

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Teilaktualisierung, Stand Juni 2005)

Aktualisiert durch Arasteh K, Gözl J, Marcus U, Rockstroh J, Salzberger B, Vielhaber B

unter Mitarbeit von

Arastéh K. (Berlin), Arendt G. (Düsseldorf), Bader A. (Bochum), Behrens G. (Hannover), Beichert M. (Mannheim), Berg T. (Potsdam), Bergmann F. (Berlin), Bieniek B. (Berlin), Blauhut B. (Linz), Bogner J. (München), Brockhaus W. (Nürnberg), Brockmeyer N.H. (Bochum), Brodt H.R. (Frankfurt/M), Büscher U. (Berlin), Buhk T. (Hamburg), Christensen S. (Münster), Doerr H.W. (Frankfurt/M), Dupke S. (Berlin), Esser S. (Essen), Fleckenstein B. (Erlangen), Funk M. (Frankfurt/M), Gantke B. (Düsseldorf), Gellermann H.J. (Hamburg), Goebel F.-D. (München), Gözl J. (Berlin), Götzenich A. (Aachen), Grosch-Wörner I. (Berlin), Gürtler L. (Greifswald), Haberl A. (Frankfurt), Haerter G. (Ulm), Harrer T. (Erlangen), Hartmann M. (Heidelberg), Helm E.-B. (Frankfurt/M), Heise W. (Berlin), Hoffmann C. (Kiel), Hower M. (Bochum), Husstedt I. (Münster), Jablonowski H. (Salzgitter), Jägel-Guedes E. (München), Jäger H. (München), Karwat M. (München), Kerkau T. (Würzburg), Kern P. (Ulm), Klinker H. (Würzburg), Klüfer P. (Hamburg), Knechten H. (Aachen), Korn K. (Erlangen), Körner T. (Hannover), Kräusslich H.-G. (Heidelberg), Kramer A. (Greifswald), Kremer H. (Miami), Kreuter A. (Bochum), Kurowski M. (Berlin), Marcus U. (Berlin), Mauruschat S. (Wuppertal), Mauss S. (Düsseldorf), Mertens T. (Ulm), Mitrenga D. (Köln), Moll A. (Berlin), Mosthaf F. (Karlsruhe), Müller N. (Essen), Mutz A. (Osnabrück), Oette M. (Düsseldorf), Pfeil B. (Leipzig), Plettenberg A. (Hamburg), Rasokat H. (Köln), Reimann G. (Bochum), Rieger A. (Wien), Rieke A. (Koblenz), Rockstroh J. (Bonn), Rothe C. (Berlin), Ruf B. (Leipzig), Ruhnke M. (Berlin), Rump J.A. (Freiburg), Salzberger B. (Regensburg), Shah P. (Frankfurt), Schafberger A. (Berlin), Schedel I. (Hannover), Schewe K. (Hamburg), Schlottmann R. (Bochum), Schmalöer D. (Dortmund), Schmied B. (Wien), Schmidt B. (Erlangen), Schmidt R.E. (Hannover), Schneider T. (Berlin), Schöfer H. (Frankfurt), Schranz D. (Berlin), Sonnenberg-Schwan U. (München), Staszewski S. (Frankfurt), Stellbrink H.-J. (Hamburg), Stocker H. (Berlin), Stoehr A. (Hamburg), Stoll M. (Hannover), Tschachler E. (Wien), Überla K. (Bochum), Ulmer A. (Stuttgart), van Lunzen J. (Hamburg), Vetter N. (Wien), Vielhaber B. (Berlin), Vocks-Hauck U. (Berlin), Walker U. (Freiburg), Weber S. (Bremen), Werner A. (Langen), Wolf E. (München), Wolf H. (Regensburg), Zangerle R. (Salzburg), Zeitz M. (Berlin), Zippel S. (München).

Einleitung

Die Verfügbarkeit und Anwendung von wirksamen antiretroviralen Kombinationstherapien sind fast schon zur Selbstverständlichkeit geworden. Mittlerweile wurden über 20 antiretrovirale Substanzen in vier Medikamentenklassen zugelassen; eine fast unübersehbare Vielzahl von Kombinationen ist denkbar. Dies darf nicht darüber hinweg täuschen, dass nur eine kleine Zahl dieser Kombinationen sinnvoll ist.

Die Infektion ist dadurch besser behandelbar, die Behandlung ist jedoch noch schwieriger geworden. Indikationsstellung, Auswahl der individuell am besten geeigneten Therapie, Schulung und Beratung des Patienten und Therapiemonitoring erfordern ein hohes Maß an Wissen und Erfahrung im Umgang mit HIV-infizierten Patienten. Diese Therapieleitlinie bewertet die Indikation und Auswahl der ersten Therapiekombination.

Grundlagen

Die Hemmung der Virusreplikation durch eine antiretrovirale Therapie verhindert die Krankheitsprogression, führt zur Rückbildung HIV-bedingter Symptome und zu einer klinisch relevanten Immunrestitution [1-4]. Die Prognose HIV-infizierter Patienten hat sich hierdurch dramatisch verbessert [5]. Gerade die bessere Wirksamkeit der heute verfügbaren antiretroviralen Kombinationstherapien sowie die Nebenwirkungen dieser Therapien hat jedoch die Diskussion über den idealen Zeitpunkt des Beginns der Therapie der HIV-

Infektion erneut angefacht. Die Dauer einer einmal begonnenen Therapie hat sich wegen der guten Wirksamkeit und der immer unwahrscheinlicher erscheinenden Möglichkeit einer Eradikation des Virus deutlich verlängert. Der "ideale" Zeitpunkt für den Therapiebeginn ist bisher durch keine randomisierte Studie definiert worden, und dies wird sich auch in der nahen Zukunft kaum ändern.

Es gibt gute Argumente sowohl für einen möglichst frühen Therapiebeginn als auch für einen möglichst späten, ohne dass für eine der beiden Haltungen eine Evidenz-basierte Empfehlung möglich ist.

Argumente für einen frühen Therapiebeginn sind:

- HIV ist eine Infektionskrankheit, und eine antiinfektiöse Therapie wird üblicherweise so früh wie möglich eingeleitet;
- bei lange anhaltender Replikation des HIV könnte für das Immunsystem ein point-of-no-return überschritten werden, von dem aus eine Wiederherstellung des Immunsystems nicht mehr möglich ist;
- eine lange anhaltende Replikation führt aufgrund des Selektionsdruckes des Immunsystems zu Virusmutationen, so dass eine Vielzahl von Quasispezies und Fluchtmutationen entsteht, deren Hemmung durch antivirale Therapie und Immunantwort möglicherweise schwieriger ist;
- Senkung des Transmissionsrisikos;
- es könnte sein, dass bestimmte schwerwiegende klinische Komplikationen der HIV-Infektion (z.B. HIV-assoziiertes Lymphom, Zervix- oder Analkarzinom) bei einem frühen Therapiebeginn mit geringerer Wahrscheinlichkeit auftreten.

Argumente für einen späten Therapiebeginn sind:

- Einnahmefehler bei der antiretroviralen Kombinationstherapie sind wahrscheinlich und können zu einer Unwirksamkeit späterer Therapien führen;
- die tägliche Medikamenteneinnahme bedeutet eine deutliche körperliche und psychische Belastung, insbesondere bei asymptomatischen Patienten, bei denen sie zu einem stärkeren Krankheitsgefühl und einer deutlichen Minderung der Lebensqualität führen kann;
- eine klinische Besserung und Immunrekonstitution kann auch noch bei Therapiebeginn in einem weit fortgeschrittenen Stadium der HIV-Erkrankung beobachtet werden;
- im Gegensatz zu anderen Infektionskrankheiten ist bei der HIV-Infektion derzeit weder eine Eradikation des Erregers möglich, noch durch eine Therapie eine diese überdauernde Kontrolle der Virusreplikation induzierbar.

Einigkeit besteht über das Ziel, das Auftreten einer symptomatischen HIV-Infektion so lange wie möglich zu verhindern sowie darüber, eine Therapie zu beginnen, bevor erhebliche Schäden des Immunsystems eingetreten sind. Diese Leitlinien beruhen auf der Beurteilung von randomisierten kontrollierten Studien mit klinischen Endpunkten (I), randomisierten kontrollierten Studien mit Labormarkern als Endpunkten (II) und der Auswertung von weiteren klinischen, pathophysiologischen und pharmakologischen Daten durch ein Expertengremium (III, s. Tab.1). Bei den verbleibenden Unsicherheiten insbesondere über den besten Zeitpunkt des Therapiebeginns ist auch ein breiter Konsens mit einem möglichen Irrtum behaftet.

Randomisierte Studien mit klinischen Endpunkten sind die bevorzugte Basis für Therapieleitlinien in der Medizin. Aufgrund der hohen Korrelation zwischen den wichtigsten Surrogatmarkern (Verlauf der HIV-RNA im Plasma, Verlauf der CD4-Lymphozyten) und den klinischen Endpunkten in den Zulassungsstudien der ersten Protease-Inhibitoren Anfang 1996 werden Zulassungsstudien bei der HIV-Infektion nicht mehr als klinische Endpunktstudien, sondern in aller Regel als Surrogatmarkerstudien durchgeführt.

Die Zulassungsbedingungen bezüglich der Surrogatmarker wurden explizit durch die FDA und die EMEA definiert. Deshalb werden nur noch ausnahmsweise Studien mit klinischen Endpunkten durchgeführt, Zulassungsstudien in aller Regel nicht. Für die Einordnung neuer Substanzen in die Initialtherapie sollten zumindest Daten über eine Zeitdauer von 2 Jahren seit Beginn aus Zulassungsstudien vorliegen.

