versagens ist mit weiterer Resistenzentwicklung zu rechnen. Da eine genotypische Resistenztestung mehrere Wochen in Anspruch nehmen kann, kann es sinnvoll sein, eine Therapie mit niedriger Resistenzbarriere (wie etwa mit NNRTIs und den INSTIs, Raltegravir, Elvitegravir und Cabotegravir) durch eine Therapie mit höherer Resistenzbarriere (z.B. geboostertes DRV und/oder Zweitgenerations-Integrasehemmer wie DTG oder BIC enthaltend) zu ersetzen oder neue bisher nicht verwendete Substanzklassen einzusetzen. Mit Eintreffen des Resistenztests kann das Regime ggf. gezielt angepasst werden.

Bei Hepatitis B-Koinfektion soll nach Möglichkeit Tenofovir (TDF oder TAF) als HBV-wirksame Substanz eingesetzt werden. 3TC oder FTC alleine zeigen insbesondere bei vorbehandelter oder hochvirämischer HBV-Infektion eine geringere Wirksamkeit. Bei Absetzen von HBV-aktiven Substanzen (TDF, 3TC/FTC) ist eine lebensbedrohliche HBV-Reaktivierung möglich. Der fehlende Schutz vor einer HBV-Infektion nach Absetzen von HBV-aktiven Substanzen (TDF, 3TC/FTC) bei nicht-immunen Personen mit HBV-Infektionsrisiko sollte ebenfalls beachtet werden.



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

Es sollen immer mindestens zwei wirksame Substanzen aus verschiedenen Klassen und zumindest eine mit hoher Resistenzbarriere verwendet werden. Bei ausreichender viraler Empfindlichkeit können auch komplexe, virologisch erfolgreiche Therapiekombinationen durch Dreifach-STR ersetzt werden. Bei vollständiger viraler Empfindlichkeit können auch duale Kombinationen (STR: Dolutegravir/3TC, Dolutegravir/Rilpivirin oder die Depotpräparatkombination: Cabotegravir + Rilpivirin) bei vorbehandelten Patient*innen eingesetzt werden.

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

Zu beachten ist, dass die Aussagekraft vieler Studien, in denen eine virologisch erfolgreiche Therapie durch ein Dreifach-STR ersetzt wurde, begrenzt bleibt. So waren die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer meist heterogen vorbehandelt, teilweise mit unterschiedlichen Wirkstoffklassen und Substanzen. Zudem wurde in einigen Studien Personen mit viralen Resistenzen und vorherigem virologischen Versagen ausgeschlossen.

Besonders in den Studien zu dualen Therapien war nur eine begrenzte Zahl von Vortherapien erlaubt, die Viruslast musste mindestens 6-12 Monate supprimiert sein. Gerade bei lückenhafter Therapiehistorie, unklarer Resistenzlage oder dokumentiertem Therapieversagen ist daher Vorsicht geboten.

Bei HBs-Antigen-positiver, chronischer Hepatitis B sollten die oben genannten dualen Therapien generell vermieden bzw. durch die HBV-aktive Substanz Tenofovir ergänzt werden.

Duale Therapie mit Long Acting CAB+RPV soll bei Vorliegen von NNRTI- und INSTI-Resistenz vermieden werden. Das Risiko eines Therapieversagens scheint auch bei Vorliegen des HIV-Subtyps A6 erhöht zu sein. Eine Erhöhung des Risikos eines Therapieversagens bei hohem BMI (>30) wurde ebenfalls diskutiert, hier ist die Benutzung ausreichend langer Injektionsnadeln wichtig.

Monotherapien sind generell zu vermeiden.

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

Bei Personen mit stark limitierten Therapieoptionen aufgrund viraler Mehrklassen-Resistenz sollten Kombinationen mit nur einer einzigen wirksamen Substanz vermieden werden.

Es sollten mehrere wirksame oder zumindest (teil-)wirksame Substanzen kombiniert und der Einsatz neuer verfügbarer Substanzen erwogen werden.

