

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2014-02-15-D-099 Dolutegravir

Stand: 10. September 2013

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Dolutegravir

Tivicay® ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht II Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten
Beschlüsse gemäß § 35a SGBV zu:
Ralpivirin (vom 05.07.2012)
Ralpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (vom 05.07.2012)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

siehe systematische Literaturrecherche

Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Nachdem die Änderungen in § 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) durch Artikel 4 Nr. 2 des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird dieses Kriterium bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir J05AX12 Tivicay®	in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind
Proteasehemmer (PI)	
Saquinavir (SQV) J05AE01 Invirase®	Invirase ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Invirase ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden.
Indinavir (IDV) J05AE02 Crixivan®	Crixivan ist in Kombination mit antiretroviralen Nukleosidanaloga für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsene angezeigt.
Ritonavir (RTV) J05AE03 Norvir®	Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt.
Nelfinavir (NVF) J05AE04 Viracept®	VIRACEPT ist zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren angezeigt, die mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV-1) infiziert sind. Bei bereits mit Proteaseinhibitoren (PIs) vorbehandelten Patienten soll die Wahl von Nelfinavir basierend auf der Untersuchung individueller viraler Resistenzen und der bisherigen Behandlung erfolgen.
Fosamprenavir (FPV) J05AE07 Telzir®	Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt. Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Telzir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten.

<p>Atazanavir (ATV) J05AE08 Reyataz®</p>	<p>REYATAZ Kapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren indiziert. Basierend auf den vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Proteaseinhibitoren (≥4 PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zu Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren vor. Die Entscheidung für REYATAZ sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren.</p>
<p>Tipranavir (TPV) J05AE09 Aptivus®</p>	<p>APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist angezeigt zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind. APTIVUS sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt. Diese Indikation basiert auf den Ergebnissen zweier Phase-III-Studien bei mehrfach vorbehandelten erwachsenen Patienten (im Mittel mit 12 vorausgegangenen antiretroviralen Wirkstoffen) mit einer Virusresistenz gegen Protease-Hemmer, sowie auf einer Phase-II-Studie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von APTIVUS bei überwiegend vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren. Bei der Entscheidung über einen Behandlungsbeginn mit APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollten sowohl die Vorbehandlung des jeweiligen Patienten als auch die mit den verschiedenen Wirkstoffen assoziierten Mutationsmuster sorgfältig abgewogen werden. Genotypische oder phänotypische Tests (soweit verfügbar) und die Vorbehandlung sollten die Entscheidung für eine Anwendung von APTIVUS leiten. Bei der Entscheidung sollten auch Mutationsmuster berücksichtigt werden, die das virologische Ansprechen auf APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ungünstig beeinflussen könnten</p>
<p>Darunavir (DRV) J05AE10 Prezista®</p>	<p>PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1). PREZISTA 600mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis verwendet werden: • Zur Therapie der HIV-1-Infektion bei antiretroviral (ART) vorbehandelten Erwachsenen, einschließlich derer, die mehrfach vorbehandelt wurden. • Zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei ART-erfahrenen Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und mindestens 20 kg Körpergewicht. Bei der Entscheidung, die Behandlung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir aufzunehmen, sollten die Behandlungsgeschichte des einzelnen Patienten und die mit den verschiedenen Medikamenten zusammenhängenden Mutationsmuster besonders berücksichtigt werden. Die Anwendung von PREZISTA sollte sich nach genotypischen oder phänotypischen Resistenzbestimmungen (soweit möglich) und der Behandlungsanamnese richten.</p>
<p>Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI)</p>	
<p>Zidovudin (ZDV/AZT) J05AF01 Retrovir®</p>	<p>Retrovir zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) infiziert sind. Die Chemoprophylaxe mit Retrovir ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV Infektion bei Neugeborenen.</p>

<p>Didanosin (ddl) J05AF02 Videx®</p>	<p>VIDEX ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten.</p>
<p>Stavudin (d4T) J05AF04 Zerit®</p>	<p>Zerit ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-infizierten erwachsenen Patienten und Kindern (über 3 Monate) nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer der Behandlung mit Zerit sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden.</p>
<p>Lamivudin (3TC) J05AF05 Epivir®</p>	<p>Epivir ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.</p>
<p>Abacavir (ABC) J05AF06 Ziagen®</p>	<p>Ziagen ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Der Wirksamkeitsnachweis von Ziagen basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien mit zweimal täglicher Verabreichung, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie durchgeführt wurden. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten (siehe Abschnitt „Vorgehen bei erneuter Einnahme von Ziagen nach vorherigem Abbruch der Behandlung“). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist</p>
<p>Tenofovir disoproxil (TDF) J05AF07 Viread®</p>	<p>Viread 245 mg Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet. Bei Erwachsenen basiert der Beleg des klinischen Nutzens von Viread zur Behandlung einer HIV-1-Infektion auf Ergebnissen einer Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, einschließlich Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml), und Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit frühem virologischem Versagen (<10.000 Kopien/ml, bei den meisten Patienten <5.000 Kopien/ml). Viread wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviralen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen. Viread 245 mg Filmtabletten werden auch zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis <18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Die Entscheidung für Viread zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren.</p>

<p>Emtricitabin (FTC) J05AF09</p>	<p>Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener und Kinder im Alter von 4 Monaten und darüber angewendet. Diese Indikation beruht auf Studien an nicht vorbehandelten Patienten und an vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtriva bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapieversagen aufweisen. Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsschema für Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat, müssen die Mutationsmuster der verschiedenen Arzneimittel und vorangegangene Therapien beim einzelnen Patienten sorgfältig berücksichtigt werden. Ein Resistenztest – sofern verfügbar – könnte angebracht sein.</p>
<p>Nicht-nukleosidale Inhibitoren der reversen Transkriptase (NNRTI)</p>	
<p>Nevirapin (NVP) J05AG01 Viramune®</p>	<p>Viramune ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert. Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf Viramune in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern. Die Entscheidung, welche Therapie nach einer Behandlung mit Viramune gewählt wird, sollte auf klinischer Erfahrung und Resistenztestung basieren.</p>
<p>Efavirenz (EFZ) J05AG03 Sustiva®</p>	<p>SUSTIVA ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz- Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt. SUSTIVA wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von <math><50\text{ Zellen/mm}^3</math> oder nach Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PIs wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PIbasierenden Kombinationstherapie nach Versagen der SUSTIVA enthaltenden Schemata vor.</p>
<p>Etravirin (ETV) J05AG04 Intelence®</p>	<p>INTELENCE in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten. Diese Indikation basiert auf den Analysen der 48. Woche von 2 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien bei in hohem Maße vorbehandelten Patienten mit viralen Stämmen, die Resistenz- Mutationen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren sowie gegen Protease-Inhibitoren aufweisen, in denen INTELENCE in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (optimised background regimen/OBR), die Darunavir/Ritonavir einschloss, untersucht wurde.</p>
<p>Rilpivirin (RPV) J05AG05 Edurant®</p>	<p>Edurant, in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV 1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV 1-RNA-Kopien/ml. Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden.</p>
<p>Andere antivirale Mittel</p>	

<p>Enfuvirtid (ENV) J05AX07 Fuzeon®</p>	<p>Fuzeon ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, die eine Behandlung erhalten haben und ein Therapieversagen gezeigt haben mit Regimen, welche zumindest je ein Arzneimittel aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen Proteasehemmer, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer und nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer enthielten, oder die eine Unverträglichkeit gegenüber vorangegangenen antiretroviralen Behandlungsregimen haben.</p> <p>Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsregime für Patienten, die gegenüber einem antiretroviralen Regime ein Therapieversagen zeigten, sollen die Behandlungsgeschichte des individuellen Patienten und die Mutationsmuster in Verbindung mit den verschiedenen Arzneimitteln besonders beachtet werden. Sofern verfügbar, können Resistenzuntersuchungen angemessen sein</p>
<p>Raltegravir (RAL) J05AX08 Isentress®</p>	<p>ISENTRESS ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen Patienten.</p> <p>Diese Indikation beruht auf Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten aus zwei doppelblinden, plazebokontrollierten Studien bei vorbehandelten Patienten und einer doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie bei bisher unbehandelten Patienten.</p>
<p>Maraviroc (MVC) J05AX09 Celsentri®</p>	<p>CELSENTRI ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden.</p> <p>Diese Indikation beruht auf den Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten von zwei doppelblinden, plazebokontrollierten Studien bei vorbehandelten Patienten</p>
<p>Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen</p>	
<p>Zidovudin und Lamivudin (AZT/3TC) J05AR01 Combivir®</p>	<p>Combivir ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV).</p>
<p>Lamivudin und Abacavir (3TC/ABC) J05AR02 Kivexa®</p>	<p>Kivexa ist eine fixe Kombination aus zwei Nukleosidanaloga (Abacavir und Lamivudin). Kivexa ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren.</p> <p>Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten (siehe Abschnitt „Vorgehen bei erneuter Einnahme von Kivexa nach vorherigem Abbruch der Behandlung“). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701- Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist.</p>

<p>Tenofoviridisoproxil, Emtricitabin (TDF/FTC) J05AR03 Truvada®</p>	<p>Truvada ist eine Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat. Es wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet. Der Beleg des Nutzens der antiretroviralen Kombinationstherapie von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat basiert ausschließlich auf Studien mit nicht vorbehandelten Patienten.</p>
<p>Zidovudin, Lamivudin Abacavir (AZT/3TC/ABC) J05AR04 Trizivir®</p>	<p>Trizivir ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) bei Erwachsenen. Diese fixe Kombination ersetzt die drei Arzneistoffe Abacavir, Lamivudin und Zidovudin, die in gleicher Dosis einzeln angewendet werden. Es wird empfohlen, während der ersten 6 bis 8 Wochen der Behandlung Abacavir, Lamivudin und Zidovudin einzeln anzuwenden. Die Wahl dieser fixen Kombination sollte primär nicht nur auf Überlegungen zur möglichen Adhärenz, sondern hauptsächlich auf Überlegungen zur Wirksamkeit und zum Risiko dieser drei Nukleosidanaloga beruhen. Der Nachweis des Nutzens von Trizivir basiert vor allem auf den Ergebnissen von Studien, die bei antiretroviral nicht vorbehandelten oder mäßig vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, bei denen die Krankheit noch nicht weit fortgeschritten war. Bei Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml) ist die Wahl der Behandlung besonders sorgfältig abzuwägen. Insgesamt könnte die virologische Suppression mit diesem Dreifach-Nukleosid-Regime derjenigen unterlegen sein, die mit anderen Kombinationstherapien erreicht wird. Hier sind insbesondere solche Therapien gemeint, die geboosterte Protease-Inhibitoren oder nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren enthalten. Daher sollte die Anwendung von Trizivir nur in besonderen Fällen in Erwägung gezogen werden (z. B. bei Tuberkulose-Koinfektion). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten (siehe Abschnitt „Vorgehen bei erneuter Einnahme von Trizivir nach vorherigem Abbruch der Behandlung“). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701- Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist.</p>
<p>Emtricitabin, Tenofovir disoproxil und Efavirenz (FTC/TDF/EFZ) J05AR06 Atripla®</p>	<p>Atripla ist eine fixe Dosiskombination aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat. Atripla ist zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) angezeigt, die unter ihrer derzeitigen antiretroviralen Kombinationstherapie seit mehr als drei Monaten virussupprimiert sind mit Plasmakonzentrationen der HIV-1-RNA <50 Kopien/ml. Bei den Patienten darf es unter einer früheren antiretroviralen Therapie nicht zu einem virologischen Versagen gekommen sein. Es muss bekannt sein, dass vor Beginn der initialen antiretroviralen Therapie keine Virusstämme mit Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der drei Bestandteile von Atripla führen. Der Beleg des Nutzens von Atripla ist in erster Linie durch 48-Wochen-Daten aus einer klinischen Studie belegt, in der Patienten mit stabiler Virussuppression unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie auf Atripla umgestellt wurden. Zur Anwendung von Atripla bei nicht vorbehandelten und bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien vor. Es liegen keine Daten zur Kombination von Atripla und anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor.</p>