Studien der Evidenzklasse I sind deshalb vor allem ältere Studien, mit bereits überholten Therapieschemata. Dies führt dazu, dass Studien der Evidenzklasse I bei der Formulierung aktueller Leitlinien zum Teil ein geringeres Gewicht haben als Studien der Evidenzklasse II. Für viele Indikationen zur Therapie der HIV-Infektion ist eine Graduierung als AII die höchsterfüllbare. Viele offene Fragen werden durch randomisierte Studien in der nächsten Zeit nicht bearbeitet werden können: strategische Langzeitstudien sind in einem Feld, das einen derart raschen Wandel in der Therapie erfährt, schwer durchzuführen, dies gilt vor allem für plazebokontrollierte Studien mit klinischen Endpunkten.

Tabelle 1: Graduierung von Therapieleitlinien

Graduierung von Therapie-Leitlinien		I	II	III
		Auf der Basis mindestens einer randomisierten Studie mit klinischen Endpunkten *	Auf der Basis von Surrogatmarker-Studien	Nach Expertenmeinung
A	Eindeutige Empfehlung	A I	A II	A III
B	Im allgemeinen ratsam	B I	B II	B III
C	Vertretbar	C I	C II	C III
D	Im allgemeinen abzulehnen	D I	D II	D III
E	Eindeutige Ablehnung	E I	E II	E III

* Klinische Endpunktstudien werden aufgrund der geänderten Zulassungsbedingungen der FDA und EMEA für neue Substanzen nicht mehr durchgeführt

Allgemeine Therapieprinzipien

Eine Verminderung der Morbidität und Mortalität lässt sich bereits durch eine Senkung der Viruslast um ca. 1 - 2 log₁₀ erzielen. Eine solche – aus heutiger Sicht inakzeptabel geringe - Senkung der Viruslast unter Therapie führt rasch zur Selektion von resistenten Virusmutanten bzw. zum virologischen Therapieversagen mit daraus resultierender Gefahr einer klinischen Progression. Eine weitestgehende Hemmung der Virusreplikation verlängert die Therapiewirkung und bewirkt daher eine lang anhaltende Risikoreduktion. Dies erfordert eine hohe antivirale Aktivität der eingesetzten Medikamenten-Kombination [6,7]. Als Ursache, häufig jedoch auch als Konsequenz einer fehlenden Replikationshemmung kann eine Resistenz des HIV gegen die entsprechenden Substanzen auftreten [8].

Das Ziel einer initialen antiretroviralen Therapie ist deshalb, die Viruslast unter die derzeitige Quantifikationsgrenze von 20-50 HIV-RNA-Kopien/ml abzusenken. Abhängig von der individuellen Situation (z.B. langjährige Vorbehandlung mit suboptimalen Therapieregimen, Vorliegen multipler Resistenzen) kann es notwendig werden, die Zahl der Substanzen in einer Kombination zu erhöhen oder aber weniger strikte und angesichts der Vorgeschichte noch realisierbare Therapieziele zu vereinbaren.

Bei Indikationsstellung einer antiretroviralen Therapie muss eine Abwägung möglicher Vor- und Nachteile im Dialog zwischen spezialisiertem Arzt und gut informiertem Patienten vorgenommen werden. Dies gilt vor allem für Patienten mit hohen CD4+ Zellzahlen (Tab.3). Mehrere Studien zeigen, dass die vorschriftsmäßige und regelmäßige Einnahme der Medikation eine wesentliche Voraussetzung für den Erfolg einer antiretroviralen Therapie ist

[9,10]. Die dafür notwendige hohe Adhärenz kann nur in Zusammenarbeit von Arzt und Patient erreicht werden.

Tabelle 2: Antiretrovirale Stoffklassen, Substanzen und Dosierung

Substanz bzw. Substanzgruppe	Handelsname	Wichtigste Nebenwirkungen	Diät- Vorschrift	Darreichungsform	Dosis*
Reverse Transkriptase Inhibitoren – Nukleosidanaloga		hepatische Steatose, selten Laktatazidose, Lipodystrophiesyndrom ^s			
Abacavir	Ziagen	Hypersensitivitäts- Syndrom		Tabletten à 300mg Saft	2x 300mg
Didanosin	Videx	Pankreatitis, Neuropathie, Lipoatrophie	Nüchtern einnehmen	Kapseln à 400mg Kapseln à 250mg oder 125mg Pulver	> 60kg KG: 1x 400mg < 60kg KG: 1x 250mg oder 2x 125mg
Emtricitabin	Emtriva	Kopfschmerz, Anämie		Kapseln à 200mg Saft 10mg/ml	1x200mg
Lamivudin	Epivir	Kopfschmerz		Tabletten à 300mg Tabletten à 150mg Lösung	1x 300mg oder 2x 150mg
Stavudin	Zerit	Neuropathie, Pankreatitis, Lipoatrophie		Kapseln à 40mg Kapseln à 30mg	>60kg KG: 2x 40mg <60kg KG: 2x 30mg
Zidovudin	Retrovir	Neutropenie, Anämie, Myopathie, Lipoatrophie (geringer)		Kapseln à 250mg Saft	2x 250mg
Kombinationspräparat: Lamivudin+Zidovudin	Combivir	Kopfschmerz, Neutropenie, Anämie, Myopathie		Tabletten à (150mg/300mg)	2x (150mg+300mg)
Kombinationspräparat: Lamivudin+Zidovudin+ Abacavir	Trizivir	Kopfschmerz, Neutropenie, Anämie, Myopathie, Hypersensitivitäts-Syndrom		Tabletten à (150mg/300mg/300mg)	2x150mg+ 2x300mg+ 2x300mg
Kombinationspräparat: Lamivudin+Abacavir	Kivexa			Tabletten à (300mg/600mg)	1x300mg+ 1x600mg
Kombinationspräparat: Tenofovir+Emtricitabin	Truvada			Tabletten à (300mg/200mg)	1x300mg+ 1x200mg
Nukleotidanaloga					
Tenofovir	Viread	Gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Übelkeit), selten Nierenfunktionsstörungen		Tabletten à 300mg	1x245mg
Protease- Inhibitoren**		Glukoseintoleranz, Fettstoffwechselstörungen, Lipodystrophiesyndrom ^s , gastrointestinale Beschwerden			
Fosamprenavir	Telzir (USA : Lexiva)	Diarrhoe		Tabletten à 700mg	2x1400mg in Kombination mit Ritonavir Fosamprenavir: 1x1400mg Ritonavir: 1x200mg oder Fosamprenavir: 2x700mg Ritonavir: 2x100mg
Atazanavir	Reyataz	Hyperbilirubinämie, Diarrhoe, Kopfschmerzen	Mit Mahlzeit einnehmen	Kapseln à 100, 150 oder 200mg	1x400mg in Kombination mit Ritonavir Atazanavir: 1x300mg Ritonavir: 1x100mg

Indinavir	Crixivan	Nephrolithiasis, Hyperbilirubinämie, trockene Haut und Schleimhäute, Onychodystrophie	Nüchtern bzw. fettreduziert einnehmen	Kapseln à 400mg	3x800mg In Kombination mit Ritonavir: Indinavir: 2x400mg Ritonavir: 2x100mg 2x400mg+ 2x100mg
Lopinavir+Ritonavir	Kaletra	Fettstoffwechselstörungen Übelkeit, Diarrhoe	Mit Mahlzeit einnehmen	Kapseln à (133mg/33mg) Lösung	
Nelfinavir	Viracept	Diarrhoe, Übelkeit	Nicht nüchtern einnehmen	Tabletten à 250mg Pulver	2x1250mg
Ritonavir	Norvir	Diarrhoe, Übelkeit, Hypertriglyzeridämie		Kapseln à 100mg Saft	Üblicherweise nur zur Boosterung verwendet: 2x100mg – 2x200mg Saft: 2x 1,3ml
Saquinavir	Invirase***	Diarrhoe, Übelkeit (meist mild)	Mit protein/ fettreicher Kost einnehmen	Tabletten à 500mg	In Kombination mit Ritonavir: Saquinavir: 2x1000mg Ritonavir: 2x100mg

Reverse Transkriptase Inhibitoren – Nichtnukleosidisch

		Arzneireaktionen			
Delavirdin	Rescriptor	Arzneiexanthem		Tabletten à 200 mg	3x400mg
Efavirenz*****	Sustiva, Stocrin	Psychotrope NW; Arzneiexanthem		Kapseln à 200mg Tabletten à 600mg	1x600mg
Nevirapin****	Viramune	Arzneiexanthem, Hepatotoxizität		Tabletten à 200mg	2x200mg 14 Tage 1x200mg, dann 2x 200mg

Fusionsinhibitoren

		Arzneireaktionen			
Enfuvirtid*****	Fuzeon	Lokale Induration an der Einstichstelle		Ampullen à 90mg	2 x90mg s.c.

* normale Nierenfunktion, Körpergewicht >60kg;

** alle Proteaseinhibitoren sind Inhibitoren des Cytochrom P450, Ritonavir ist der potenteste Inhibitor, einige Isoenzyme werden durch Ritonavir auch induziert;

*** nur in Kombination mit Ritonavir einsetzen;

**** Eventuell Erhöhung der Lopinavir/Ritonavir-Dosis bei PI-vorbehandelten Patienten auf 533/133mg bid bei Kombination mit Efavirenz oder Nevirapin. Generell müssen auf Grund der gegenseitigen Wechselwirkungen bei Kombination von NNRTIs und PIs Dosisanpassungen und ggf. ein Drug Monitoring erwogen werden.