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

Auch bei Mehrklassen-Resistenz ist eine Viruslast unter 50 Kopien/ml anzustreben. Bei unzureichenden Therapieoptionen können neue Substanzklassen wie Fostemsavir und Lenacapavir eingesetzt werden. Bei Vorliegen eines CCR5-tropen Virus kann auch der Einsatz von Maraviroc erwogen werden. Besteht in



Einzelfällen keine Möglichkeit eines vollständig suppressiven Regimes, sollte dennoch versucht werden, die Viruslast so weit wie möglich zu supprimieren, um einer immunologischen Verschlechterung entgegenzuwirken. Allerdings besteht dann das Risiko der weiteren Akkumulation von Resistenzmutationen mit dem weiteren 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/I-Mutation u.a. zur Reduktion der viralen Fitness sinnvoll sein.

Personen mit eingeschränkten Therapieoptionen sollten mit erfahrenen HIV-Behandlerinnen/HIV-Behandlern und/oder Virologinnen/Virologen besprochen werden und wenn möglich in klinischen Studien behandelt werden.

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 Langzeittoxizität, Reversion von Resistenzen) haben keinen Nutzen und sind daher nicht empfohlen. Ist eine Therapieunterbrechung nicht vermeidbar, sollten Viruslast und Immunstatus engmaschig kontrolliert werden. Patientinnen und Patienten sind über die Risiken während Therapiepausen aufzuklären, insbesondere über das erhöhte Risiko einer Übertragung von HIV. Unter Therapiepausen ist mit einer raschen immunologischen und klinischen Verschlechterung zu rechnen, vor allem bei niedrigem CD4-Nadir. Daneben besteht ein Risiko für ein retrovirales Syndrom mit klinischen Symptomen wie Fieber, Abgeschlagenheit und Lymphknotenschwellungen. Beim Absetzen einer ART sind die unterschiedlichen Halbwertszeiten der ART-Komponenten mit einer möglicherweise resultierenden funktionellen Monotherapie mit Resistenzentwicklung zu berücksichtigen. Die Ergebnisse der SMART-Studie zeigen, dass Therapiepausen Langzeittoxizitäten nicht vermindern, aber mit mehr opportunistischen Erkrankungen und Komorbiditäten einhergehen. Ersteres 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 ART oder der Begleitmedikation sollen Interaktionen geprüft werden.

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

Angesichts der Vielzahl möglicher Interaktionen mit Begleitmedikation, Nahrungsergänzungsmitteln, sog. alternativen Therapien oder Drogen sollen regelmäßig Begleitmedikation und Substanzkonsum erfragt werden. Insbesondere bei ART-Regimen mit den Pharmakoenhancern („Boostern“) Ritonavir und Cobicistat



ist über mögliche Wechselwirkungen aufzuklären. Bei unverzichtbarer Begleitmedikation mit hohem Interaktions-Potential sollten ungeboosterte ART-Regime verwendet werden. Bei Rilpivirin und Atazanavir ist die gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren zu vermeiden. Auch bei INSTIs und anderen ungeboosterten Substanzen sind Interaktionen zu beachten.

Durch Interaktionen sind sowohl Spiegel-Senkungen (Wirkverlust) als auch –Steigerungen (vermehrt unerwünschte Wirkungen) der ART möglich, wie z.B. bei Einsatz von Tuberkulose-Medikamenten (Rifampicin). Auch eine Reduktion oder Verstärkung der Wirksamkeit (und der Nebenwirkungen) der Begleitmedikation sind möglich. Dies gilt insbesondere für Antikonvulsiva, einige orale Antikoagulanzen, Antidepressiva, vasoaktive Substanzen, Antihistaminika, Antidiabetika, Antiarrhythmika, Antiinfektiva, Antikonzeptiva, Immunsuppressiva, Statine und topische oder injizierte Steroide. Neben den Fachinformationen sind internetbasierte Datenbanken (z.B. www.hiv-druginteractions.org oder die App „HIV iChart“) zu empfehlen.

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

- Zur Überwachung der 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 langfristige Effizienz einer ART ist eine kontinuierlich adäquate Wirkstoffexposition erforderlich. Diese kann durch ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) überprüft werden.

Grundsätzlich geeignet sind dafür Pharmaka mit geringer 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 Methode zur Verfügung steht.

Diese Voraussetzungen erfüllen die Substanzklassen der PI und NNRTI umfänglich und die INSTI bedingt. NRTIs dagegen sind als Prodrugs für ein TDM ungeeignet, da vor allem keine Korrelation zwischen Serumkonzentration und Wirkung besteht.