<p>Emtricitabin, Tenofovir disoproxil und Ralpivirin (FTC/TDF/RPV) J05AR08 Eviplera®</p>	<p>Eviplera wird zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet. Wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln sollte die Anwendung von Eviplera von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden.</p>
<p>Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofovir disoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) J05AR09 Stribild®</p>	<p>Stribild wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind</p>
<p>Lopinavir, Ritonavir (LPV/RTV) J05AR10 Kaletra®</p>	<p>Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahre angezeigt. Bei bereits mit Proteasehemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsgeschichte des Patienten beruhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p>

Quellen: Fachinformationen (Stand: 10.09.2013)

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2013-B-072 (Dolutegravir)

Auftrag von: Abt. Arzneimittel

bearbeitet von: Fachberatung Medizin

Datum: 27. August 2013

Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zVT:

Indikation für die Recherche für 2013-B-072 Dolutegravir	11
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	11
Systematische Recherche:	12
Cochrane Reviews	14
Systematische Reviews	26
Leitlinien	35
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	54
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	55

Indikation für die Recherche für 2013-B-072 Dolutegravir

in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG:
„Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Systematische Recherche:

Es erfolgte eine der systematischen Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Human Immunodeficiency Virus Type 1“. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.07.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, AdkÄ, NVL, GIN, NGC, WHO, NICE, TRIP Database, DAHTA, NIHR HSC und Fachgesellschaften. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt 644 Treffer, welche anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Die erste Durchsicht ergab 100 eingeschlossene Quellen, die anschließend im Volltext überprüft wurden. Daraus konnten 20 Referenzen in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen werden.

Abkürzungen:

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ART	Anti-Retroviral Therapy
ATV	Atazanavir
AZT	Azidothymidin (Zidovudin)
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4
d4T	Stavudin
ddl	Didanosin
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
ENF	Enfuvirid
ETV	Etravirin
EVG	Elvitegravir
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
HAART	Highly Active Anti-Retroviral Therapy
IDV	Indinavir
INI	Integrase-Inhibitor
LPV	Lopinavir
MVC	Maraviroc
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVF	Nelfinavir
NVP	Nevirapin
OBT	Optimierte Hintergrundtherapie (Optimized Background Therapy)
PI	Protease-Inhibitor
PI/r	Protease-Inhibitor geboostert mit Ritonavir
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
SQV	Saquinavir
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat)
TPV	Tipranavir

Cochrane Reviews

<p>Mbuagbaw, 2009 [11]</p> <p>Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals (Review)</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To determine which NNRTI, EFV or NVP, is more effective in suppressing viral load when given in combination with two NRTIs as part of initial ART for HIV infection in adults and children.</p> <hr/> <p>Methodik; Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Suchzeitraum</u> : 1996-2009</p> <p><u>Vergleich</u>: EFV+2 NRTIs vs. NVP+2 NRTIs</p> <p><u>Population</u>: Therapie-naïve Erwachsene und Kinder mit einer HIV Infektion (Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten oder zur sexuellen Transmission von HIV)</p> <p>Die geplanten Subgruppenanalysen (Patienten mit Co- Hepatitis B Infektion; Patienten mit Co- Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose) wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte</u>: Anteil (%) der Patienten mit einer nicht feststellbaren Plasma HIV RNA Konzentration(Viruslast) über Zeit (virologischer Erfolg), Mortalität, Klinische Progression zu AIDS, schwere Nebenwirkungen, Therapieabbruchrate • <u>Sekundäre Endpunkte</u>: Veränderung der durchschnittlichen Anzahl an CD4 Zellen (immunologisches Ansprechen); Therapieversagen, Prävention der sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung <p><u>Eingeschlossene Studien</u>: 7 RCT (n=1688)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung der 7 RCT (n=1688)</p> <p><u>EFV 600mg vs. NVP 200 mg 2x-täglich (plus NRTI Backbone)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Virological success</u> (4 studies) at 48 weeks was comparable in both arms of all (RR= 1.02; 95% CI 0.96 to 1.10, P=0.44). ○ <u>Mortality</u> (4 studies): There were no differences between
--	--

	<p>EFV and NVP containing regimens (RR = 0.89; 95% CI 0.50 to 1.57, p= 0.66)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Resistenzentwicklung</u> (1 Studie): niedrigere Resistenzrate unter einer EFV-basierenden Therapie (RR=0.69; 95%KI: 0.48-0.99). <p>→Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des virologischen Erfolgs, des immunologischen Ansprechens, der Mortalität, Progression zu AIDS, Abbruchrate und schweren Nebenwirkungen bei teils moderater Heterogenität.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>EFV 600mg vs. NVP 400 mg 1x-täglich:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Virological success (3 studies): similar in both arms (RR=1.11; 95% CI 0.94 to 1.31, P= 0.27). ○ Mortality (3 studies): lower in the EFV arms (RR = 0.41; 95% CI 0.18 to 0.94, p=0.01) ○ Discontinuation rate (2 studies): The EFV-containing arm had a higher rate of discontinuation than the NVP-containing arm (RR= 1.48; 95% CI 1.15 to 1.90, p= 0.002). • Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des virologischen Erfolgs, des immunologischen Ansprechens, Progression zu AIDS und schweren Nebenwirkungen bei teils moderater Heterogenität. <p><u>Kommentare der Autoren</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Große Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungsdauer, dem Studiensetting und dem NRTI Backbone (die NRTIS in den Studien waren: AZT, 3TC, d4T, ddI, DDI, ABC) • Ergebnisse dominiert durch die 2NN Studie (60% der randomisierten Patienten)
<p>Spaulding, 2010 [15]</p> <p>Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals (Review)</p>	<p><u>Fragestellung:</u></p> <p>To assess the efficacy of d4T compared to AZT in combination with one NRTI and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), two additional NNRTIs, or one NRTI and one protease inhibitor (PI), as part of first-line ART for HIV-infected people in low-resource settings.</p> <p><u>Methodik:</u> Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Suchzeitraum:</u> 1995- 2009</p> <p><u>Vergleich:</u> 3er Kombinationstherapie basierend auf entweder einem d4T Regimen oder einem AZT Regimen. Die Kombinations-</p>

	<p>therapien müssen mind. 2 NRTIs beinhalten (davon eins entweder d4T oder AZT) plus einem dritten NRTI, NNRTI oder PI.</p> <p><u>Population:</u> Therapie-naive HIV-Patienten (Erwachsene und Kinder), die eine Initialtherapie benötigen (Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten)</p> <p>Geplante Subgruppenanalysen (Kinder zwischen 5 und 13 Jahre; Patienten mit Co- Hepatitis B Infektion; Patienten mit Co- Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose) wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität, klinische Progression AIDS, schwere Nebenwirkungen, Virologisches Ansprechen, Adhärenz/Toleranz/Retention • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Immunologisches Ansprechen, Prävention einer sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung <p>Insgesamt eingeschlossene Studien: 9 RCT (n=2.159)</p>
	<p>Ergebnisdarstellung der 9 eingeschlossenen RCT (n=2.159)</p> <p>In den Studien wurden zwei Basis NRTI Backbones identifiziert die verglichen wurden: AZT+3TC vs. d4T+3TC und AZT+3TC vs. d4T+ddl</p> <p><u>Hauptergebnisse (gepoolt):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht stat. signifikanten Ergebnisse zwischen einer d4T basierten bzw. AZT basierten Therapie hinsichtlich der Endpunkte: Mortalität; klinische Progression; schwere Nebenwirkungen; virologisches Ansprechen; Adhärenz/Toleranz/Retention und immunologisches Ansprechen. • Nur eine Studie berichtete Daten zur Resistenzentwicklung (nicht signifikant) • Keine Angaben zu dem Risiko einer sexuellen Transmission von HIV
	<p><u>Kommentare der Autoren</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hohe Komplexität durch die unterschiedlichen Kombinationen. Die Literatur zeigt jedoch eine einheitliche Richtung (Vergleichbarkeit). • Qualität der Studien als schlecht bzw. schlecht eingestuft (GRADE) • Offenes Design in vielen Studien

	<ul style="list-style-type: none"> • Viele kleine Studien (nur eine mit >300 Patienten) • Große Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungszeit, des Studiensetting und dem NRTI Backbone • Das zweite NRTI in den Studien war entweder 3TC oder ddl • Das dritte AM in den Studien war: IDV,NVP, NFV, RTV, EFV
<p>Spaulding 2009 [16]</p> <p>Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals (Review)</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy, safety, and tolerability of TDF compared to AZT in combination with one NRTI and one NNRTI as part of first-line ART for HIV-infected people in resource-limited settings</p> <hr/> <p><u>Methodik</u>: Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Suchzeitraum</u>: 1995-2009</p> <p><u>Vergleich</u>: Vergleich der 3er Kombinationstherapien basierend auf entweder TDF Regimen oder AZT Regimen. Die Kombinationstherapien müssen mind. 2 NRTIs beinhalten (davon eins entweder TDF oder AZT) plus einem dritten NRTI oder NNRTI.</p> <p><u>Population</u>: Therapie-naïve HIV Patienten (mind. 18 Jahre alt) die eine Initialtherapie benötigen. (Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten)</p> <p>Geplante Subgruppenanalysen (Kinder zwischen 5 und 13 Jahre; Patienten mit begleitender Hepatitis B Infektion; Patienten mit begleitender Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose) wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt</p> <p><u>Endpunkte</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte</u>: Mortalität, klinische Progression AIDS, schwere Nebenwirkungen, Virologisches Ansprechen, Adhärenz/Toleranz/Retention • <u>Sekundäre Endpunkte</u>: Immunologisches Ansprechen, Prävention einer sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung <hr/> <p>Ergebnisdarstellung der 2 eingeschlossenen RCT (n=586 Patienten)</p> <p>1.) <u>DUFIN Studie: AZT+3TC +NVP vs. TDF+3TC+NVP</u>: kleine französische Studie. Anfänglich war es geplant 250 Patienten einzuschließen, jedoch wurde die Studie nach einer ungeplanten Zwischenanalyse gestoppt (N=71 Patienten).</p> <p>2.) <u>Studie 934: AZT+3TC+EFV vs. TDF+FTC+EFV</u>: Große, multizentrische, randomisierte, offene Studie in der EU und USA.</p>