***** unterschiedliche Handelsnamen in Deutschland und Österreich;

***** bisher nicht für die Initialtherapie zugelassen

§ die Pathogenese des Lipodystrophiesyndroms ist noch nicht vollständig geklärt. Die Lipoatrophie (Schwund des Unterhautfettgewebes) scheint in erster Linie eine Folge mitochondrialer Toxizität der Nukleosidanaloga zu sein, während die Lipoakkumulation wahrscheinlich eine Nebenwirkung von Proteaseinhibitoren darstellt.

Behandlungsindikationen

Symptomatische Patienten

Die antiretrovirale Therapie verlangsamt die Progression der HIV-Erkrankung (Fortschreiten in die klinischen Stadien B bzw. C der CDC-Klassifikation) eindrücklich, unabhängig von Immunstatus und Viruslast. Auch HIV-assoziierte Symptome und Manifestationen können durch eine antiretrovirale Therapie positiv beeinflusst werden. Deshalb ist hier eine Behandlungsindikation gegeben, und allen Patienten aus diesen Gruppen sollte eine Therapie (s. initiale Therapieschemata) dringend empfohlen werden (AI).

Asymptomatische Patienten

Wann genau bei asymptomatischen Patienten mit einer Behandlung begonnen werden sollte, ist weiterhin unklar – keine der bisherigen Therapiestudien hat diese Frage beantwortet. Aus einer Reihe von Kohortenstudien lässt sich jedoch ableiten, dass bei einem Behandlungsbeginn erst unterhalb einer CD4-Zellzahl von 200 Zellen/ μ l (15% CD4) mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität zu rechnen ist. Ein Abfall der CD4-Zellzahl unter diesen Wert sollte daher vermieden werden [11]. Asymptomatische Patienten mit CD4⁺-Zellen <200/ μ l Blut haben unabhängig vom Ausmaß der Virusreplikation ein deutlich erhöhtes Risiko für eine immunologische und klinische Progression, das durch eine antiretrovirale Therapie vermindert werden kann [12,13]. Eine Behandlung für diese Patienten ist deshalb sinnvoll und klar indiziert (AI).

Die Grenzen der Zahlen von CD4⁺-Lymphozyten und der HIV-RNA, bei denen eine Therapie begonnen werden sollte, können beim derzeitigen Kenntnisstand nur unscharf formuliert werden. Für die CD4-Lymphozyten als wichtigster Parameter zur Therapieentscheidung liegen sie im Bereich zwischen 200 und 350 CD4⁺/ μ l bzw. im Bereich von unter 15-20% Anteil der CD4-Lymphozyten an den Gesamtlymphozyten. Als zusätzlicher Parameter für die Dringlichkeit einer Behandlung in diesem CD4-Zell-Korridor sollte die Höhe der Viruslast berücksichtigt werden. Je höher die Viruslast, desto höher ist das Risiko der immunologischen und klinischen Progression und umso eindeutiger die Behandlungsindikation. Dies gilt insbesondere für im Verlauf deutlich ansteigende Werte der HIV-RNA und rasch abfallende CD4-Lymphozyten [5,11]. Für die Entscheidung zum Therapiebeginn kann auch die Kinetik der ersten drei Messungen von Viruslast und Helferzellen hilfreich sein: bei stabilem Verlauf ist eher ein Abwarten gerechtfertigt als bei drei in Folge sich jeweils verschlechternden Werten.

Bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl höher als 350/ μ l und niedriger als 500 CD4/ μ l und hoher Viruslast (als vergleichsweise hoch gelten Werte von über 50.000-100.000 HIV-RNA-Kopien/ml) ist die Einleitung einer Therapie vor allem mit einer deutlichen Besserung der Surrogatmarker verbunden. Die Therapieindikation ist hier nicht eindeutig, die Therapie wird von einigen Experten empfohlen (CII).

Bei niedriger Viruslast (<50.000) für Patienten mit CD4-Zellzahlen zwischen 350 und 500 / μ l und für alle Patienten mit CD4-Zellen über 500/ μ l sind Auswirkungen auf Surrogatmarker weniger deutlich, und ein größerer Anteil der Experten ist in Anbetracht der Probleme einer antiretroviralen Langzeittherapie zurückhaltend mit der Therapieempfehlung (DIII)[11,13].

Weitere Indikationen

Ein Teil der Patienten entwickelt kurz nach der HIV-Infektion und zeitnah gefolgt oder begleitet von der Serokonversion das so genannte akute retrovirale Syndrom. Es ist gekennzeichnet durch konstitutionelle Symptome, morbilliformes Exanthem, Lymphknotenschwellungen und hohe HIV-RNA-Werte. Daten aus Langzeitstudien zur antiretroviralen Kombinationstherapie bei diesen Patienten liegen noch nicht vor. Studien zur Monotherapie mit Zidovudin zeigten, dass die Rate opportunistischer Infektionen durch eine sechsmonatige Zidovudin-Monotherapie gesenkt und der CD4+-Zellverlust begrenzt werden kann [14]. Eine dauerhafte Verbesserung der Langzeitprognose durch eine zeitlich begrenzte Monotherapie wird jedoch nicht beobachtet [15]. Nach bisher vorliegenden Erfahrungen kann durch eine frühzeitig, vor oder während der Serokonversion einsetzende Kombinationstherapie bei einem Teil der Patienten eine in immunologischen Funktionstests erfassbare Verbesserung der zellvermittelten Immunkontrolle des HIV erreicht werden. Neueste Daten (CROI 2004) haben jedoch gezeigt, dass ein klinischer Benefit und eine bedeutsame Verbesserung von Surrogatparametern in den ersten Jahren der Therapie hierdurch nicht erreicht wird [16,17,18]. Angesichts der unklaren Langzeiteffekte einer derartigen Frühtherapie sollte eine Behandlung, sofern sie vom Patienten nach entsprechender Aufklärung gewünscht wird, wenn immer möglich im Rahmen von klinischen Studien oder standardisierten Behandlungsprogrammen geschehen, um diese offene Frage zu klären.

Tabelle 3: Therapieindikationen und -empfehlung

Klinisch	CD4+Lymphozyten/ μ l	HIV- RNA / ml (RT-PCR)	Therapieempfehlung
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: C, B)	Alle Werte		AI
Asymptomatische Patienten (CDC: A)	< 200	Alle Werte	AI
	200-350	Alle Werte	BII
	350-500	>50.000- 100.000 Kopien	CII
Akutes retrovirales Syndrom	>500	<50.000 Kopien alle Werte	CIII DIII
	Alle Werte	Alle Werte	CII, bevorzugt in Studien

Initiale Therapieregime

Bei der Auswahl der initialen Medikamentenkombinationen sind außer Viruslast und Krankheitsstadium weitere Faktoren wie besondere Lebensweise, Komorbidität, und andere notwendige Therapien zu berücksichtigen. Für eine wirksame Initialtherapie steht eine Reihe von Optionen zur Verfügung. Diese Optionen sind im Einzelnen:

- Kombination eines – in der Regel geboosteten - Proteaseinhibitors (PI) mit zwei nukleosidanalogen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI)
- Kombination eines nicht nukleosidanalogen Reverse Transkriptase Inhibitors (NNRTI) mit zwei NRTI
- Kombination von drei NRTI

Einige Experten befürworten eine primäre Verwendung von vier Substanzen bei Patienten mit hohem Risiko für ein virologisches Versagen (CII). Eine Reduktion der Medikamentenzahl von vier auf drei nach einer Induktionsphase (Induktions-/ Erhaltungstherapie) scheint möglich zu sein. Als Dauertherapie haben sich jedoch Therapieregimes mit 3 Klassen nicht als überlegen erwiesen [19,20].

Kombinationen mit Proteaseinhibitoren

Die Kombinationen mit Proteaseinhibitoren haben die antiretrovirale Kombinationstherapie begründet, in frühen Studien haben sie bei Patienten mit weit fortgeschrittenem Immundefekt ihre Wirksamkeit in klinischen Endpunktstudien gezeigt.

Die Wirksamkeit von Kombinationen mit geboosteten Proteaseinhibitoren ist höher als beim Einsatz ungeboosteter Substanzen, hierdurch ist das Risiko der Resistenzentwicklung

niedriger [21].

Nachteile der gegenwärtig verfügbaren PIs beruhen in erster Linie auf Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen. Metabolische Störungen wie Fettstoffwechselstörungen, Insulinresistenz und Diabetes werden unter PI-Kombinationen häufiger als unter anderen Kombinationen beobachtet. Die bei den meisten PIs ungünstige Pharmakokinetik, die eine große Zahl von Tabletten in engen Zeitintervallen erforderlich macht, wird durch die heute übliche PI-Boosterung mit Ritonavir in der Regel aufgehoben.

Die Hemmung des Cytochrom p450 Isoenzym 3A4 (CYP3A4) (in der Regel durch Gabe einer niedrigen Dosis Ritonavir, sog. Boosterung) verbessert die Pharmakokinetik der meisten Proteaseinhibitoren eindeutig und macht eine zweimal tägliche oder gar einmal tägliche Therapie möglich [22,23,24].

Kombinationen mit NNRTIs

Für NNRTIs in 3-fach Kombinationstherapie liegen Daten mehrerer Vergleichsstudien mit Efavirenz +2 NRTI vs. einem ungeboosteten Proteaseinhibitor +2 NRTI [25] vor. Die Kombination mit Efavirenz war im direkten Vergleich auch bei Patienten mit >100.000 Kopien/ml Plasma der Kombination mit Indinavir bezüglich des Anteils der Patienten mit nicht nachweisbarer HIV-Last und bezüglich der Verträglichkeit überlegen, in zwei weiteren großen Strategiestudien war die mediane Zeit bis zum Versagen der ersten Kombination bei Efavirenz im Vergleich zu Nelfinavir deutlich länger [25,26,27]. In mehreren weiteren randomisierten Studien mit Einsatz von Efavirenz wurden sehr hohe Raten an Virussuppression auch über einen Zeitraum von zwei Jahren gezeigt. Mit diesen Studien wurden die Kombinationen von Efavirenz mit Lamivudin plus Zidovudin, Stavudin oder Tenofovir als besonders wirksam identifiziert.