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.

TDM kann einen Beitrag zu verbesserter Effizienz und verminderter Toxizität einer ART leisten. 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, Niereninsuffizienz, Wirkverlust der ART (DD Adhärenz-Problematik / Resistenz), Verdacht auf Medikamenten-Toxizität.

Die Interpretation von Medikamentenkonzentrationen erfordert immer eine Gesamtbetrachtung des Krankheitsgeschehens, der Komedikation, der Medikamenteneinnahme und des Zeitpunkts der Blutabnahme, aber auch der mutmaßlichen Adhärenz und der Resistenzsituation. Die Rolle von TDM im Einsatz langwirksamer Therapien ist noch nicht evaluiert.

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

Unter einer stabilen, virologisch erfolgreichen ART soll regelmäßig alle 3-6 Monate eine Kontrolle relevanter Laborparameter erfolgen.

[Konsensstärke: Starker Konsens]

Kommentar:

Diese beinhalten Immunstatus (CD4-Lymphozytenzahl, „Helferzellen“), Viruslast (HIV-RNA) und Routine-Parameter (siehe → Laborteil, Empfehlung 6). Bei gutem Immunstatus, ausreichender Virussuppression und unauffälliger Klinik bzw. Routine-Labor erscheinen Kontrollen alle 3-6 Monate ausreichend. Dagegen können z.B. Therapieumstellungen und Unverträglichkeiten auch kurzfristigere Kontrollen erfordern. Während schwerer interkurrierender Infekte und Impfungen sind neben einem Abfall der CD4-Zellen auch transiente Virämien möglich, so dass auch hier kurzfristige Kontrollen notwendig werden können.

Unter TDF-basierten Regimen sind renale Funktionskontrollen zwingend erforderlich. Aufgrund des erhöhten kardiovaskulären Risikos sollten Lipid- und Glucosestoffwechsel regelmäßig kontrolliert werden.

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 weitere Erkrankungen hindeuten (z.B. Leberzirrhose, Tuberkulose, maligne Lymphome).

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



6 Offenlegung von Interessenkonflikten

Interessenskonflikte der an der Erstellung der Leitlinien beteiligten Personen sind auf der Homepage der DAIG (www.daignet.de) und der AWMF (<https://www.awmf.org/>) offengelegt.

7 Abkürzungen

ART	= antiretrovirale Therapie
NAAT	= nucleic acid amplification test
RAM	= Resistenz-assoziierte Mutation
MSM	= Männer, die Sex mit Männern haben
PEP	= HIV-Postexpositionsprophylaxe
PrEP	= HIV-Präexpositionsprophylaxe
NRTI	= Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
ABC	= Abacavir
FTC	= FTC
3TC	= Lamivudin
NtRTI	= Nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
Tenofovir	= Tenofovir-Disoproxil(-fumarat, -succinat, -maleat, -phosphat) oder -Alafenamid
TDF	= Tenofovir-Disoproxil-Fumarat
TAF	= Tenofovir-Disoproxil-Alafenamid
Tenofovir-Disoproxil	= Tenofovir-Disoproxilfumarat, -succinat, -maleat, -phosphat
INSTI / INI	= Integrase(Strang-Transfer)-Inhibitor
DTG	= Dolutegravir
RAL	= Raltegravir
EVG	= Elvitegravir
BIC	= Bictegravir
CAB	= Cabotegravir
PI	= Protease-Inhibitor
DRV	= Darunavir
ATV	= Atazanavir
LPV	= Lopinavir
/r	= geboostert mit niedrig dosiertem RTV (1-2x100 mg/Tag)
/c	= geboostert mit Cobicistat (150 mg/Tag)
NNRTI	= nicht nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
RPV	= Rilpivirin
EFV	= Efavirenz
NVP	= Nevirapin
ETR	= Etravirin
DOR	= Doravirin