	<p>Ergebnisse hier für den Zeitraum nach 48 Wochen (Vergleichbarkeit zur DUFIN Studie).</p> <p><u>Hauptergebnisse (gepoolt):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen einer Therapie die TDF bzw. AZT basiert ist hinsichtlich dem virologischen Ansprechen und den schweren Nebenwirkungen. <i>(Hinweis: bei Betrachtung der Studien separat sind die Ergebnisse inkonsistent)</i> Stat. signifikante Unterschiede hinsichtlich der Adhärenz (TDF: 228/292 (78%)vs. AZT: 197/294 (67%); 1.17, 95% KI: 1.06-1.29) und dem immunologischen Ansprechen (WMD:32 Zellen/μL, 95%KI: 13.86-50.14) zum Vorteil einer TDF basierten Therapie, bei gleichzeitig höherer Resistenzentwicklung (TDF: 10/36 (27.85%) vs. AZT: 0/35 [0%]; 20.43, 95%KI: 1.24-335.9). <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse zu den Endpunkten: Immunologischen Ansprechen und Resistenzentwicklung basieren nur auf einer kleinen Studie. Keine Angaben zur Mortalität, der klinischen Progression oder der sexuellen Transmission von HIV Stat. signifikante Heterogenität hinsichtlich des Endpunktes virologisches Ansprechen ($I^2=84\%$) Offenes Studiendesign
<p>Shey, 2009 [14]</p> <p>A combination drug of abacavir-lamivudine-zidovudine (Trizivir®) for treating HIV infection and AIDS (Review)</p>	<p><u>Fragestellung</u></p> <p>The primary objective of this review was to evaluate the antiviral efficacy of co-formulated zidovudine-lamivudine-abacavir (Trizivir ®) for initial treatment of HIV infection. The secondary objectives were to evaluate the safety and tolerability of the triple drug combination.</p> <p><u>Methodik:</u> Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit einer mind. 6 monatigen Nachbeobachtungszeit.</p> <p><u>Suchzeitraum:</u> 1980 - 2008</p> <p><u>Vergleich:</u> 3er Kombinationstherapie mit ABC+3TC+ZDV vs. eine Therapie basierend auf PIs oder NNRTIs</p> <p><u>Population:</u> Therapie-naive HIV Patienten mit einem Alter >13 Jahre ($\bar{\varnothing}$ Alter: 34-38 Jahre)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <p>Primärer Endpunkte: Suppression der virologischen Aktivität</p>

Sekundäre Endpunkte: CD4+ Zellen, schwere Nebenwirkungen, klinische Fettverteilungsstörung, Gesamtcholesterol, Triglyzerid Werte, Therapie Adhärenz

Insgesamt eingeschlossene RCT: 3 (n= 1687)

Ergebnisdarstellung (basierend auf 3 Studien)

- Eine Studie verglich die 3er Kombinationstherapie ATV + ZDV + 3TC (Trizivir®) mit EFV + 1 oder 2 NRTIs; die zweite Studie verglich die 3er Kombinationstherapie mit Nelfinavir und die dritte Studie verglich die 3er Kombinationstherapie mit ATV + 2NRTIs
- Allgemein zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Inzidenz dem virologischen Versagen.
- Es bestand eine stat. signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen der drei Studien ($p=0.009$, $I^2=79\%$), mit einem stat. signifikant erhöhtem virologischen Versagen unter der 3er Kombinationstherapie wenn verglichen wird gegen EFV (N=1147; RR 1.93, 95% KI 1.46 - 2.55) jedoch kein stat. signifikanter Unterschied wenn verglichen wird gegen PIs.
- Es wurden keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der CD4+ Zellen, den schweren Nebenwirkungen und hinsichtlich Überempfindlichkeitsreaktionen gefunden.
- Nur die Studien mit PIs, berichteten Ergebnisse zu dem Lipidprofil. Dabei zeigte eine Studien, dass nach 96 Wochen der durchschnittliche Anstieg des Gesamtcholesteroles stat. signifikant niedriger im Vergleich zu Nelfinavir, jedoch zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich der Triglyzerid Werte. Die zweite Studie zeigte ein vergleichbares Nüchtern-Lipidprofil zwischen der 3er Kombinationstherapie und ATV nach 48 Wochen.

Kommentare der Autoren und FBMed:

- Kumar Studien waren viel kleiner als die Studie von Gulick
- Es waren nicht alle Studien verblindet
- Teils Heterogenität zwischen den Studien
- Die Studie von Kumar vergleicht gegen Nelfinavir, welches heutzutage keine Bestandteil für die Initialtherapie darstellt
- Heutzutage werden mit Ritonavir geboosterte PIs empfohlen, in allen Studien wurde jedoch kein Ritonavir gegeben.
- Dominierend mehr Männer in den Studien
- Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten, da diese nicht eingeschlossen waren.

Humphreys, 2010 [10]	Fragestellung
Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail firstline antiretroviral therapy	To assess the optimum second-line ART regimen in adolescents and adults living with HIV failing first-line therapy on NNRTI + two-NRTI regimen in low-resource settings.
	<p>Methodik; Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Suchzeitraum:</u> 1995- 2009</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene HIV Patienten mit Versagen der initialen Therapie (in low- and middle income Ländern)</p> <p><u>Vergleich:</u> _Lamivudin (3TC) (jedes 3- oder 4- Wirkstoff-Secondline-Regime, das Lamivudin und einen Komparator enthält) vs. Kein Lamivudin in der Secondline Therapie</p> <p><u>Eingeschlossene Studien:</u> 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 RCT, 1 Non-randomized-study, 2 conference abstracts • Klare Definition von Therapieversagen auf der Basis von klinischen, immunologischen und/oder virologischen <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Primärer Endpunkt: Mortalität</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Severe adverse events, Clinical response to ART, Adherence, tolerance, retention, Virologic response to ART, Immunologic response to ART, Drug Resistance</p> <p>Eingeschlossene Studien: 4 (n= k.A.)</p>
	<p><u>Ergebnisdarstellung</u> basierend auf 4 Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Very few studies of relevance were identified: One randomised trial of 136 adults suggests no difference in virological outcomes among those maintaining 3TC on second-line regimens with three or four drugs compared to those who do not. Observational study abstracts support this finding (Murphy 2008; Hull 2009). • No direct comparisons of boosted PIs in second-line treatment after first-line failure in an NNRTI-based regimen were identified. • In general, observational studies in adults in low-resource settings suggest a promising response to second-line therapies with boosted PIs (Murphy 2008; Pujades-Rodriguez 2008; Hosseinipour 2009).
	<u>Kommentare der Autoren:</u>

	<p>Es gibt keine guten Studien, die eine Therapie nach Versagen der Initial- Therapie bewerten und empfehlen können.</p> <p><u>Kommentare der FBMed:</u></p> <p>Die Autoren haben sich auf Folgetherapie mit bzw. ohne Lamivudin beschränkt. Die Übertragbarkeit scheint daher stark eingeschränkt.</p>
<p>Cruciani, 2013 [3]</p> <p>Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>The aim of this review is to combine randomised, controlled trials to examine whether in patients with undetectable viraemia simplification treatment with ABC-based triple-nucleoside combinations has similar rates of efficacy and tolerability compared with a continued PI regimen or simplification with NNRTIs (efavirenz or nevirapine) containing regimen. Meanwhile, it offers the opportunity to address the risk of cardiovascular disease in ABC-treated patients and comparators.</p> <p>Methodik; Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Suchzeitraum:</u> bis 2012 (Recherche in 2009, Update in 2012)</p> <p><u>Population:</u> Chronically HIV-infected adult patients treated with a PI-containing regimen (PI or boosted PI), with undetectable viral load (HIV-1 RNA below the cut-off value as defined in individual studies).</p> <p>Theapie-naïve sowie vorbehandelte Patienten</p> <p><u>Vergleich:</u></p> <p>Patients on a PI-containing regimen had three possibilities:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continue the PI regimen or switch to a simplification maintenance regimen, including 2. Switch to a NNRTI (EFV or NVP) containing regimen, or 3. Switch to a triple-NRTI regimen (ABC-AZT-3TC (Trizivir®)) <p>1 and 2 are controls, 3 is the experimental intervention. If a trial had all three options, we compared the experimental group to each of the 2 control groups (1 vs 3, and 2 vs 3); in this case, to avoid double-counts in the experimental group, we split the 'shared' group (3 NRTI) into two groups with smaller sample size, and include two independent comparisons.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Primärer Endpunkt: Proportion of patients discontinuing or switching antiretroviral therapy due to virologic failure; Rates of</p>

	<p>patients with adverse events requiring treatment interruption or switching, or both; Overall rates of treatment interruption or switching, or both; Death (all cause); Occurrence of myocardial infarction and cardiovascular disease; Occurrence of new</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Proportion of patients maintaining an undetectable viralload, as defined by the authors (e.g. HIV-RNA <50 or <400 copies/mm³); Change in mean CD4+ cell count (mean relative change (percent) or mean absolute change, compared with baseline, and standard deviation); Occurrence of lipodystrophy; Quality of life indicators, as reported in the studies; Any adverse events.</p> <p><u>Eingeschlossene Studien</u>: 8 RCT (n=1675)</p>
	<p>Ergebnisdarstellung 8 RCT (n=1675)</p> <p>All the studies included HIV-1 infected patients virologically suppressed after a successful treatment with PI containing ART.</p> <p>Overall failure (8 studies, n=1,606)</p> <p>Triple nucleoside combination (693 participants) was compared to PI continuation (466 participants) or to NNRTI simplification (477 participants). There was some degree of heterogeneity, and a random effect model was applied. Overall, there was <u>no significant difference</u> between the participants on triple nucleoside combination and controls (RR 0.88, 95%CI 0.74 to 1.04), either PI-based (RR 0.80, 95%CI 0.62 to 1.03) or NNRTI based (RR 0.99, 95% CI 0.79 to 1.24).</p> <p>Virologic Failure (8 studies, n=1,587)</p> <p>Triple nucleoside combination (689 participants) was compared to PI continuation (461 participants) or to NNRTI simplification (437 participants). A random effect model was applied ($I^2 = 18\%$). Overall, there was <u>no significant difference</u> between the participants on triple nucleoside combination and controls (RR 1.39, 95% CI 0.95 to 2.02), either PI-based (RR 1.49, 95% CI 0.72 to 3.08) or NNRTI based (RR 1.32, 95% CI 0.89 to 1.97), though the test for overall effect ($p=0.09$) was closed to the level of significance, thus suggesting a weak evidence of higher incidence of virologic failure in the 3NRTI group compared to controls</p> <p>Discontinuation for Adverse Events (8 studies, n=1,597)</p>