Zur Kombination von zwei Nukleosidanaloga und Nevirapin in der Initialtherapie liegen Daten einer kontrollierten Studie vor, die zeigen, dass der Einsatz dieser Kombination zu ähnlichen Ergebnissen führt wie der Einsatz von 2 NRTIs und Indinavir [28].

In einer direkten Vergleichsstudie der beiden Substanzen Efavirenz und Nevirapin wurde eine vergleichbare Wirksamkeit gezeigt [29].

Aufgrund der guten Wirksamkeit von PI-Kombinationen bei weit fortgeschrittenem Immundefekt und der initialen Beschränkung des Einsatzes von NNRTI auf Patienten mit weniger weit fortgeschrittenem Immundefekt in vielen Studien ist der Einsatz von NNRTI-Kombinationen bei weit fortgeschrittenem Immundefekt häufig kritisch beurteilt worden. In

vielen Studien zeigt sich jedoch auch bei diesen Patienten bei Einsatz von NNRTI-Kombinationen eine gute Wirksamkeit [25,26,27]

Vorteile der NNRTI-Kombinationen sind die einfache Einnahme und eine niedrige Tablettenzahl (Nevirapin wird zweimal täglich mit einer Tablette, Efavirenz einmal täglich mit einer Kapsel dosiert) sowie eine günstige Pharmakokinetik. Efavirenz und Nevirapin werden ebenfalls über das Cytochrom-p450-System metabolisiert, Interaktionen mit anderen Medikamenten sind deshalb auch hier vorhanden.

Bei einer geplanten Therapieänderung oder -unterbrechung sollten die langen Halbwertszeiten der NNRTI – Spiegel bleiben nach Absetzen bis zu zwei Wochen nachweisbar - und die durch sie ausgelöste Enzyminduktion berücksichtigt werden. Beim Absetzen einer NNRTI-haltigen Kombination muss dieser Tatsache Rechnung getragen werden, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu verringern. Dafür bieten sich zwei Strategien an: 1) bei länger im Voraus planbaren Therapieunterbrechungen kann der NNRTI zunächst gegen einen Protease-Inhibitor ausgetauscht werden. Nach ca. 2 Wochen kann die Therapie dann durch gleichzeitiges Absetzen aller Medikamente unterbrochen werden. 2) nach Absetzen des NNRTI sollten die übrigen Medikamente noch sieben Tage weiter gegeben werden (BII/III) [30].

Auch für das Nukleotidanalogen Tenofovir ist eine sehr lange intrazelluläre Halbwertszeit von über einer Woche beschrieben [31]. Über die klinischen Konsequenzen in Hinblick auf das Risiko einer Resistenzentwicklung beim Absetzen – u.a. auch im Kontext verschiedener Kombinationen (+ NNRTI/ + PI) - herrscht derzeit noch Unklarheit.

Das Risiko einer Resistenzentwicklung ist vor allem bei häufigeren Therapieunterbrechungen von Kombinationen aus Medikamenten mit unterschiedlich langen Halbwertszeiten groß [32].

Kombinationen von drei Nukleosidanaloga

Zu 3-fach NRTI-Kombinationen liegen mehrere Studien mit einer Beobachtungszeit von 48 Wochen vor (Trizivir – Zidovudin+Lamivudin+Abacavir) [33,34]. Die Langzeitdaten und die schlechteren Ergebnisse bei hoher Plasmavirämie (>100.000 HIV-RNA-Kopien/ml) sprechen für eine geringere Aktivität als bei Kombinationen zweier Substanzklassen. In der Kombination von Tenofovir, Lamivudin und Abacavir sowie Tenofovir, Lamivudin und Didanosin hat sich eine unbefriedigende Wirksamkeit gezeigt, die nach Daten zur in-vitro Synergie nicht erwartet worden waren [35,36]. Auch für andere Dreifach-Nukleosidanaloga-Kombinationen konnte keine Gleichwertigkeit zu Mehrklassenregimes gezeigt werden [28,37].

Vorteile der 3-fach NRTI Kombination sind die einfache Dosierung (minimal zweimal täglich eine Kapsel) und geringe Interaktionen mit anderen Therapeutika. (z.B. Tuberkulostatika) . Einige Experten würden daher unter bestimmten Voraussetzungen (niedrige Viruslast bei Therapiebeginn, hohes Risiko von Interaktionen mit anderen benötigten Medikamenten) insbesondere Trizivir® als Primärtherapie einsetzen. Wenn eine Nukleosid-/Nukleotid-analoga Dreifachkombination initial eingesetzt wird, sollte sie zur Vermeidung einer raschen Resistenzentwicklung Thymidinanaloga enthalten [38]. Insgesamt ist eine Kombination von Nukleosidanaloga in der Initialtherapie nur zu empfehlen, wenn eine PI- oder NNRTI-haltige Therapie nicht durchführbar ist.

Tabelle 4: Basiskombinationen und Kombinationspartner für die Initialtherapie (x)

	Nukleosidanaloga			Proteaseinhibitor oder NNRTI oder dritter NRTI		
Empfohlene Kombinationen	Zidovudin + Lamivudin	A I	+	Lopinavir + Ritonavir	A II	
	Zidovudin + Emtricitabin Tenofovir + Lamivudin od. Emtricitabin	A IIα		Efavirenz \$ Nevirapin &&		
	Abacavir + Lamivudin od. Emtricitabin			Saquinavir/r FosAmprenavir/r Indinavir/r #		
	Stavudin + Lamivudin od. Emtricitabin Didanosin + Lamivudin od. Emtricitabin	B II				
	Zidovudin + Didanosin	C I &		Nelfinavir		C II \$\$
	Stavudin + Didanosin	D II &		Atazanavir ± /r Indinavir FosAmprenavir		C III (x) C I/II* & C II**
	Tenofovir + Didanosin	D II \$\$\$		Delavirdin Ritonavir		D II*** D I/II* &
	Zidovudin + Lamivudin od. Emtricitabin			+		Abacavir Tenofovir
Eindeutig abzulehnen	2 NRTI oder eine Kombination von drei Nukleosid/tid-Analoga ohne Thymidinanalogon				E I/II	
	Kombination ohne PI-Booster wie Ritonavir		+	Saquinavir \$\$	E II	
	Zidovudin + Stavudin §	E II	+	Jeder Kombinationspartner		

*Klinische Endpunktstudien mit Indinavir und Ritonavir (Evidenzgrundlage I) nur für Patienten mit CD4+ <200/µl, bzw. mit CD4 <100/µl, ansonsten Evidenz II für beide.

α für Tenofovir+Emtricitabin und Abacavir+Lamivudin stehen einmal täglich dosierbare Kombinationspräparate (Truvada®/Kivexa®) zur Verfügung, die im Vergleich zu dem Zidovudin+Lamivudin-Kombinationspräparat Combivir® sowohl eine bessere antivirale Wirksamkeit als auch – abgesehen von der zu Behandlungsbeginn mit Abacavir möglichen Unverträglichkeitsreaktion – eine bessere Verträglichkeit aufweisen

& Nachteile hinsichtlich der Verträglichkeit

&& auf Grund erhöhter Toxizität sollte Nevirapin bei Männern mit CD4-Zellzahlen >450/µl und bei Frauen mit Zellzahlen >250/µl nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden

\$ Kombinationen mit Efavirenz sollten bei Frauen im gebärfähigen Alter nur nach Ausschluss eines Kinderwunsches und Aufklärung der Frau über mögliche teratogene Effekte eingesetzt werden

\$\$ da bei Schwangeren bislang wenig Erfahrungen mit geboosteten PIs vorliegen und von den NNRTIs nur Nevirapin bei Frauen mit <250CD4-Zellen eingesetzt werden sollte, bleibt die Verwendung von Nelfinavir bei Schwangeren eine empfehlenswerte Option (B-Rating)

Untersuchungen zu Ritonavir/Indinavir in der Dosierung von 100/800mg 2 x täglich wiesen eine gute virologische Wirksamkeit, aber hohe Rate an Nebenwirkungen durch Nephrotoxizität auf. Erste Studien in niedrigen Dosierungen von Ritonavir/Indinavir 100/400mg 2 x täglich weisen auf gute virologische Wirksamkeit bei deutlich verbessertem Toxizitätsprofil hin

** Nachteile bei der Applikation (große Tablettenzahl)

*** es liegen wenig Daten vor zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt (CD4 < 100/mm³)

§ kompetitive Phosphorylierung

\$\$ rasche Resistenzentwicklung

\$\$\$ Medikamenteninteraktion kann zu Beeinträchtigung der Wirksamkeit führen

(x) Atazanavir ist bislang in Europa nur für die Therapie bei antiretroviral vorbehandelten Patienten zugelassen. Lediglich in den USA gibt es auch eine erweiterte Zulassung für Therapie-naive Patienten. In Therapiestudien war ungeboostetes Atazanavir virologisch vergleichbar wirksam zu Nelfinavir und Efavirenz [39]. Geboostetes Atazanavir erscheint wie andere geboostete Proteasehemmer hinsichtlich der Wirksamkeit und Resistenzentwicklung vielversprechender. Es liegen jedoch noch keine Daten bei Therapie-naiven Patienten mit dieser Kombination vor. Bei Unverträglichkeit der klassischen geboosteten PIs kann eine Umstellung auf ATV/r eine sinnvolle Option darstellen.