8 Literaturverzeichnis

Diagnostik der HIV-Infektion

- Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 477. Sitzung (schriftliche Beschlussfassung); https://www.kbv.de/media/sp/EBM_2020-01-01_BA_477_BeeG_Teil_B_Dovato_HP.V.pdf
- Broyles LN, Luo R, Boeras D, Vojnov L. The risk of sexual transmission of HIV in individuals with low-level HIV viraemia: a systematic review. Lancet. 2023 Aug 5;402(10400):464-471. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00877-2. Epub 2023 Jul 22.
- 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.
- Gueller A, Moser A, Calmy A, Günthard 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 10⁶/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, Fleteau 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.
- Boulware DR, Mehta DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *New England Journal of Medicine* 2014;370(26):2487-98. [DOI: 10.1056/NEJMoa1312884; CN-00994166]



- Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Clinical Infectious Diseases* 2010;50(11):1532-8. [DOI: 10.1086/652652; CN-00748368]
- Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS ONE* 2009;4(5):e5575. [DOI: 10.1371/journal.pone.0005575; CN-00702077]
- Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, Thakur R, Steenhoff A, Tamuhla N, et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 2013;56(8):1165-73. [DOI: 10.1093/cid/cit019; CN-00861211]
- Ingle SM, Miro JM, May MT, Cain LE, Schwimmer C, Zangerle R, Sambatakou H, Cazanave C, Reiss P, Brandes V, Bucher HC, Sabin C, Vidal F, Obel N, Mocroft A, Wittkop L, d'Arminio Monforte A, Torti C, Mussini C, Furrer H, Konopnicki D, Teira R, Saag MS, Crane HM, Moore RD, Jacobson JM, Mathews WC, Geng E, Eron JJ, Althoff KN, Kroch A, Lang R, Gill MJ, Sterne JAC. Early Antiretroviral Therapy Not Associated With Higher Cryptococcal Meningitis Mortality in People With Human Immunodeficiency Virus in High-Income Countries: An International Collaborative Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2023 Jul 5;77(1):64-73. doi: 10.1093/cid/ciad122.

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-naïve HIV-1 patients. *AIDS* 2018 ;32 :1431-42
- Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve 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
- 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-naïve 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-naïve 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-naïve 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-naïve, 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-naïve 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-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. Lancet 2011 Jul 16;378(9787):238-46
 - Molina JM, Clumeck N, Orkin C, Rimsky LT, Vanveggel S, Stevens M; ECHO and THRIVE Study Groups. Week 96 analysis of rilpivirine or efavirenz in HIV-1-infected patients with baseline viral load ≤ 100 000 copies/mL in the pooled ECHO and THRIVE phase 3, randomized, double-blind trials. HIV Med. 2014 Jan;15(1):57-62. doi: 10.1111/hiv.12071. Epub 2013 Aug 28.
 - Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I et al. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve, 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-naïve 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-naïve 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
- Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, Hung CC, Rockstroh JK, Girard PM, Sievers J, Man C, Currie A, Underwood M, Tenorio AR, Pappa K, Wynne B, Fettiplace A, Gartland M, Aboud M, Smith K; GEMINI Study Team. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve 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 Jan 12;393(10167):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32462-0. Epub 2018 Nov 9. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):132. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33041-1.
- Oliveira M, Ibanescu RI, Anstett K et al. Selective resistance profiles emerging in patient-derived clinical isolates with cabotegravir, bicitegravir, 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
- Sax PE, Arribas JR, Orkin C, Lazzarin A, Pozniak A, DeJesus E, Maggiolo F, Stellbrink HJ, Yazdanpanah Y, Acosta R, Huang H, Hindman JT, Martin H, Baeten JM, Wohl D; GS-US-380-1489 and GS-US-380-1490 study investigators. Bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as initial treatment for HIV-1: five-year follow-up from two randomized trials. *EClinicalMedicine*. 2023 May 11;59:101991. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101991.
- Avihingsanon A, Lu H, Leong CL, Hung CC, Koenig E, Kiertiburanakul S, Lee MP, Supparatpinyo K, Zhang F, Rahman S, D'Antoni ML, Wang H, Hindman JT, Martin H, Baeten JM, Li T; ALLIANCE Study Team. Bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 and hepatitis B coinfection (ALLIANCE): a double-blind, multicentre, randomised controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2023 Oct;10(10):e640-e652. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00151-0. Epub 2023 Jul 23. PMID: 37494942.
- Sokhela S, Venter WDF, Bosch B, Woods J, McCann K, Akpomiemie G, Chandiwana N, Mashabane N, Tembo A, Simmons B, Lalla-Edward S, Siedner MJ, Sinxadi P, Hermans L, Fairlie L, Vos A, Abrams E, Manne-Goehler JM, Moorhouse M, Clayden P, Norris S, Qavi A, Chersich M, Masenya M, Arulappan N, Hill A. Final 192-Week Efficacy and Safety Results of the ADVANCE Trial, Comparing 3 First-line Antiretroviral Regimens. *Open Forum Infect Dis*. 2024 Jan 24;11(3):ofae007. doi: 10.1093/ofid/ofae007.
- Figueroa MI, Brites C, Cecchini D, Ramalho A, Francos JL, Lacerda M, Rolon MJ, Madruga JV, Sprinz E, Souza TNL, Parenti P, Converso D, Mernies G, Sued O, Cahn P; DOLCE study group. Efficacy and Safety of Dual Therapy With Dolutegravir/Lamivudine in Treatment-naïve Persons With CD4 Counts <200/mm³: 48-Week Results of the DOLCE Study. *Clin Infect Dis*. 2025 Aug 28;ciaf415. doi: 10.1093/cid/ciaf415. Epub ahead of print.