	<p>Triple nucleoside combination (689 participants) was compared to PI continuation (461 participants) or to NNRTI simplification (447 participants). There was substantial heterogeneity (I² =57%), and a random effect model was applied. Overall, although there was <u>no significant difference</u> between the participants on triple nucleoside combination and controls (RR 0.68, 95% CI 0.44 to 1.07), either PI-based (RR 0.77, 95% CI 0.39 to 1.53) or NNRTI based (RR 0.63, 95% CI 0.34 to 1.18), the test for overall effect (p=0.09) was closed to the level of significance, thus suggesting a weak evidence of lower incidence of side effects in the experimental group.</p> <p>Change in lipids and in CD4 cells from baselines were reported in 7 studies, but inconsistency in reporting these data did not allow quantitative analysis.</p> <p>Kommentare der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The strategy of switching to triple nucleoside regimens shows weak evidence of lower incidence of side effects and a higher incidence of virologic failure in the 3NRTI group compared to controls. • Simplification with 3NRTI holds the advantages of preserving other classes of antiretroviral drugs, to lower blood lipids, and to be cost effective and simple to administer. Thus, simplification with triple nucleoside regimens AZT + 3TC + ABC should be still considered for individuals who are unable to tolerate or have contraindications to NNRTI or PI based regimens. • Though studies in the current review were conducted between 2001 and 2010, the large majority of patients from studies analysed received old PI regimens (e.g., indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir) not longer recommended by International Guidelines.
<p>Shey, 2013 [13]</p> <p>Co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine for initial treatment of HIV infection and AIDS</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>The primary objective of this review was to evaluate the antiviral efficacy of co-formulated zidovudine-lamivudine-abacavir for initial treatment of HIV infection. The secondary objectives were to evaluate the safety and tolerability of the triple nucleoside combination.</p> <p>Methodik; Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Suchzeitraum:</u> bis 2011</p> <p><u>Population:</u> HIV-infected, antiretroviral-naive patients (> 13 year)</p>

	<p><u>Vergleich:</u> Treatment of HIV infection with co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine as initial therapy vs. treatment based on PIs or NNRTIs</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>The primary outcome measure was suppression of viral activity, as defined by the authors.</p> <p>The secondary outcome measures included: CD4 cell count, Severe adverse events, Clinical lipodystrophy manifestations, Total cholesterol, Triglyceride level, Treatment adherence</p> <p><u>Insgesamt eingeschlossene Studien:</u> 4 (n=2247)</p>
	<p><u>Ergebnisdarstellung</u></p> <p><u>Virological failure</u> (3 trials, n=1687)</p> <p>There was significant heterogeneity between the included trials.</p> <p>Not significant: Overall, there was no significant difference between the participants on NRTIs and those on either PI-based or NNRTI-based therapy (RR 1.14, 95% CI 0.56 to 2.32)</p> <p>2 studies (n=540) did not find a significant difference in the incidence of virological failure between participants on NRTIs and those on a PI (i.e. nelfinavir or atazanavir) (RR 0.82, 95% CI 0.50 to 1.36; heterogeneity P= 0.21, I2=35%).</p> <p>1 Study (n=1147) found that participants on NRTIs had a significantly higher incidence of virological failure than did those on the NNRTI efavirenz (RR 1.93, 95% CI 1.46 to 2.55).</p> <p><u>Virological suppression</u> (4 studies, n=2247)</p> <p>There was significant heterogeneity between the four studies.</p> <p>Not significant: 3 Studies finding <u>no significant</u> differences between comparison groups and 1 study finding NRTIs to be inferior to efavirenz.</p> <p>We found <u>no significant</u> differences between NRTIs and either PIs or NNRTIs on <u>CD4+ cell counts</u> (3 trials, n=1687: mean difference - 0.01, 95% CI -0.11 to 0.09, I2=0%),</p> <p>the incidence of <u>severe adverse events</u> (4 trials; n=2247: RR 1.22, 95% CI 0.78 to 1.92, I2=62%)</p> <p>and <u>hypersensitivity reactions</u> (RR 4.04, 95% CI 0.41 to 40.02, I2=72%).</p>
	<p>Kommentare der Autoren</p>

	<ul style="list-style-type: none">• 1 large trial found the co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine regimen to be virologically inferior to a regimen containing efavirenz and two or three nucleoside analogues after 32 weeks;• 2 studies found the triple nucleoside fixed-dose combination to be equivalent to nelfinavir- and atazanavir-based regimens in maintaining virological suppression over 96 weeks and 48 weeks, respectively;• 1 Study found viral suppression to be relatively superior in the coformulated abacavir-lamivudine-zidovudine arm compared to the co-formulated lopinavir-ritonavir arm after six months of therapy.• The significant heterogeneity of effects was largely due to differences in the control therapy used in the included trials (i.e. NNRTIs or PIs). • We found that co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine remains a viable option for initiating anti-retroviral therapy, especially in HIV-infected patients with pre-existing hyperlipidaemia and those who do not tolerate ritonavir.• The varied geographical locations of the included trials augment the external validity of our findings.• We are moderately confident in our estimate of the treatment effects of the triple NRTI regimen as initial therapy for HIV infection. In the context of the GRADE approach, such moderate quality of evidence implies that the true effects of the regimen are likely to be close to the estimate of effects found in this review.
--	--

Systematische Reviews

<p>Bierman, 2009 [1]</p> <p>HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The purpose of this study is to give an overview of all ritonavir-boosted protease inhibitor monotherapy studies published in peer-reviewed medical journals or presented at international HIV conferences in order to assess the efficacy of protease inhibitor monotherapy and to discuss its future role.</p> <hr/> <p>Methodik: Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p>Suchzeitraum: 1982- 2008</p> <p>Population: therapie-naive und vorbehandelte Patienten</p> <p>Vergleich: Ritonavir geboosterte PI Monotherapie vs. HAART</p> <p>Endpunkte: Therapieversagen, unterdrückte bzw. nicht unterdrückte HIV-RNA (Viruslast)</p> <p>Insgesamt eingeschlossene Studien: 22 (n=k.A.); davon 6 RCT</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 22 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studien wurden nach dem Status der HIV-RNA Suppression zu Beginn der Monotherapie kategorisiert. • 395 von 582 (67.9%) Patienten zeigten dabei nicht feststellbare HIV-RNA am Ende der Nachbeobachtungsperiode. • In den 6 identifizierten RCTs (alle mit LPV/r Monotherapie), zeigte sich ein stat. signifikant höheres Risiko hinsichtlich eines Therapieversagens unter der Monotherapie wenn verglichen mit Patienten unter HAART (121/364 (33.2%) vs. 64/280 (22.9%); OR: 1.48; 95% KI: 1.02–2.13, p=0.037). Wenn nur die Studien herangezogen wurden die Patienten einschlossen mit vollständig unterdrückender HAART, war die Differenz nicht mehr stat. signifikant. <p><i>Hinweis: LPV/r ist der am meisten untersuchte PI in Monotherapiestudien und der einzige PI bei denen Studien mit kontrolliertem Design vorliegen.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinsichtlich Patienten mit erfolgreich erneut unterdrückter HIV-RNA bei (wiederholter) Gabe von NRTIs (non-failures), war das Risiko auf ein Therapieversagen vergleichbar.. <hr/> <p>Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sowohl kontrollierte als auch unkontrollierte Studien (teils retrospektiv) • Sowohl therapie-naive als auch behandelte HIV Patienten (nur ein RCT mit Therapie naiven Patienten; Delfraissy et al.; hier auch Beleg der Unterlegenheit der Monotherapie gegenüber
---	--

	<p>HAART)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt wurden nur 6 RCTs identifiziert • In 14 (der 22 eingeschlossenen) Studien wurde die Monotherapie bei Patienten begonnen, die eine komplett unterdrückte HIV-RNA zeigten. Die Patienten waren mit verschiedenen Therapien vorbehandelt. In 8 Studien wurde die Therapie bei Patienten begonnen, die keine unterdrückte HIV-RNA hatten. Davon waren die Patienten in 5 Studien nicht vorbehandelt.
<p>Chowers, 2010 [2]</p> <p>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination therapy for HIV patients: systematic review and meta-analysis</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The objective of this study was to assess the relative efficacy and toxicity of the dual NRTI part of the regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected adults. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials assessing highly active antiretroviral therapy (HAART) for treatment-naïve HIV-infected adults with a 48-week follow-up were done.</p> <hr/> <p>Methodik; Systematische Literaturrecherche <u>Suchzeitraum:</u> bis 2009</p> <p><u>Population:</u> Therapie-naïve HIV Patienten (> 16 Jahre)</p> <p><u>Vergleich:</u> Trials that compared the combination therapy regimens of three or more drugs in both trial arms, where different double or triple backbone NRTI drugs were compared, using the same PI or NNRTI in both trial arms as the second treatment component, with follow-up data of 48 weeks or longer.</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Patienten mit feststellbarem HIV RNA Level (virologisches Versagen) • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progression zu AIDS, Gesamtmortalität nach 48 Wochen und am Ende der follow-up Periode, Anzahl Patienten mit Studienabbruch aufgrund jeder Ursache, Anzahl Patienten mit Studienabbruch aufgrund von Nebenwirkungen <p>Insgesamt eingeschlossene Studien: 22 (n=8184)</p> <hr/> <p><u>Ergebnisdarstellung</u> basierend auf 22 Studien (n=8.184 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>ddl+3TC/FTC vs. ZDV+3TC; d4T+ddl; TDF+3TC; ddl+ABC (basierend auf 4 Studien mit N=1.216):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ ddl+3TC/FTC zeigte eine stat. signifikante Überlegenheit im Vergleich zu den anderen Kombinationen hinsichtlich des virologischen Versagens (OR: 0.53; 95%KI: 0.41-0.68). ○ Nur zwei Studien berichteten Ergebnisse zu einer Viruslast

	<p>>400 k/mL; auch hier zeigte sich eine Überlegenheit von ddl+3TC/FTC (OR: 0.54; 95%KI: 0.4-0.73).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ddl+3TC/FTC wurde besser vertragen, es brachen weniger Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab (OR: 0.53; 95%KI: 0.36-0.76). ○ Allgemeine Therapieabbrüche aufgrund jeglicher Ursache war stat. signifikant seltener unter ddl+3TC/FTC im Vergleich zu den anderen Komparatoren (OR: 0.59; 95%KI: 0.45-0.77). <p>○ <u>TDF+FTC/3TC vs. ZDV+3TC; d4T+ 3TC; ABC+ 3TC; ddl+3TC; ddl+ ABC (basierend auf 5 Studien mit N=2.803):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ TDF+FTC/3TC war nicht stat. signifikant den anderen Komparatoren überlegen hinsichtlich jedem untersuchten Endpunkt nach 48 Wochen. Es konnte keine Metaanalyse aufgrund der Heterogenität zwischen den Studien durchgeführt werden. ○ Zwei Studien folgten die Patienten 144 Wochen und zeigten eine stat. signifikante Überlegenheit von TDF+FTC/3TC hinsichtlich der viralen Suppression <50c/mL (OR: 0.66; 95%KI: 0.58-0.96) und <400c/mL (OR: 0.66; 95%KI: 0.51-0.86) gegenüber den Komparatoren ZDV+3TC und d4T+3TC. ○ TDF+FTC/3TC wurde besser vertragen, es traten stat. signifikant weniger (ca. 50%ige Reduktion) Studienabbrüche aufgrund jeglicher Ursache auf (OR: 0.48; 95%KI: 0.32-0.74). <p>○ <u>ABC+3TC vs. TDF+FTC; ZDV+3TC; d4T+ 3TC; d4T+ddl (basierend auf 5 Studien mit N=2558):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des virologischen Versagens. ○ Es zeigten sich jedoch stat. signifikant mehr AIDS assoziierte Ereignisse unter ABC+3TC (OR: 3.22; 95%KI: 1.24-8.4). ○ Unter ABC+3TC traten stat. signifikant weniger Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (=R: 0.6; 95%KI: 0.43-0.86). <p>○ <u>ZDV+3TC vs. d4T+ 3TC; d4T+ddl; ddl+3TC; ABC+ 3TC; ZDV+3TC+ ABC; TDF+FTC (basierend auf 15 Studien mit N=4753):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ist die am meisten untersuchte Kombination. Trotz der vielen Studien zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied dieser Kombination gegenüber den anderen Komparatoren in allen Endpunkten. <p>○ <u>d4T+3TC vs. ZDV+3TC; d4T+ddl; TDF+3TC; ABC+ 3TC</u></p>
--	---