Zusammenfassende Bewertung

Unter den verschiedenen möglichen Initialkombinationen haben sich insbesondere Kombinationen aus zwei Nukleosidanaloga + einem NNRTI oder + einem geboosteten

Proteaseinhibitor als besonders wirksam erwiesen. Verschiedene mögliche Kombinationen unterscheiden sich im Nebenwirkungsspektrum.

Kombinationen mit dem NNRTI Efavirenz sollten bei Frauen im gebärfähigen Alter nur nach Ausschluss eines Kinderwunsches und Aufklärung der Frau über mögliche teratogene Effekte eingesetzt werden.

Das Konzept der Anhebung (Boosterung) der Plasmaspiegel von Proteaseinhibitoren durch Zugabe von Ritonavir in subtherapeutischer Dosis („Babydose,“) hat sich im klinischen Alltag etabliert und wird mittlerweile auch bei der Zulassung berücksichtigt. Die Zugabe von Ritonavir zu (Fos-)Amprenavir, Atazanavir, Saquinavir und Indinavir führt zu einem Anstieg der Talspiegel (minimale Plasmakonzentration im Dosierungsintervall) und einer Verlängerung der Halbwertszeit bei moderatem oder geringfügigem Anstieg der maximal erzielten Konzentration (Spitzenspiegel) [40].

Zu Nukleosidanaloga-freien Kombinationen liegen für Doppel-PI-Kombinationen und Kombinationen von PI + NNRTI erste Daten zur Wirksamkeit vor [41,42,26]. Die Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit solcher Kombinationen sind noch nicht abschließend geklärt.

Verlaufskontrollen, Monitoring der Therapie, Therapieerfolg und -versagen

Die wichtigsten Laborparameter für die Verlaufsbeurteilung einer HIV-Infektion sind die quantitative Bestimmung der CD4+-Lymphozyten und der HIV-RNA. Sie sollten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und anschließend in ca. 2-3-monatigen Abständen bestimmt werden, und zwar mit dem jeweils sensitivsten erhältlichen Test. Einleitung und Umstellungen einer Therapie sind Indikationen für kurzfristigere Kontrollen.

Bei Patienten unter Therapie, deren HIV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze (z. Zt. 20-50 Genomkopien/ml) liegt, sollte die Viruslast ca. alle 2-3 Monate kontrolliert werden. Eine signifikante Veränderung der Virusreplikation ist ab einer Änderung von 0.5-0.7 log₁₀ (entsprechend Veränderungen um den Faktor 3 bis 6) anzunehmen, signifikante Veränderungen der CD4-Werte sind ab einem Abfall von 30% für Absolutwerte oder um 3% für Relativwerte anzunehmen. Insbesondere Messungen, die Anlass zu einer Neubewertung der Therapie geben, sollten durch eine kurzfristig abgenommene weitere Blutentnahme kontrolliert werden. In der Regel sind jedoch Messungen im Abstand von weniger als 4 Wochen nicht notwendig.

Therapieerfolg und -versagen

Ein Therapieerfolg kann frühestens nach 4 Wochen, oft erst nach drei Monaten und in Einzelfällen erst nach 6 Monaten beurteilt werden. Das Absinken der HIV-Replikation unter die Nachweisgrenze ist als Therapieerfolg zu werten. Ein geringerer Abfall der HIV-RNA als $1 \log_{10}$ nach 4 Wochen oder das Ausbleiben des Abfalls unter die Nachweisgrenze innerhalb von maximal 6 Monaten ist ein ungenügender Therapieerfolg und sollte Anlass sein, additive oder alternative Therapieregime zu erwägen.

Ein ungenügender Therapieerfolg oder ein Therapieversagen können beruhen auf der verminderten Absorption oder beschleunigten Metabolisierung einer Wirksubstanz, auf Medikamentenwechselwirkungen, einer vorbestehenden oder sich entwickelnden Resistenz und/oder einer mangelhaften Therapietreue bei dem Patienten.

Eine relevante Einbuße der Wirksamkeit liegt wahrscheinlich vor, wenn die HIV-RNA über den Nadir des Abfalls ansteigt; von einem sekundären Versagen der Therapie ist auszugehen, wenn die HIV-RNA wieder auf einen Wert ansteigt, der nur noch $1 \log_{10}$ unterhalb des Ausgangswertes liegt.

Bei einem durch Kontrolluntersuchung bestätigten Wiederanstieg der Viruslast in einen niedrig positiven Bereich (bis ca. 1.000 HIV-RNA-Kopien/ml) sollte dringend eine Reevaluierung und gegebenenfalls Intensivierung oder Umstellung der Therapie erfolgen. Zur Reevaluierung sind eine Resistenztestung und/oder eine Plasmaspiegelkontrolle sinnvoll (s.u.).

Hinweise auf eine ungenügende Wirksamkeit sind ferner ein signifikanter Abfall der CD4⁺-Lymphozyten (s.o.) sowie eine weitere klinische Progression. Insbesondere die Bewertung eines Therapieversagens nach dem letzten Kriterium ist oft nicht einfach zu treffen. Eine antiretrovirale Therapie kann virologisch wirksam, das Immunsystem aber bereits so schwer geschädigt sein, dass das Auftreten einer opportunistischen Erkrankung trotz Therapie möglich ist. Auch kann die Immunrekonstitution, insbesondere nach raschem Anstieg der CD4⁺-Werte ausgehend von einem sehr niedrigen Niveau durch eine begonnene antiretrovirale Therapie zur Exazerbation von Erkrankungen führen (sog. Immunrekonstitutionssyndrom), die ggf. den Einsatz von Steroidhormonen erfordert.

Resistenztestung

Resistenz von HIV gegen antiretrovirale Substanzen wurde schon bald nach der Verfügbarkeit erster Medikamente beobachtet [43] und Auswirkungen der Resistenz auf den klinischen Verlauf der HIV-Infektion wurden bereits früh nachgewiesen [44]. Auch für die moderne Kombinationstherapie existieren zahlreiche retrospektive Studien, die einen Zusammenhang

zwischen Resistenz und nachfolgendem Therapieversagen belegen [45]. Weiterhin wurden in den letzten Jahren auch Ergebnisse randomisierter, prospektiver Studien publiziert, die in ihrer Mehrzahl ein deutlich besseres Therapieansprechen für die nach Kenntnis des Resistenzstatus behandelten Patienten zeigen [46-52]. Dies führte zur Implementierung der Resistenztestung in europäische und internationale Richtlinien zur antiretroviralen Therapie [53,54].

Resistenztestungen sind zur Therapiesteuerung nach erstem oder späterem Therapieversagen erforderlich. Dabei sollte die Resistenzbestimmung unter noch laufender Therapie erfolgen. Vor Therapiebeginn, insbesondere bei kürzlich erfolgter Infektion, ist eine Testung bei Verdacht auf Infektion mit einem resistenten Virus zu empfehlen. Epidemiologische Untersuchungen zur Transmission resistenter Viren bei neu infizierten Patienten zeigen derzeit eine etwa 11%ige Prävalenz von Primärresistenzen. Dies lässt eine generelle Resistenztestung vor Einleitung der ersten Therapie als sinnvoll erscheinen (BIII) [55,56,57,58,59].

Genotypische und phänotypische HIV-Resistenztests sind vom Ansatz und ihrer Aussage komplementär. Während phänotypische Tests die Empfindlichkeit eines Virus direkt messen, werden bei genotypischen Tests resistenzassoziierte Mutationen nachgewiesen. Eine adäquate Interpretation genotypischer Resistenzbefunde sollte nach bestem Wissensstand derzeit verfügbarer Interpretationshilfen und unter Berücksichtigung der Vortherapie erfolgen. Eine genotypische Testung ist häufig zur Therapiesteuerung ausreichend. Insbesondere beim Einsatz komplexer Salvage-Regime und neuer antiretroviraler Substanzen ist allerdings die zusätzliche Durchführung einer phänotypischen Testung zu empfehlen.

Tabelle 5.: Zusammenfassung der Leitlinien zur Resistenztestung
(für die HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-infizierten Kindern wird auf die speziellen Leitlinien der Fachgesellschaften verwiesen)

	Empfehlung	Graduierung der Empfehlung	Kommentare
Bisher unbehandelte Patienten			
Primäre/ kürzliche Infektion	Resistenztestung empfohlen, wenn eine antiretrovirale Therapie begonnen wird	A II	Archivierung einer Plasmaprobe empfohlen, auch wenn keine antiretrovirale Therapie eingeleitet wird; Meldung an das Serokonverterregister des RKI *
Chronische Infektion, vor Beginn einer Therapie	Resistenztestung empfohlen	B III	Archivierung einer Plasmaprobe, die möglichst nahe am Infektionszeitpunkt liegen sollte
Behandelte Patienten			
Nach erstem Therapieversagen	Resistenztestung generell empfohlen vor Therapiewechsel	A II	Abklärung der weiteren Ursachen des Therapieversagens unerlässlich
Mit umfangreicherer antiretroviraler Vorbehandlung	Resistenztestung** generell empfohlen vor Therapiewechsel	A II	Abklärung der weiteren Ursachen des Therapieversagens unerlässlich
In oder nach einer Therapiepause	Resistenztestung derzeit nur im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen zu empfehlen	D III	Feststellung einer Reversion zum Wildtyp

* siehe auch : http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/SERO/KONVERT.HTM

** häufig zusätzliche phänotypische Testung notwendig

Medikamentenspiegelbestimmung

Mehrere Studien haben eine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Proteaseinhibitoren und deren antiviraler Wirksamkeit nachgewiesen [60,61]. Obwohl der Nutzen des therapeutischen Drug-Monitorings noch nicht vollständig abgeschätzt werden kann, kann die Bestimmung der Plasmaspiegel in bestimmten klinischen Situationen hilfreich sein [62-64]. Zur Abklärung eines unbefriedigenden Therapieerfolgs ist in der Regel die Plasmaspiegelbestimmung in Kombination mit einer genotypischen Resistenztestung sinnvoll. Jede Entscheidung über eine Dosismodifikation muss die hohe Variabilität der intraindividuellen Plasmaspiegel zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgrund von Nahrungseffekten, Krankheitsstadium und Adhärenz berücksichtigen.