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.
- Wirten 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 (STRIVING): 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, Podzamczar 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 al. Biphase 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-naïve 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-related problems. *Ther Drug Monit* 2013; 35: 71-77
- Pretorius E, Klinker H., Rosenkranz B. The role of therapeutic 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, Thammajarak 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
- Ogunremi T, Defalco K, Johnston BL, Vearncombe M, Joffe AM, Cleghorn B, Cividino M, Wong DK, Mazzulli T, Wong J, Isinger MA, Robert Y, Boucoiran I, Dunn K, Henry B. Preventing transmission of bloodborne viruses from infected healthcare workers to patients: Summary of a new Canadian Guideline. *Can Commun Dis Rep*. 2019 Dec 5;45(12):317-322. doi: 10.14745/ccdr.v45i12a03.
- Lundgren JD, Babiker AG, Sharma S, Grund B, Phillips AN, Matthews G, Kan VL, Aagaard B, Abo I, Alston B, Arenas-Pinto A, Avihingsanon A, Badal-Faesen S, Brites C, Carey C, Casseb J, Clarke A, Collins S, Corbelli GM, Dao S, Denning ET, Emery S, Eriobu N, Florence E, Furrer H, Fätkenheuer G, Gerstoft J, Gisslén M, Goodall K, Henry K, Horban A, Hoy J, Hudson F, Azwa RISR, Kedem E, Kelleher A, Kityo C, Klingman K, Rosa A, Leturque N, Lifson AR, Losso M, Lutaakome J, Madero JS, Mallon P, Mansinho K, Filali KME, Molina JM, Murray DD, Nagalingeswaran K, Nozza S, Ormaasen V, Paredes R, Peireira LC, Pillay S, Polizzotto MN, Raben D, Rieger A, Sanchez A, Schechter M, Sedlacek D, Staub T, Touloumi G, Turner M, Madruga JV, Vjecha M, Wolff M, Wood R, Zilmer K, Lane HC, Neaton JD; INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) Study Group. Long-Term Benefits from Early Antiretroviral Therapy Initiation in HIV Infection. *NEJM Evid*. 2023 Mar;2(3):10.1056/evidoa2200302. doi: 10.1056/evidoa2200302. Epub 2023 Feb 27. PMID: 37213438; PMCID: PMC10194271.
- https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5c40663ae5274a6e4f614dc1/general_surgery_exposure_prone_procedure_epp_categorisation.pdf
- <https://www.health.gov.au/resources/publications/cdna-national-guidelines-healthcare-workers-living-with-blood-borne-viruses-perform-exposure-prone-procedures-at-risk-of-exposure-to-blood-borne-viruses?language=en>
- <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/03/cdna-guidance-on-classification-of-exposure-prone-and-non-exposure-prone-procedures-in-australia-2017.pdf>
- <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/03/cdna-national-guidelines-healthcare-workers-living-with-blood-borne-viruses-perform-exposure-prone-procedures-at-risk-of-exposure-to-blood-borne-viruses-australian-national-guidelines-healthcare-workers-living-with-blood-b.pdf>