	<p><u>(basierend auf 7 Studien mit N=1.401):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Suppression der Viruslast, bei gleichzeitig stat. signifikant vermehrtem Auftreten von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen unter Stavudin+3TC (OR: 1.4; 95%KI: 1.01-1.95). ○ Es zeigte sich ein stat. signifikant reduzierte Progression zu AIDS unter Stavudin+3TC (OR: 0.52; 95%KI: 0.27-0.97). <p>○ <u>D4T+ddl vs. ZDV+3TC; d4T+3TC;ddl+FTC; ABC+3TC (basierend auf 9 Studien mit N=2.811):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Es zeigte sich eine stat. signifikante Unterlegenheit der d4T+ddl Kombination hinsichtlich der Studienabbrüchen aufgrund Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit den anderen Komparatoren (OR: 1.83; 95%KI: 1.39-2.41). Es konnte keine Metaanalyse aufgrund der vorliegenden Heterogenität durchgeführt werden. <p><u>Kommentare der FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine individuellen Patientendaten ○ Klinische Ereignis waren allgemein selten in den Studien (Power?!) ○ Informationen zu Langzeiteffekten (144 Wochen) waren nur eingeschränkt vorhanden (Diskrepanz zwischen den Ergebnissen nach 44 Wochen und nach 144 Wochen)
<p>Hill & Sawyer, 2009 [9]</p> <p>Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: metaregression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients</p>	<p>Fragestellung Tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) and abacavir/lamivudine (ABC/3TC) are widely used with ritonavir (RTV)-boosted protease inhibitors (PIs) as first-line highly active antiretroviral therapy (HAART), but there is conflicting evidence on their relative efficacy. The ACTG 5202 and BICOMBO trials suggested higher efficacy for TDF/FTC, whereas the HEAT trial showed no efficacy difference between the nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbones.</p> <p>Methodik; systematische Literaturrecherche <u>Suchzeitraum:</u> 2000-2008</p> <p><u>Vergleich:</u> verschiedene Ritonavir geboosterte PIs bei entweder einer TDF/FTC oder ABC/3TC basierten Kombinationstherapie</p> <p><u>Population:</u> Therapie-naive HIV Patienten (Alter: >60 Jahre)</p> <p><u>Endpunkte:</u> HIV-RNA Response</p> <p>Insgesamt eingeschlossene Studien: 12 (n=5186)</p>

	<p><u>Ergebnisdarstellung</u> basierend auf 12 Studien (n=5186)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein zeigte sich eine <u>stat. signifikant</u> höhere HIV RNA Suppressionsrate bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von <100.000 k/mL (77.2%) gegenüber >100.000 k/mL (70.9%; p=0.0005). • Es zeigte sich, dass die Ritonavir geboosterten PIs: LPV, ATV und FPV <u>eine stat. signifikant</u> geringere HIV-RNA Response aufwiesen, wenn sie mit ABC/3TC (68.8%) im Vergleich zu TDF/FTC (76.1%; p=0.0015) kombiniert wurden. • Es zeigte sich dabei zudem eine <u>stat. Signifikanz</u> zum Vorteil der Kombination mit TDF/FTC bei Patienten <100.000 k/mL (70.1% vs. 80.6%; p=0.0161) und ein starker Trend bei Patienten >100.000 k/mL (67.5% vs. 71.5%; p=0.0523). <p><u>Kommentare der FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einige NRTI/PI Kombinationen wiesen eine kleine Populationsgröße auf • Unterschiede in Ausgangscharakteristika
<p>Talbot, 2008 [17]</p> <p>HIV infection</p>	<p>Fragestellung What are the effects of preventive interventions? What are the effects of different antiretroviral drug treatment regimens in HIV infection?</p> <p>Methodik, syst. Literaturrecherche <u>Suchzeitraum</u> bis 2007</p> <p><u>Endpunkte:</u> Krankheitsprogressionsmarker; Progression zu AIDS oder Mortalität, Lebensqualität</p> <p>Bewertung der eingeschlossenen Literatur entsprechend der GRADE-Systematik</p> <p>Insgesamt eingeschlossene Studien: k.A.</p> <p>Ergebnisdarstellung (nur zur antiretroviralen Therapie):</p> <p><u>Geboosterte PI 3er Kombinationstherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitsprogressionsmarker: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert; basierend auf 3 RCTs): Vorteil hinsichtlich der Reduktion der Viruslast nach 24-48 Wochen unter der geboosterten 3er Kombinationstherapie (low quality of evidence) ▪ Vgl. gegen NNRTI basierte 3er Kombinationstherapie (basierend auf einem systematischen Review): Vorteil hinsichtlich der virologischen Suppression unter einer Therapie basiert mit EFV oder NVP (low quality of evidence).

- Progression zu AIDS oder Mortalität:
 - Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert): Kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der reduzierten Progression zu einem AIDS assoziiertem Ereignis oder Tod nach 72 Wochen (moderate quality of evidence). Hinweis: Es wurden keine klinisch relevanten Ergebnisse zu der geboosterten PI basierten 3er Kombinationstherapien im Vergleich zu NRTI basierten 3er Kombinationstherapien oder NNRTI 3er Kombinationstherapien gefunden. PI basierte Therapien waren mit einem erhöhten Gesamtcholesterol, Triglyzerid und LDL Werten assoziiert. Manche NRTIs (vor allem d4T) scheinen mit einer Lipodystrophie Entwicklung assoziiert zu sein.

NNRTI 3er Kombinationstherapie:

- Krankheitsprogressionsmarker:
 - Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert, basierend auf einem systematischen Review): Eine NNRTI basierte Therapie ist wirksamer hinsichtlich des Erreichens und Beibehaltung einer viralen Suppression nach 6 Monaten (very low quality evidence).
 - Vgl. gegen geboosterte PI basierte Therapien (basierend auf 3 RTCs): Eine Kombinationstherapie mit EFV oder NVP ist wirksamer hinsichtlich der viralen Suppression (low quality evidence).
 - Vgl. gegen NRTI Therapien (basierend auf einem RCT, die vorzeitig gestoppt wurde): Eine NNRTI basierte Therapie ist wirksamer hinsichtlich einer Reduktion des virologischen Versagens nach 32 Wochen (low quality evidence).
- Progression zu AIDS oder Mortalität:
 - Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer reduzierten Krankheitsprogression oder Mortalität (moderate quality evidence).
- Lebensqualität:
 - Vgl. gegen Standard 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert): Eine NNRTI basierte Therapie ist wirksamer hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität (basierend auf McGill Quality of Life Scores) (low quality evidence).

NRTI basierte 3er Kombinationstherapien:

- Krankheitsprogressionsparameter:
 - Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert; basierend auf einem RCT): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer Verbesserung der CD4+ Zellen und der virologischen Suppression nach 48 Wochen (low-quality evidence).
 - Vgl. gegen NNRTI Therapien (basierend auf einem RCT, die vorzeitig gestoppt wurde): NRTI basierte Therapien sind weniger wirksam hinsichtlich einer Reduktion des virologischen Versagens nach 32 Wochen (low quality evidence).
Hinweis: Es wurden keine klinisch relevanten Ergebnisse zu NRTI basierten 3er Kombinationstherapien gegenüber geboosterten PI Therapien gefunden.

Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert):

- Krankheitsprogressionsparameter:
 - Vgl. gegen geboosterte PI Therapien (basierend auf 3 RCTs): Standard PI 3er Kombinationstherapien sind weniger wirksam hinsichtlich einer Reduktion der Viruslast nach 24-28 Wochen (low quality evidence).
 - Vgl. gegen NNRTI Therapien (basierend auf einem systematischen Review): Standard PI 3er Kombinationstherapien sind weniger wirksam hinsichtlich der virologischen Suppression (very low quality evidence).
 - Vgl. gegen NRTI basierte Therapien (basierend auf einem RCT): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer Verbesserung der CD4+ Zellen und der virologischen Suppression nach 48 Wochen (low quality evidence).
- Progression zu AIDS und Mortalität:
 - Vgl. gegen geboosterte PI Therapien (basierend auf 3 RCTs): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer reduzierten Progression zu einem AIDS assoziiertem Ereignis oder Mortalität (moderate quality evidence).
 - Vgl. gegen NNRTI Therapien (basierend auf einem systematischen Review): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer Reduktion der Mortalität oder Krankheitsprogression (moderate

	<p>quality evidence).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Lebensqualität: Vgl. gegen NNRTI Therapien: Standard PI 3er Kombinationstherapien sind weniger effektiv hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität (basierend auf McGill Quality of Life Scores) (low quality evidence).
<p>Pichenot, 2011 [12]</p> <p>Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials</p>	<p>Fragestellung A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to assess the overall efficacy of new antiretroviral drugs, as well as the factors associated with increased efficacy.</p> <hr/> <p>Methodik; Syst. Literaturrecherche <u>Suchzeitraum:</u> 2003-2010</p> <p><u>Population:</u> vorbehandelte Patienten</p> <p><u>Vergleich:</u> OBT (=optimized background therapy) plus neue antiretrovirale Arzneimittel vs. OBT plus Placebo</p> <p>Neue antiretroviral Arzneimittel: Maraviroc, Vicriviroc (CCR5 Inhibitoren), Enfuvirtid (Fusionsinhibitor), Raltegravir (INI), Etravirin (NNRTI) Tipranavir und Darunavir (PI)</p> <p><u>Endpunkte</u> sind der virologische und immunologische Erfolg in Woche 48</p> <p>Insgesamt eingeschlossene Studien: 10 (n=6401) (eine Studien davon war eine unveröffentlichte Studie in Form eines conference abstract)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung <u>Virologischer Erfolg in Woche 48:</u> (9 Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 41.7% of patients in the treatment groups (range 18–64%) and 23.6% in the placebo groups (range 0–62%) had undetectable HIV RNA. • Patients in the treatment groups were almost three times more likely to have undetectable HIV RNA at W48 than patients on OBT plus placebo (OR 2.97; 95% CI 2.11–4.17). • There was significant heterogeneity among trials (45.0%; $I^2=0.186$; test of heterogeneity, $P=0.001$) with ORs ranging from 1.12 to 22.68. <p><u>Immunologischer Erfolg in Woche 48 (10 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CD4 count increases in patients in the treatment groups were 9–62 cells/mL larger than in patients in the placebo groups. • There was significant heterogeneity among trials (29.7%;