Die Indikationsstellung für ein therapeutisches Drug-Monitoring ergibt sich aus den klinisch-pharmakologischen Eigenschaften der eingesetzten antiretroviralen Medikamente:

NRTIs müssen intrazellulär durch Phosphorylierung in ihre Wirkform überführt werden. Es besteht keine klare Beziehung zwischen Wirkung und Höhe der Plasmaspiegel. Eine Medikamentenspiegelbestimmung in Plasma oder Serum ist bei diesen Substanzen daher nicht sinnvoll. Assays, die intrazelluläre Triphosphat Spiegel bestimmen können, befinden sich derzeit in der Entwicklung bzw. Evaluation [65].

Proteaseinhibitoren zeichnen sich durch eine erhebliche inter- und intraindividuelle Variabilität bezüglich ihrer gastrointestinalen Absorption aus. Der Abbau kann durch andere Pharmaka gehemmt und induziert werden. Daraus ergeben sich komplexe Interaktionsmöglichkeiten.

NNRTIs werden besser und gleichmäßiger als die PIs gastrointestinal absorbiert.

Interaktionen beim metabolischen Abbau spielen ebenfalls eine erhebliche Rolle.

Insgesamt sollte eine Medikamentenspiegelkontrolle bei folgenden therapeutischen Situationen durchgeführt werden:

- bei komplexen Wirkstoffkombinationen und Begleitmedikationen, die zu Interaktionen führen können
- bei mangelnder Wirksamkeit eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination
- bei Hinweisen auf eine Absorptionsstörung
- beim Auftreten toxischer Effekte
- bei deutlich eingeschränkter Leberfunktion.

Für die Beurteilung der Wirksamkeit ist der Talspiegel der wichtigste Parameter, während für die Einschätzung des Toxizitätspotentials der Gesamtverlauf der Medikamentenspiegel betrachtet werden muss.

In früheren Versionen dieser Behandlungsleitlinien waren die wichtigsten Interaktionen antiretroviraler Medikamente untereinander tabellarisch wiedergegeben worden (ehem. Tab.6). Die meisten Interaktionen werden in einem so genannten Zweiwegemodus untersucht, d.h., die Interaktionen werden jeweils nur zwischen zwei Substanzen getestet. Das entspricht nicht der Behandlungsrealität, in der Patienten i.d.R. deutlich mehr als zwei Substanzen einnehmen müssen. Durch die zunehmende Zahl verfügbarer antiretroviraler Substanzen, die zunehmende Zahl von Medikamenten, die im Rahmen des Nebenwirkungsmanagements eingesetzt werden und die zunehmende Datenlage über Interaktionen, u.a. auch mit Nahrungsmitteln sowie legalen und illegalen Drogen, haben die Kenntnisse zu Interaktionsmöglichkeiten inzwischen ein Ausmaß an Komplexität und Vielschichtigkeit erreicht, das eine tabellarische Darstellbarkeit mittlerweile sprengt und eine genaue Wiedergabe und Vorhersage der entsprechenden Interaktionen im einzelnen Patienten schwierig macht. Hohe interindividuelle Variabilität und die vielfachen Medikamentenwechselwirkungen zwischen Proteaseinhibitoren und NNRTI unterstreichen die klinische Wichtigkeit des therapeutischen Drug-Monitorings bei entsprechenden antiretroviralen Kombinationen.

Es existieren diverse Internet-basierte Interaktionsdatenbanken (z.B. www.hiv-druginteractions.org, www.ifi-interaktions-hotline.de), die Hilfestellungen bei der Abschätzung des Interaktionspotentials von Kombinationen und Komedikationen geben können. Hingewiesen sei auch auf die ausführlichen Interaktionstabellen in den US-amerikanischen Therapieleitlinien (z.B. unter <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>).

Neben der Beachtung der Dosierungs- und Interaktionsangaben in den Medikamenten-Fachinformationen der Herstellerfirmen wird daher empfohlen, bei unbefriedigendem Ansprechen auf eine ART (möglicherweise aufgrund einer durch Interaktionen verursachten Absenkung der Plasmaspiegel), bei vermutlich Medikamentenspiegel-assoziierten Nebenwirkungen (möglicherweise aufgrund einer durch Interaktionen verursachten Anhebung der Plasmaspiegel) und/oder beim Einsatz von für Interaktionen bekannte Substanzen (etwa Johanniskrautpräparate bei PI- oder NNRTI-haltiger Therapie), die Plasmaspiegel bestimmen zu lassen und gegebenenfalls die Medikamentendosierungen anzupassen.

Therapiewechsel und -unterbrechung

Änderungen der Therapie können aufgrund von Unwirksamkeit und Nebenwirkungen notwendig werden. Eine klare Definition, wann vom Versagen einer antiretroviralen Therapie ausgegangen werden muss, kann derzeit nicht gegeben werden. Eine Reihe von Experten sehen jeden kontrollierten Wiederanstieg der HIV-RNA vom nicht messbaren in den messbaren Bereich als Versagen an, die konservativste Definition geht von einem Wiederanstieg in den Bereich von weniger als 1 log 10 unterhalb des Ausgangswertes aus. Das bei einem Therapieversagen auszuwählende Alternativregime sollte einen Wechsel möglichst aller nicht mehr aktiven Substanzen beinhalten sowie den Einsatz einer neuen Substanzklasse. Deshalb sollte die Auswahl der neuen Kombination auf Grundlage der Ergebnisse einer Resistenztestung erfolgen. Insbesondere Entscheidungen über Zweit- und spätere Kombinationstherapien erfordern Spezialkenntnisse und sollten nur von besonders erfahrenen und geschulten Ärzten getroffen werden.

Eine Umstellung einer wirksamen Therapie bei Patienten mit schweren Nebenwirkungen ist selbstverständlich möglich. Dies ist die einzige klinische Situation, in der zum Austausch nur eines Medikamentes auch ohne Resistenztestung geraten werden kann. Bei notwendigen Therapieunterbrechungen sind alle Substanzen gleichzeitig abzusetzen, sofern es sich um eine NNRTI-freie Kombination handelt (BIII). Beim Absetzen einer NNRTI-haltigen Kombination muss den langen Halbwertszeiten der NNRTI – Spiegel bleiben nach Absetzen bis zu zwei Wochen nachweisbar - und der durch sie ausgelösten Enzyminduktion Rechnung getragen werden, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu verringern. Dafür bieten sich zwei Strategien an: 1) bei länger im Voraus planbaren Therapieunterbrechungen kann der NNRTI zunächst gegen einen Protease-Inhibitor ausgetauscht werden. Nach ca. 2 Wochen kann die Therapie dann durch gleichzeitiges Absetzen aller Medikamente unterbrochen werden. 2) nach Absetzen des NNRTI sollten die übrigen Medikamente noch sieben Tage weiter gegeben werden (BII/III).

Therapiepausen

Unterbrechungen der Therapie können bei Unverträglichkeiten, Kurz- und Langzeitnebenwirkungen notwendig werden. Je häufiger eine Therapie unterbrochen wird, desto größer ist das Risiko einer Resistenzentwicklung, insbesondere bei Kombinationen mit Medikamenten unterschiedlicher Halbwertszeit und bei vorbestehenden Resistenzen. Insofern sind Therapiestrategien mit vorgegebenen kurzen Intervallen zwischen Medikamentengabe und Medikamentenpause heute abzulehnen. Sie erfüllen nicht den erhofften Nutzen und

bergen die beschriebenen Gefahren. Das Konzept CD4-Zellzahl-gesteuerter Therapiepausen ist in seiner Wertigkeit noch unklar. Sein Ziel liegt vor allem in der Vermeidung irreversibler und entstellender Fettverteilungsstörungen, aber auch anderer Nebenwirkungen. Noch ist nicht durch Studien belegt, ob sich so eine nachhaltige Verminderung der Lipodystrophie erreichen lässt und wie groß das Risiko einer Resistenzentwicklung ist.

Das vor wenigen Jahren aufgekommene Konzept zur zeitweisen Unterbrechung der Therapie in Form sogenannter strukturierter Therapiepausen beruht auf der Beobachtung, dass in der Phase der Immunrestitution durch die antiretrovirale Therapie die zelluläre Immunantwort gegen opportunistische Pathogene messbar besser wird, jedoch nicht die HIV-spezifische zelluläre Immunantwort. Als Grund hierfür wurde eine mangelnde Antigenpräsenz von HIV nach Absinken der Virämie unter HAART vermutet. Um eine Reexposition mit HIV-Antigenen natürlich zu erzielen, wurde das Konzept strukturierter Therapiepausen mit sich abwechselnden Phasen einer antiretroviralen Therapie und Pausen entwickelt, um so in der therapiefreien Zeit eine natürliche Autovakzination zu erzielen. Dieses Konzept hat sich in einer Vielzahl von Pilot- und randomisierten Studien nicht als wirksam erwiesen und kann nicht mehr empfohlen werden [66-68].