	$t^2=0.017$; test of heterogeneity, $P=0.001$).
	Fazit der Autoren: Our study confirmed the overall immunological and virological efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced patients, compared with placebo. The main predictive factor for efficacy was the number of fully active drugs. Hinweise durch FBMed <ul style="list-style-type: none">• Keine Definition der OBT

Leitlinien

<p>Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion [4]</p> <p><i>Siehe auch:</i> AWMF (AWMF-Register-Nr: 055-001): Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion</p>	<p>Leitlinie unter Federführung der Deutschen AIDS-Gesellschaft unter Beteiligung der folgenden Fachgesellschaften: Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAIG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Gesellschaft für Virologie (GfV) und der Deutschen AIDS-Hilfe (DAH)</p> <p>Klassifikation: S2, Stand Februar 2012 (Version 04_2012.2 vom 22.2.2012)</p> <p>Keine Angaben zum Suchzeitraum der Literaturrecherche</p> <p>Bewertung Substanzen/Kombinationen - Einstufung</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Empfohlen“ = Vorrangige/s Medikament/Kombination für die Primärtherapie. Es können Einschränkungen im Detail gemacht werden. • „Alternative“ = Mögliche Verwendung, falls eine der empfohlenen Optionen nicht sinnvoll erscheint oder nicht in Frage kommt. • „Nicht empfohlen“ = vertretbare Alternative in Einzelfällen, die Verwendung soll begründet erfolgen. • „Kontraindiziert“ = Verwendung ist nicht oder allenfalls in sehr sorgfältig begründeten Einzelfällen vertretbar. <p>Therapieziele: Unterdrückung von infektionsbedingten Symptomen; Verminderung der Krankheitsprogression, Rekonstitution der zellulären Immunität; Reduktion der chronischen Immunaktivierung (Entzündungsprozesse).</p> <div style="border: 1px solid black; background-color: #f0f0f0; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>Nicht-Vorbehandelte Patienten</p> </div> <p><u>Initialtherapie der HIV-Infektion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Initialtherapie stehen: Nukleosid-/Nukleotidanaloga, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Proteaseinhibitoren und ein Integraseinhibitor zur Verfügung. • Aufgrund prospektiver randomisierter Studien, ihrer vergleichbaren antiviralen Wirksamkeit sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils <u>sollten Emtricitabin oder Lamivudin Bestandteil jeder Primärkombination sein.</u> Abacavir, Tenofovir und Zidovudin sind in Fixkombinationen mit Lamivudin bzw. Emtricitabin erhältlich. • Nahezu alle PI sind in Kombination mit niedrig dosiertem (1-2 x 100mg/d) Ritonavir (r) stärker wirksam („Ritonavir-Boosting“, „PI/r“) und deshalb <u>nur in dieser Kombination empfohlen.</u> • Kombinationen aus 2 NRTI mit einem NNRTI (<i>Vorteile: sehr gute Wirksamkeit, die einfache Applikation und ein niedrigeres Risiko</i>
--	---

kardiovaskulärer Komplikationen), einem PI/r (Vorteil: geringere Resistenzentwicklung bei nur wenig geringerer Wirksamkeit) oder Raltegravir (INI) (Raltegravir als erster verfügbarer INI erscheint Efavirenz mindestens gleichwertig, wobei Langzeiterfahrungen über mehr als drei Jahre noch fehlen) haben sich als sehr wirksam, sicher und gut verträglich erwiesen.

- Eine Kombination von drei NRTI ist den anderen Optionen unterlegen.
- Eine Monotherapie mit NRTI oder NNRTI (EII) ist wegen kurzer Wirksamkeit und rascher Resistenzentwicklung kontraindiziert. Gleiches gilt für Zweifach-NRTI-Kombinationen (EII).

Hinweis: Diese Empfehlungen zielen auf die Auswahl der Substanzen für den Therapiebeginn. Im Gegensatz zur Situation in Zulassungsstudien ist im Rahmen der Routinebehandlung zur Sicherung des Behandlungserfolges häufig ein Substanzwechsel notwendig. Dieser zielt auf eine Verbesserung der individuellen Verträglichkeit und die Anpassung der Therapie an die Lebenssituation der Patienten sowie an Medikamenten-Wechselwirkungen oder Begletrisiken. Als Folge kann sich die Notwendigkeit ergeben, die Therapie mit einer hier nicht vorrangig empfohlenen Kombination fortzuführen. Dieses Vorgehen entspricht dem Stande der Erkenntnis und ist therapeutischer Standard.

1. Nukleosid-/Nukleotidanaloga bzw. Kombinationen

- **(bevorzugte)Empfohlene Kombinationen:** Es werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen. Wo nötig, können Einzelsubstanzen verordnet werden.
 - **Tenofovir/Emtricitabin (TDF/FTC)** (Empfehlungsgrad: AII)
 - **Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC)** (Empfehlungsgrad: AII): Die Einstufung der Kombination ABC/3TC als „empfohlen“ erfolgt unter der Voraussetzung des Einsatzes ausschließlich bei HLA-B5701-negativen Patienten. Eine etwas niedrigere antivirale Wirksamkeit als TDF/FTC muss therapeutisch berücksichtigt werden.
- **Alternative Kombinationen von Nukleosidanaloga:**
 - **Tenofovir/Lamivudin, TDF/3TC (Empfehlungsgrad: AII):** Tenofovir kann bei Emtricitabin-Intoleranz auch mit Lamivudin kombiniert werden. Dabei kann von sehr guter Wirksamkeit und Verträglichkeit ausgegangen werden. Es existiert keine Fixkombination. Die Kombination wird ebenfalls empfohlen.
 - **Zidovudin/Lamivudin: ZDV/3TC (Empfehlungsgrad: AI):** Nur als Alternative anzusehen.
 - **Didanosin/Lamivudin bzw. Emtricitabin (Empfehlungsgrad: CII):** Diese Kombinationen kommen in Einzelfällen für die Erstlinientherapie als wirksame, relativ gut verträgliche und einfach einzunehmende Alternative in Betracht.

- **Stavudin/Lamivudin bzw. Emtricitabin (CII):** Kombinationen mit Stavudin werden **nicht empfohlen** und sollten nur in begründeten Einzelfällen angewendet werden.
- **Zidovudin/Lamivudin + Abacavir oder Tenofovir(CII):** Der Einsatz eines Regimes aus drei Nucleosidanaloga wird **nicht empfohlen** und ist nur in begründeten Einzelfällen vertretbar.
- **Zidovudin + Abacavir + Tenofovir + Lamivudin oder Emtricitabin**
Diese Vierfachkombination von Nucleosidanaloga ist wirksam, jedoch TDF/FTC + Efavirenz bzw. Atazanavir/r in einer prospektiven Studie unterlegen. Sie wird daher nicht empfohlen, ist aber in begründeten Einzelfällen vertretbar.
- **Ungünstige und zu vermeidende Kombinationen von NRTI**
 - **Lamivudin + Emtricitabin** (Empfehlungsgrad: EIII)
 - **Zidovudin + Stavudin** (Empfehlungsgrad: EII)
 - **Didanosin + Stavudin** (Empfehlungsgrad: EII)
 - **Tenofovir + Didanosin** (Empfehlungsgrad: DII)
 - **Tenofovir + Abacavir** (Empfehlungsgrad: DIII)

2. Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI):

• **Empfohlene Therapien:**

- **Efavirenz (EFV; Empfehlungsgrad: AII):** Efavirenz wird in Kombination mit TDF/FTC empfohlen (Kein Einsatz bei Schwangerschaft und bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch)
- **Nevirapin (NVP; Empfehlungsgrad: AII):** Nevirapin wird in Kombination mit 2 NRTI mit den obengenannten Einschränkungen ebenfalls empfohlen (Einsatz mit Vorsicht bei bestehender Lebererkrankung, Männern mit mehr als 400 CD4+ T-Zellen/µl bzw. bei Frauen mit mehr als 250 CD4+ T-Zellen/µl.)
- **Rilpivirin: (RPV; Empfehlungsgrad: AII):** Rilpivirin ist EFV in den ECHO- und THRIVE-Studien nicht unterlegen. Einer besseren Verträglichkeit steht eine höhere virologische Versagerrate als unter EFV gegenüber. Es traten mehr Resistenzen und Kreuzresistenzen gegenüber NNRTI und nRTI auf als unter EFV. RPV wird bei Pat. mit <100.000 Kopien/mL empfohlen. Bei >100.000 Kopien/mL wird es nicht empfohlen und ist in Europa nicht dafür zugelassen.

3. Proteaseinhibitoren (PI)

• **Empfohlene PI:**

- **Atazanavir/r: AZV/r** (Empfehlungsgrad: AII)
- **Darunavir/r: DRV/r** (Empfehlungsgrad: AII)
- **Lopinavir/r : LPV/r** (Empfehlungsgrad: AII):

Hinweis: Lopinavir ist der derzeit am besten untersuchte PI. Vor allem wegen der Langzeiterfahrungen wird LPV/r empfohlen

(Einschränkungen: gastrointestinale (Übelkeit, Diarrhoe, Flatulenz) und

metabolische (Anstieg der Serumlipide) NW; Erhöhung des kardiovaskulären Risikos.)

- **Fosamprenavir/r : FPV/r** (Empfehlungsgrad: All)
- **Alternative PI:**
 - **Saquinavir/r: SQV/r** (Empfehlungsgrad: BII)
- **Nicht empfohlene PI:**
 - **Indinavir/r: IDV, IDV/r** (Empfehlungsgrad: CII)
 - **Nelfinavir** (Empfehlungsgrad: DII)
 - **Ritonavir in therapeutischer Dosierung** (Empfehlungsgrad: DII)
 - **Saquinavir ohne Ritonavir-Boosterung** (Empfehlungsgrad: EII)
 - **Tipranavir/r** (Empfehlungsgrad EII, spezielle Indikation)

Hinweis: Die Monotherapie mit einem geboosterten Proteaseinhibitor zeigt eine geringere Wirksamkeit insbesondere bei unvorbehandelten Patienten und wird daher nicht empfohlen, kann aber als Strategie im Rahmen einer Erhaltungstherapie mit der Option einer Reintensivierung mit zwei Nukleosidanaloga in Einzelfällen vertretbar sein (CII).

4. Integrase-Inhibitoren: Raltegravir (INI)

- **Raltegravir, RGV** (Empfehlungsgrad: BII): Empfohlen

5. CCR5-Inhibitoren: Maraviroc (DII)

- **Maraviroc (MVC)** (Empfehlungsgrad: CII): Nicht empfohlen

6. Alternative Kombinationen

- **Zidovudin/Lamivudin/Abacavir** (Empfehlungsgrad: CII): Nicht empfohlen

Tabelle: Bevorzugte Therapien

Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2
Nukleosid- /Nukleotidkombinationen Empfohlen - Tenofovir/Emtricitabin - Abacavir /Lamivudin Alternative -Tenofovir/ Lamivudin	+	1. NNRTI Empfohlen - Efavirenz - Nevirapin - Rilpirivin 2. PI Empfohlen - Atazanavir/r All - Darunavir/r All - Lopinavir/r All - Fosamprenavir/r All Alternative - Saquinavir/r BII 3. INI Empfohlen - Raltegravir All

Zu den aufgrund von ungünstigen Interaktionen zu vermeidenden

Kombinationen zählen:

- NRTIs + PIs: TDF mit ungeboostertem ATV
- NNRTIs + PIs: EFV/NVP mit ungeboostertem ATV; EFV/NVP + LPV/r; ETR +TPV/r
- Doppel PI: TPV+PI (FPV, LPV, SQV, ATV); LPV/r+FPV; ODV+ATV; DRV/r+SQV 1000 mg BID; DRV+LPV/r

Vorbehandelte Patienten

Therapieerfolg: Absinken der Virämie < 50 Kopien/ml (nach 3 bis 4 Monaten, bei hoher anfänglicher Virämie bis zu 6 Monate)

Änderungen der Therapie können notwendig werden durch

- Versagen
- Nebenwirkungen
- Adhärenzprobleme
- Eingetretene oder geplante Schwangerschaft
- Begleittherapien
- potentielle Interaktionen
- Häufige Gründe für die Umstellung einer effektiven ART sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen, potentielle Medikamenteninteraktionen und der Wunsch des Patienten nach einer Therapievereinfachung

Therapiewechsel bei virologischem, immunologischem oder klinischem Therapieversagen:

Ziel: Viruslast dauerhaft unter 50 Kopien/mL senken.

- Bei Adhärenzproblemen, nach denen regelmäßig gefragt werden sollte, kann eine Vereinfachung der Therapie erwogen werden oder die Umstellung auf einen PI/r sinnvoll sein, um dem Risiko der Resistenzentwicklung durch mangelnde Adhärenz bei NNRTI vorzubeugen.
- Ein Alternativregime bei Therapieversagen sollte mindestens zwei neue, in der **Resistenztestung** als aktiv beurteilte Substanzen enthalten, bevorzugt aus Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war.
- Die Auswahl sollte sich nach einer möglichst aktuellen Resistenztestung richten, wobei vorangegangene Resistenztestungen und ART-Regime mitberücksichtigt werden sollten.
- Entscheidungen über Zweit- und spätere Kombinationstherapien erfordern Spezialkenntnisse und sollten nur von besonders erfahrenen und geschulten Ärzten getroffen werden

Therapie bei Versagen (entnommen aus den Folien zur Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie bei HIV-1-Infektionen)				
Initial-therapie		1. Folge-therapie		Weitere Folgetherapien
NNRTI+ 2 NRTI	Diagnose des Therapieversagens (Viruslast, CD4, Resistenztest) und Klärung der Ursachen des Therapieversagens (Adhärenz, Resistenz, Wechselwirkungen, evtl. TDM)	Bei NNRTI-Resistenz: PI/r+ 1-2 NRTI +/- Etravirin	Diagnose des Therapieversagens (Viruslast, CD4, Resistenztest) und Klärung der Ursachen des Therapieversagens (Adhärenz, Wechselwirkungen, evtl. TDM, Resistenz)	PI der 2. Generation, NRTI, Raltegravir, Maraviroc, Enfuvirtid, NNRTI der 2. Generation (Etravirine) ->mind. 2 gemäß Resistenztestung voll wirksame Substanzen; Hypersensibilitäten berücksichtigen
PI/r+ 2 NRTI		Bei PI-Resistenz: NNRTI+ 2 NRTI oder Altern. PI/r + 2 NRTI Bei NRTI-Resistenz: PI/r + altern. NRTI + Raltegravir und/oder Maraviroc		
INI + 2 NRTI		Bei INI-Resistenz PI/r +/- NNRTI +/- NRTI		

European AIDS Clinical Society (EACS), 2012 [6]

Guidelines (Version 6.1)

Leitlinie der europäischen Aids-Gesellschaft

Keine Angaben zur Methodik oder zum Suchzeitraum (diese Version ist ein Update zu der Version aus 2011)

Nicht vorbehandelte Patienten

Recommended regimens (*)

A drug from column A should be combined with the drugs listed in column B (**)

A	B	Remarks
NNRTI <ul style="list-style-type: none"> • EFV ⁽ⁱ⁾ • RPV ⁽ⁱⁱ⁾ • NPV ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 	NRTI <ul style="list-style-type: none"> ABC/3TC ^(vii) or TDF/FTC TDF/FTC 	<ul style="list-style-type: none"> • TDF/FTC co-formulated • ABC/3TC co-formulated • EFV/TDF/FTC co-formulated • RPV/TDF/FTC co-formulated • TDF/FTC co-formulated
Ritonavir-boosted PI <ul style="list-style-type: none"> • ATV/r ^(iv) • DRV/r ^(iv) • LPV/r ^(v) 	ABC/3TC ^(vii) or TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> • ATV/r: 300/100 mg qd • DRV/r: 800/100 mg qd • LPV/r: 400/100 mg bid or 800/200 mg qd
INI		

	<table border="1" data-bbox="466 190 1493 224"> <tr> <td data-bbox="466 190 737 224">• RAL</td> <td data-bbox="737 190 928 224">TDF/FTC</td> <td data-bbox="928 190 1493 224">RAL: 400 mg bid</td> </tr> </table> <p data-bbox="466 224 1493 280">* Only drugs currently licensed for initiation of therapy by the European EMA are taken into consideration.</p> <p data-bbox="466 280 1493 336">** Generic HIV drugs are becoming more available and can be used as long as they replace the same drug and do not break recommended fixed dose combinations.</p> <p data-bbox="466 336 1493 436">i EFV: not recommended to be initiated in pregnant women or women with no reliable and consistent contraception; continuation is possible if already started before pregnancy; not active on HIV-2 and HIV-1 group O.</p> <p data-bbox="466 436 1493 492">ii RPV: only if VL < 100 000 c/mL; PPI contraindicated, H2 antagonists to be taken 12h before or 4h after RPV.</p> <p data-bbox="466 492 1493 548">iii NVP: Use with extreme caution in women with CD4 > 250 and men with CD4 > 400μL and only if benefits outweigh the risk; not active on HIV-2 and HIV-1 group O</p> <p data-bbox="466 548 1493 604">iv Castle study (LPV/r vs. ATV/r) has shown better tolerability of ATV/r and Artemis study (LPV/r vs. DRV/r) better efficacy and greater tolerability of DRV/r.</p> <p data-bbox="466 604 1493 705">v ACTG 5142 randomised study showed lower virological efficacy of LPV/r vs. EFV while no PI mutations were seen in the LPV/r plus two nucleoside failures. However, PI mutations were seen on LPV/r + EFV.</p> <p data-bbox="466 705 1493 806">vii ABC contra-indicated if HLA B*5701 positive. Even if HLA B*5701 negative, counselling on HSR risk still mandatory. ABC should be used with caution in patients with a high CVD risk and/or patients with a VL > than 100,000 c/mL.</p>	• RAL	TDF/FTC	RAL: 400 mg bid
• RAL	TDF/FTC	RAL: 400 mg bid		
	<table border="1" data-bbox="466 862 1493 918"> <tr> <td data-bbox="466 862 1493 918">Vorbehandelte Patienten</td> </tr> </table> <p data-bbox="466 929 1493 996">Switch strategies for virologically suppressed patients (confirmed plasma viral load < 50 c/ml)</p> <p data-bbox="466 1019 598 1052">Indication:</p> <ol data-bbox="486 1075 750 1108" style="list-style-type: none"> 1. Switch for toxicity <ul data-bbox="558 1131 1157 1288" style="list-style-type: none"> • Documented toxicity and/or side effects • Management of potential drug interactions • Side effects • Planned pregnancy <ol data-bbox="486 1299 1061 1332" style="list-style-type: none"> 2. Switch for prevention of long-term toxicity <ul data-bbox="558 1355 1508 1500" style="list-style-type: none"> • Prevention of long-term toxicity (pre-emptive switch) • Ageing and/or co-morbidity with a possible negative impact of drug(s) in current regimen, e.g. on CVS risk, metabolic parameters, renal function. <ol data-bbox="486 1512 821 1545" style="list-style-type: none"> 3. Switch for simplification <ul data-bbox="558 1568 1133 1646" style="list-style-type: none"> • Wish to simplify regimen • Actual regimen no longer recommended <p data-bbox="466 1646 598 1680">Principles:</p> <ol data-bbox="510 1702 1508 2016" style="list-style-type: none"> 1. A boosted PI may be switched for simplification, prevention or improvement of metabolic abnormalities or adherence facilitation to unboosted atazanavir, an NNRTI or raltegravir only if full activity of the 2 NRTIs remaining in the regimen can be guaranteed. 2. Simplification of a complex multidrug regimen in antiretroviral-experienced patients with 1) substitution of drugs difficult to administer (enfuvirtide) and/or with poor activity (NRTI in case of multiple NRTI resistance) and/ or poor tolerability and 2) addition of new well-tolerable, 	Vorbehandelte Patienten		
Vorbehandelte Patienten				

simpler and active agent(s).

3. Bid to qd NRTI switch for simplification, prevention of long-term toxicity.
4. Intra-class switch if drug-specific related adverse event.
5. PI/r to NNRTI switch for simplification, prevention or improvement of metabolic abnormalities, adherence facilitation. NVP has the advantage of its metabolic profile. EFV has the advantage of possible FDC of 3 drugs (Atripla).
6. Review the complete ARV history and available resistance test results.
7. Avoid switching to a drug with a low genetic barrier in the presence of a backbone compromised by the possibility of archived class resistance.

Strategies not recommended:

- a) Intermittent therapy, sequential or prolonged treatment interruptions
- b) 2-drug combination, i.e. 1 NRTI + 1 NNRTI or 1 NRTI + 1 PI without ritonavir or 1 NRTI + RAL, or 2 NRTIs
- c) Triple NRTI combinations

Other strategy:

PI/r monotherapy with bid LPV/r or qd DRV/r might represent an option in patients with intolerance to NRTI or for treatment simplification. Such a strategy only applies to patients without history of failure on prior PI-based therapy and who have had viral loads < 50 c/mL in at least the past 6 months.