Aufgrund der Forschung der letzten Jahre ist deutlich geworden, dass Therapiepausen auf Grund unterschiedlicher klinischer Situationen oder Zielsetzungen auch unterschiedlich bewertet werden müssen. Derzeit werden Therapiepausen durchgeführt:

1. nach gemäß heutiger Einschätzung sehr frühem Therapiebeginn
2. bei Behandlung einer akuten HIV-Infektion während oder kurz nach der Serokonversion mit dem Ziel der Verbesserung der endogenen Immunantwort
3. vor einem Therapiewechsel bei intensiv vorbehandelten Patienten zur Reversion oder Reduktion von Resistenz-Mutationen
4. zur strategischen Vermeidung von Langzeitnebenwirkungen
5. bei toxischen Nebenwirkungen
6. Bei dringendem Wunsch des Patienten.

Für alle diese Situationen sind die Längen der Therapiepausen arbiträr gewählt worden. Eine definierte Länge einer Therapiepause, die sich in einer dieser Situationen als „beste,, herausgestellt hätte, ist nicht bekannt. Ebenfalls ist nicht klar zu welchem Zeitpunkt (kritische CD4-Zellzahl und/oder Viruslast) die Therapie wieder aufgenommen werden sollte.

Kontrollierte Studien, die untersuchen, ob Therapiepausen zu einer rascheren Resistenzentwicklung oder auch zu häufigeren klinischen Komplikationen führen, werden derzeit durchgeführt. Eine abschließende Bewertung ist derzeit noch nicht möglich. Nach

Möglichkeit sollten daher Therapiepausen zu den unter 2-4 aufgeführten Intentionen innerhalb von kontrollierten Studien durchgeführt oder beobachtet werden.

Zu 1: Keine Informationen über den Wert oder die Nachteile einer Therapiepause existieren für die Gruppe von Patienten, bei denen eine Therapie nach heutiger Einschätzung zu früh begonnen wurde. Die überwiegende Mehrzahl dieser Patienten hat eine gute Virussuppression und Normalisierung der Parameter des Immunsystems erreicht. Viele dieser Patienten sind jedoch besorgt wegen der potentiellen Langzeittoxizität der Therapie. Eine Entscheidung für die Fortführung oder Unterbrechung der Therapie bei Patienten dieser Gruppe kann derzeit nur individuell und ohne klare Evidenz für eine der beiden Optionen getroffen werden.

Zu 2: Positive Effekte von Therapiepausen sind bisher vor allem in kleinen Pilotstudien bei Patienten mit einer sehr frühen Behandlung bei akuter HIV-Infektion beobachtet worden. Hier wurden insbesondere bei sehr früher Behandlung (vor dem 60. Tag nach der Exposition) bei einigen Patienten Hinweise für eine bessere immunologische Kontrolle der HIV-Infektion nach mehreren Therapiepausen gefunden. Die Dauer der verbesserten immunologischen Kontrolle nach Absetzen der Therapie ist wahrscheinlich nicht längerfristig. Ob die Frühbehandlung mit oder ohne zusätzliche STI darüber hinaus einen längerfristigen Nutzen haben kann ist derzeit nicht abschätzbar.

Die Mehrzahl der Studien wurde bei Patienten mit chronischer HIV-Infektion durchgeführt. Bei dieser derzeit größten behandelten Gruppe sind immunologische oder virologische Vorteile durch Pausen nicht zu erwarten, möglicherweise aber eine Reduktion von Toxizität und Kosten (siehe unter 4). In einer der wenigen größeren prospektiven Studien (SSIT) konnte kein immunologischer oder virologischer Vorteil bei chronisch infizierten Patienten unter STI nachgewiesen werden, es konnte jedoch eine Reduktion erhöhter Blutfettwerte registriert werden. Als unerwünschte Konsequenz von Therapieunterbrechungen war in einigen Fällen eine Resistenzentwicklung nachweisbar [68, 32].

Bei einer Therapieunterbrechung oder -pause ist in der Regel mit einem raschen Wiederanstieg der Viruslast zu rechnen, welcher vermutlich auch eine Erhöhung der Infektiosität bedeutet. Darüber sollte der Patient aufgeklärt werden. Therapiepausen sollten nicht ohne schwerwiegende Gründe bei Patienten eingesetzt werden, deren Immundefekt ($CD4 < 200/\mu l$) zu Beginn der Behandlung weit fortgeschritten war oder die initial eine hohe Viruslast geboten haben (> 500.000 Kopien/ml). Hier ist mit einer raschen und nachhaltigen Verschlechterung der immunologischen Situation unter STI zu rechnen.

Schwangerschaft, Kinder, PEP

Es liegen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern vor [69]. Zur Therapie in der Schwangerschaft und zur Postexpositions-Prophylaxe nach HIV-Exposition sind Deutsch-Österreichische Leitlinien verfasst worden, deshalb wird an dieser Stelle darauf nicht eingegangen [70,71].

Literatur

1. **Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al.** : Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Annals of Internal Medicine* 1997; 126:946-54.
2. **Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al.** : Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998; 351:543-9.
3. **Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al.** : A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997; 337:725-33.
4. **Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al.** : Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
5. **Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Reiss P, Lundgren JD, Justice AC, Staszewski S, Leport C, Hogg RS, Sabin CA, Gill MJ, Salzberger B, Sterne JA**: Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119-29.
6. **Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al.** : Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 1998; 12:p1619-24.
7. **Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, et al.** : The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS* 1998; 12:F9-F14.
8. **Clavel F, Hance AJ.** HIV drug resistance. *N Eng J Med* 2004; 350: 1023-35.
9. **Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS.** Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10⁹ cells/L. *Ann Intern Med* 2003; 139:810-6.
10. **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; 37:1112-8.
11. **Phillips AN, Cozzi Lepri A, Lampe F, Johnson M, Sabin CA**: When should antiretroviral therapy be started for HIV infection? Interpreting the evidence from observational studies. *AIDS* 2003; 17: 1863-69
12. **d'Arminio Monforte A, Testa L, Adorni F, et al.** : Clinical outcome and predictive factors of failure of highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-experienced patients in advanced stages of HIV-1 infection. *AIDS* 1998; 12:1631-7.
13. **Chene G, Sterne JA, May M, Costagliola D, Ledergerber B, Phillips AN, Dabis F, Lundgren J, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Hogg R, Reiss P, Justice A, Leport C, Staszewski S, Gill J, Fatkenheuer G, Egger ME; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration.** Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003; 362:679-86

14. **Kinloch-De Loes S, Hirschel BJ, Hoen B, et al.** : A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 333:408-13.
15. **Lindbäck S, Vizzard J, Cooper DA, Gaines H:** Long-term prognosis following Zidovudine monotherapy in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *JID* 1999; 179:1549-52.
16. **Kaufmann D, Lichterfeld M, Altfeld M, Allen T, Johnston M, et al.** Limited durability of immune control following treated acute HIV infection. 11th CROI, San Francisco 2004, Abstr. 24
17. **Hoen B, Fournier I, Charreau I, Lacabaratz C, Burgard M, et al.** Structured Treatment Interruptions in primary HIV infection: final results of the multicenter prospective PRIMSTOP pilot trial. 11th CROI, San Francisco 2004, Abstr. 395
18. **Smith DE, Walker BD, Cooper DA, Rosenberg ES, Kaldor JM.** Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS* 2004; 18: 709-18
19. **Williams I, Asboe D, Babiker A, Goodall R, Hooker M, et al.** A virological benefit from an induction/maintenance strategy compared with a standard 3-drug regimen in antiretroviral naive patients: the FORTE trial. 11th CROI, San Francisco 2004, Abstr. 564
20. **Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW, D'Aquila RT, et al.:** Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Eng J Med* 2003; 349: 2304-15
21. **Kempf DJ, King MS, Bernstein B, Cernohous P, Bauer E, Moseley J, Gu K, Hsu A, Brun S, Sun E J.** Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. *Infect Dis.* 2004; 189:51-60.
22. **Rockstroh JK, Bergmann F, Wiesel W, Rieke A, Thiesen A, Fatkenheuer G, Oette M, Carls H, Fenske S, Nadler M, Knechten H:** Efficacy and safety of twice daily first-line ritonavir/indinavir plus double nucleoside combination therapy in HIV-infected individuals. German Ritonavir/Indinavir Study Group. *AIDS* 2000; 14:1181-5
23. **Dragsted UB, Gerstoft J, Pedersen C, Peters B, Duran A, Obel N, Castagna A, Cahn P, Clumeck N, Bruun JN, Benetucci J, Hill A, Cassetti I, Vernazza P, Youle M, Fox Z, Lundgren JD; MaxCmin1 Trial Group.** Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. *J Infect Dis* 2003; 188:635-42
24. **Youle M., Gerstoft J., Fox Z., Losso M., Jayaweera D.T., Rieger A., Bruun J.N., Castagna A., Walmsley S., Hill A., Dragsted U.B. and Lundgren J.D. for the MaxCmin2 trial group.** The final Week 48 analysis of a phase IV, randomised, open-label, multi-centre trial to evaluate safety and efficacy of lopinavir/ritonavir (400/100 mg bid) versus saquinavir/ ritonavir (1000/100 mg bid): The MaxCmin2 trial. 9th European AIDS Conference, Warsaw 25-29 October 2003, Abstr. F11/3
25. **Cooper D, Yeni P:** Virological and immunological outcome at 3 years following initiation of ART with regimens containing a NNRTI or PI or both: the INITIO trial. 12th CROI, Boston 22-25 Feb,2005, LB 165
26. **Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al.** Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999; 341:1865-1873
27. **Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C, et al.:** Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Eng J Med* 2003; 349: 2293-303
28. **Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, Squires K, Gatell J, Horban A, et al.:** A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1 infected patients. *AIDS* 2003; 17: 987-999
29. **van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, Cahn P, et al.** Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including

nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363: 1253-63

30. **Taylor S, Allen S, Fidler S, White D, Gibbons S, et al.** Stop Study: After discontinuation of Efavirenz, plasma concentrations may persist for 2 weeks or longer. 11th CROI, San Francisco 2004, Abstr.131
31. **Pruvost A, Negredo E, Benech H, Theodoro F, Puig J, Grau E, Garcia E, Moltó J, Grassi J, Clotet B:** Measurement of intracellular didanosine and tenofovir phosphorylated metabolites and possible interaction of the two drugs in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1907-14
32. **Yerly S, Fagard C, Gunthard HF, Hirschel B, Perrin L; Swiss HIV Cohort Study.** Drug resistance mutations during structured treatment interruptions. *Antivir Ther* 2003; 8:411-5
33. **Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V, Hicks C, Hammer SM, Cooper D, Johnson M, Tortell S, Cutrell A, Thorborn D, Isaacs R, Hetherington S, Steel H, Spreen W; CNAAB3005 International Study Team.** Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001; 285:1155-63.
34. **Gulick RM, Ribaud H, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA, Acosta EP, Schackman BR, Pilcher CD, Murphy RL, Maher WE, Witt MD, Reichman RC, Snyder S, Klingman KL, Kuritzkes DR, et al.** Triple-nucleoside regimens versus Efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Eng J Med* 2004; 350:1850-61
35. **Gallant JE, Rodriguez A, Weinberg W, et al.** Early non-response to tenofovir DF (TDF) + Abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFV) + ABC + 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, September 16, 2003. (Abstract H-1722a).
36. **Jemsek J, Hutcherson P, Harper E.** Poor Virologic Responses and Early Emergence of Resistance in Treatment Naive, HIV-infected Patients Receiving a Once Daily Triple Nucleoside Regimen of Didanosine, Lamivudine, and Tenofovir DF. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, February 8-11, 2004, Abstract 51
37. **Gerstoff J, Kirk O, Obel N, Pedersen C, Mathiesen L, Nielsen H, Katzenstein TL, Lundgren JD.** Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS* 2003; 17:2045-52
38. **Mauss S, Milinkovic A, Hoffmann C, Holm S, Berger F, Martinez E, Kuhlmann B, Gatell J, Schmutz G:** Low rate of treatment failure on antiretroviral therapy with tenofovir, lamivudine and zidovudine. *AIDS* 2005; 19:101-2
39. **Squires KE, Thiry A, Giordano M, for the AI424-034 International Study Team.** Atazanavir QD and efavirenz QD with fixed-dose ZDV+3TC: Comparison of antiviral efficacy and safety through wk 24 (AI424-034). 42nd ICAAC 2002, San Diego, Abstract H-1076
40. **Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, Rodrigues AD, Denissen JF, McDonald E, Kukulka MJ, Hsu A, Granneman GR, Baroldi PA, Sun E, Pizzuti D, Plattner JJ, Norbeck DW, Leonard JM.** Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the human immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 Mar;41(3):654-60.
41. **Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al.** Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS*, 1999. 13: p. 213-224
42. **Stephan C, v.Hentig N, Kourbeti I, Dauer B, Mösch M, Lutz T, Klauke S, Harder S, Kurowski M, Staszewski S.** Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/ ritonavir. *AIDS* 2004 ; 18 : 503-08.
43. **Larder BA, Darby G, Richman DD.** HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 1989;243:1731-1734.
44. **D'Aquila RT, Johnson VA, Welles SL, et al.** Zidovudine resistance and HIV-1 disease progression during antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 1995;122:401-408.

45. **DeGruttola V, Dix L, A'Aquila R, et al.** The relationship between baseline HIV drug resistance and response to antiretroviral therapy: re-analysis of retrospective and prospective studies using a standardized data analysis plan. *Antiviral Therapy* 2000; 5:43-50
46. **Durant J, Clevenbergh F, Halfon F, et al.** Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:2195-2199
47. **Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al.** A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 2000;14:F83-93
48. **Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, et al.** Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS* 2002; 16:369-379
49. **Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al.** Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS* 2002;16:209-218
50. **Cohen CJ, Hunt S, Sension M, Farthing C, Conant M, Jacobson S, Nadler J, Verbiest W, Hertogs K, Ames M, Rinehart AR, Graham NM; VIRA3001 Study Team.** A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:579-88
51. **Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L, et al.** Impact of treatment guided by phenotypic or genotypic resistance tests on the response to antiretroviral therapy: a randomized trial (NARVAL, ANRS 088). *Antiviral Therapy* 2000; 5 suppl 3:67-68.
52. **Wegner SA, Wallace MR, Aronson NE, Tasker SA, Blazes DL, Tamminga C, et al.** Long-term efficacy of routine access to antiretroviral-resistance testing in HIV type 1-infected patients: results of the clinical efficacy of resistance testing trial. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 723-30
53. **The EuroGuidelines Group for HIV Resistance.** Clinical and laboratory guidelines for the use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management: recommendations for the European setting. The EuroGuidelines Group for HIV resistance. *AIDS* 2001;15:309-320.
54. **Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT, Demeter LM, Hammer SM, Johnson VA, Loveday C, Mellors JW, Jacobsen DM, Richman DD.** Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis* 2003;37:113-28
55. **Wensing AMJ, van de Vijver DAMC, Asjo B, Balotta C, Camacho R, de Luca A, de Mendoza C, et al.** Analysis from more than 1600 newly diagnosed patients with HIV from 17 European countries shows that 10% of the patients carry primary drug resistance: the CATCH-Study. 2nd IAS Conference, Paris 2003, Abstr. LB01
56. **Duwe S, Brunn M, Altmann D, et al.** Frequency of genotypic and phenotypic drug-resistant HIV-1 among therapy-naive patients of the German Seroconverter Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:266-273.
57. **Little SJ, Holte S, Routy J-P, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, Koup RA, Mellors JW, et al.** Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Eng J Med* 2002; 347: 385-94
58. **Violin M, Cozzi-Lepri A, Velleca R, Vincenti A, Délia S, Chiodo F, Ghinelli F, Bertoli A, d'Arminio Monforte A, Perno CF, Moroni M, Balotta C.** Risk of failure in patients with 215 HIV-1 revertants starting their first thymidine analog-containing highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 227-35
59. **Cane P, Dean G, Fisher M, Pao D, Drake S, Pillay D, et al.** Persistence of primary genotypic resistance following HIV-1 seroconversion for as long as 3 years post-infection. 11th CROI, San Francisco 2004, Abstr. 684
60. **Acosta EP, Henry K, Baken L, Page LM, Fletcher CV.** Indinavir concentrations and antiviral effect. *Pharmacotherapy* 1999;19:708-712

61. **Alexander CS, Asselin JJ, Ting LS, Montaner JS, Hogg RS, Yip B, O'Shaughnessy MV, Harrigan PR.** Antiretroviral concentrations in untimed plasma samples predict therapy outcome in a population with advanced disease. *J Infect Dis* 2003; 188:541-8
62. **Aarnoutse RE, Schapiro JM, Boucher CA, Hekster YA, Burger DM.** Therapeutic drug monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs? *Drugs* 2003; 63:741-53
63. **Mallon PW, Ray J, Cooper DA.** Effect of therapeutic drug monitoring on outcome in antiretroviral experienced HIV-infected individuals. *J Clin Virol* 2003; 26:223-7
64. **A L Rendon, M Nunez, D Gonzalez-Requena, I Jimenez-Nacher, J Gonzalez-Lahoz, and V Soriano.** The Benefit of Treatment Interventions Driven by Therapeutic Drug Monitoring. 11th CROI, San Francisco 2004, Abstr. 567
65. **Becher F, Landman R, Mboup S, Toure Kane CN, Canestri A, Liegeois F, Vray M, Prevot M-H, Leleu G, Benech H.** Monitoring of didanosine and stavudine intracellular triphosphorylated anabolite concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 181-87
66. **Ananworanich J, Nuesch R, Le Braz M, Chetchotisakd P, Vibhagool A, Wicharuk S, et al.** Failures of 1 week on, 1 week off antiretroviral therapies in a randomized trial. *AIDS* 2003; 17: F33-F37
67. **Fagard C, Oxenius A, Gunthard H, Garcia F, Le Braz M, Mestre G, Battegay M, Furrer H, Vernazza P, Bernasconi E, Telenti A, Weber R, Leduc D, Yerly S, Price D, Dawson SJ, Klimkait T, Perneger TV, McLean A, Clotet B, Gatell JM, Perrin L, Plana M, Phillips R, Hirschel B; Swiss HIV Cohort Study.** A prospective trial of structured treatment interruptions in human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 2003; 163:1220-6
68. **Dybul M, Nies-Kraske E, Daucher M, Hertogs K, Hallahan CW, Csako G, Yoder C, Ehler L, Sklar PA, Belson M, Hidalgo B, Metcalf JA, Davey RT, Rock Kress DM, Powers A, Fauci AS.** Long-cycle structured intermittent versus continuous highly active antiretroviral therapy for the treatment of chronic infection with human immunodeficiency virus: effects on drug toxicity and on immunologic and virologic parameters. *J Infect Dis* 2003; 188:388-96
69. **Niehues T, Wintergerst U, Funk M, Notheis G et al:** Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149:1372-82.
70. **Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft.** Aktualisierung Mai 2003. <http://www.rki.de> > Infektionskrankheiten A-Z > HIV/AIDS > Therapie > Leitlinien
71. **Postexpositionelle Prophylaxe nach HIV-Exposition.** Deutsch-Österreichische Empfehlungen. Aktualisierung Mai 2002. <http://www.rki.de> > Infektionskrankheiten A-Z > HIV/AIDS > Prophylaxe > Leitlinien