Virological failure

Definition	Confirmed plasma HIV RNA > 50 copies/ml 6 months after starting therapy (initiation or modification) in patients that remain on ART
General measures	<ul style="list-style-type: none"> • Review expected potency of the regimen • Evaluate adherence, compliance, tolerability, drug-drug interactions, drug-food interactions, psychosocial issues • Perform resistance testing on failing therapy (usually routinely available for VL levels > 350-500 c/mL and in specialised laboratories for lower levels of viraemia) and obtain historical resistance testing for archived mutations • Tropism testing • Consider TDM • Review antiretroviral history • Identify treatment options, active and potentially active drugs/combinations
Management of virological failure (VF)	<p>If plasma HIV RNA > 50 and < 500-1000 copies/mL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Check for adherence • Check plasma HIV RNA 1 to 2 months later <p>If genotype not possible, consider changing regimen based on past treatment and resistance history.</p> <p>If plasma HIV RNA confirmed > 500/1000 copies/mL, change regimen as soon as possible.</p>

		<p>What to change will depend on the resistance testing results:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No resistance mutations found: re-check for adherence, perform TDM • Resistance mutations found: switch to a suppressive regimen based on drug history; multidisciplinary expert discussion advised <p>→ Goal of new regimen: plasma HIV RNA < 400 c/mL after 3 months, plasma HIV RNA < 50 c/mL after 6 months</p>		
	<p>In case of demonstrated resistance mutations</p>	<p>General recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Use at least 2 and preferably 3 active drugs in the new regimen (including active drugs from previously used classes) • Any regimen should use at least 1 fully active PI/r (e.g. darunavir/r) plus 1 drug from a class not used previously e.g. fusion, integrase or CCR5 antagonist (if tropism test shows R5 virus only), or 1 NNRTI (e.g. etravirine), assessed by genotypic testing • Defer change if < 2 active drugs available, based on resistance data, except in patients with low CD4-count (< 100 cells/μL) or with high risk of clinical deterioration for whom the goal is the preservation of immune function through partial reduction of plasma HIV RNA (> 1 log reduction) by recycling • If limited options, consider experimental and new drugs, favouring clinical trials (but avoid functional monotherapy) • Treatment interruption is not recommended • Consider continuation of 3TC or FTC in particular situations even if documented resistance mutation (M184V/I) <p>If many options are available, criteria of preferred choice include: simplicity of the regimen, toxicity risks evaluation, drug-drug interactions, future salvage therapy</p>		
<p>WHO, 2013 [20]</p> <p>Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection</p>	<p>Leitlinie der Weltgesundheitsorganisation</p> <p>Fragestellung: "These consolidated guidelines provide guidance on the diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection, the care of people living with HIV and the use of antiretroviral (ARV) drugs for treating and preventing HIV infection."</p> <p>Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Literaturrecherche mit Suchzeitraum bis 2009 • Bewertung der gefundenen Evidenz sowie Stärke der Empfehlung nach „GRADE“. • Weitere Dokumente zur Methodik und Bewertung der gefundenen Evidenz finden sich auf der WHO Internetseite. <table border="1" data-bbox="464 1794 1474 1850"> <tr> <td data-bbox="464 1794 1474 1850">Therapie-naïve Patienten</td> </tr> </table> <p><u>Preferred first-line regimens:</u> TDF + 3TC (or FTC) + EFV as a fixed-dose combination is recommended as the preferred option to initiate ART (strong recommendation, moderate-quality evidence).</p>			Therapie-naïve Patienten
Therapie-naïve Patienten				

If TDF + 3TC (or FTC) + EFV is contraindicated or not available, one of the following options is recommended:

- AZT + 3TC + EFV
- AZT + 3TC + NVP
- TDF + 3TC (or FTC) + NVP

(strong recommendation, moderate-quality evidence).

- Countries should discontinue d4T use in first-line regimens because of its well-recognized metabolic toxicities (strong recommendation, moderate-quality evidence).
- Special circumstances may include situations where preferred or alternative regimens may not be available or suitable because of significant toxicities, anticipated drug-drug interactions, drug procurement and supply management issues, or for other reasons: Regimens containing ABC, d4Tb and boosted PIs

Vorbehandelte Patienten

WHO definitions of clinical, immunological and virological failure for the decision to switch ART regimens

clinical failure: New or recurrent clinical event indicating severe immunodeficiency (WHO clinical stage 4 condition)^a after 6 months of effective treatment

Comment: The condition must be differentiated from immune reconstitution inflammatory syndrome^b occurring after initiating ART For adults, certain WHO clinical stage 3 conditions (pulmonary TB and severe bacterial infections) may also indicate treatment failure^a

immunological failure: CD4 count falls to the baseline (or below) or Persistent CD4 levels below 100 cells/mm³

Comment Without concomitant or recent infection to cause a transient decline in the CD4 cell count A systematic review found that current WHO clinical and immunological criteria have low sensitivity and positive predictive value for identifying individuals with virological failure. The predicted value would be expected to be even lower with earlier ART initiation and treatment failure at higher CD4 cell counts. There is currently no proposed alternative definition of treatment failure and no validated alternative definition of immunological failure

virological failure: Plasma viral load above 1000 copies/ ml based on two consecutive viral load measurements after 3 months, with adherence support .

Comment The optimal threshold for defining virological failure and the need for switching ART regimen has not been determined. An individual must be taking

	<p>ART for at least 6 months before it can be determined that a regimen has failed.</p> <p>What ART regimen to switch to (second-line ART)</p> <p>New recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> • Second-line ART for adults should consist of two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) + a ritonavir-boosted protease inhibitor (PI). <ul style="list-style-type: none"> • The following sequence of second-line NRTI options is recommended: • After failure on a TDF + 3TC (or FTC)–based first-line regimen, use AZT + 3TC as the NRTI backbone in second-line regimens. • After failure on an AZT or d4T + 3TC–based first-line regimen, use TDF + 3TC (or FTC) as the NRTI backbone in second-line regimens. • Use of NRTI backbones as a fixed-dose combination is recommended as the preferred approach <p>(strong recommendation, moderate-quality evidence).</p> • Heat-stable fixed-dose combinations of ATV/r and LPV/r are the preferred boosted PI options for second-line ART (strong recommendation, moderate-quality evidence). <p>Third-line ART - New recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> • National programmes should develop policies for third-line ART (conditional recommendation, low-quality evidence). • Third-line regimens should include new drugs with minimal risk of cross-resistance to previously used regimens, such as integrase inhibitors and second-generation NNRTIs and PIs (conditional recommendation, low-quality evidence). • Patients on a failing second-line regimen with no new ARV options should continue with a tolerated regimen (conditional recommendation, very low-quality evidence). 		
<p>Williams, 2012 [19]</p> <p>Guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral</p>	<p>Leitlinie der British HIV Association (BHIVA)</p> <p>Detaillierte Darstellung der Methodik findet sich in den Appendices 1-3 (online verfügbar)</p> <p>Suchzeitraum (Aktualisierung der Guideline von Gazzard, 2008): 2008-2011</p> <p>BHIVA has adopted the modified GRADE system for its guideline development.</p> <table border="1" data-bbox="464 1944 1461 2033"> <tr> <td data-bbox="464 1944 628 2033">Grade 1</td> <td data-bbox="628 1944 1461 2033">A Grade 1 recommendation is a strong recommendation to do (or not do) something, where the benefits clearly outweigh the risks (or vice versa) for most, if not all patients. ('we recommend')</td> </tr> </table>	Grade 1	A Grade 1 recommendation is a strong recommendation to do (or not do) something, where the benefits clearly outweigh the risks (or vice versa) for most, if not all patients. ('we recommend')
Grade 1	A Grade 1 recommendation is a strong recommendation to do (or not do) something, where the benefits clearly outweigh the risks (or vice versa) for most, if not all patients. ('we recommend')		

therapy 2012	Grade 2	A Grade 2 recommendation is a weaker or conditional recommendation, where the risks and benefits are more closely balanced or are more uncertain. ('we suggest')									
	Grade A	Grade A evidence means high-quality evidence that comes from consistent results from well-performed randomized controlled trials (RCTs), or overwhelming evidence of some other sort (such as well-executed observational studies with consistent strong effects and exclusion of all potential sources of bias). Grade A implies confidence that the true effect lies close to the estimate of the effect.									
	Grade B	Grade B evidence means moderate-quality evidence from randomized trials that suffer from serious flaws in conduct, inconsistency, indirectness, imprecise estimates, reporting bias, or some combination of these limitations, or from other study designs with special strengths such as observational studies with consistent effects and exclusion of most potential sources of bias.									
	Grade C	Grade C evidence means low-quality evidence from controlled trials with several very serious limitations or observational studies with limited evidence on effects and exclusion of most potential sources of bias.									
	Grade D	Grade D evidence on the other hand is based only on case studies, expert judgement or observational studies with inconsistent effects and a potential for substantial bias, such that there is likely to be little confidence in the effect estimate.									
Therapy-naïve patients											
<p>We recommend therapy-naïve patients start ART containing two NRTIs plus one of the following: PI/r, NNRTI or INI (1A).</p> <ul style="list-style-type: none"> • We recommend therapy-naïve patients start combination ART containing TDF and FTC as the NRTI backbone (1A). • We suggest ABC and 3TC is an acceptable alternative NRTI backbone in therapy-naïve patients who, before starting ART, have a baseline VL <100 000 copies/mL (2A). • ABC must not be used in patients who are HLA-B*57:01 positive (1A). • We recommend therapy-naïve patients start combination ART containing ATV/r, or DRV/r, or EFV, or RAL as the third agent (1A). • We suggest that for therapy-naïve patients LPV/r and FPV/r are acceptable alternative PIs, and NVP and RPV are acceptable alternative NNRTIs (2A). • NVP must only be used according to CD4 criteria and RPV should only be used in patients with baseline VL <100 000 copies/mL. <p>Summary recommendations for choice of ART:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Preferred</th> <th>Alternative</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NRTI backbone</td> <td>TDF and FTC</td> <td>ABC and 3TC*‡</td> </tr> <tr> <td>Third agent</td> <td>ATV/r DRV/r EFV RAL</td> <td>LPV/r FPV/r NVP† RPV‡</td> </tr> </tbody> </table> <p>*ABC is contraindicated if patient is HLA-B*57:01 positive. †NVP is contraindicated if baseline CD4 cell count is \square250/400 cells/mL in</p>				Preferred	Alternative	NRTI backbone	TDF and FTC	ABC and 3TC*‡	Third agent	ATV/r DRV/r EFV RAL	LPV/r FPV/r NVP† RPV‡
	Preferred	Alternative									
NRTI backbone	TDF and FTC	ABC and 3TC*‡									
Third agent	ATV/r DRV/r EFV RAL	LPV/r FPV/r NVP† RPV‡									

women/men.
‡Use recommended only if baseline VL is \leq 100 000 copies/mL: RPV as a third agent; abacavir and 3TC as the NRTI backbone.

Therapy-experienced patients

Best practice for the management of patients with virological failure

- Factors affecting adherence and drug exposure, including tolerability/toxicity issues, DDIs/food interactions, ARV potency, significant renal/liver disease and mental health/drug dependency problems are evaluated.
- Resistance testing is performed while on failing therapy or within 4 weeks of discontinuation.
- Past ART and resistance tests are reviewed for archived mutations.
- Tropism testing is performed if MVC is being considered.
- Intensification with an additional active ARV is not recommended.
- Once virological failure is confirmed and a resistance result available, the regimen is changed as soon as possible to avoid accumulation of resistance mutations.

The choice of the new ART regimen will primarily depend on the results of resistance testing and the patient's preference. Additional considerations include the results of tropism and HLA-B*57 testing, DDIs/food interactions, co-morbidities and future therapy options. The goal of the new combination is to re-establish a VL < 50 copies/mL.

Patients with no or limited drug resistance - Recommendations

- We recommend patients experiencing virological failure on first-line ART with WT virus at baseline and without emergent resistance mutations at failure switch to a PI/r-based combination ART regimen (1C).
- We recommend patients experiencing virological failure on first-line ART with WT virus at baseline and limited emergent resistance mutations (including two-class NRTI/NNRTI) at failure switch to a new PI/r-based regimen with the addition of at least one, preferably two, active drugs (1C).
- We recommend patients experiencing virological failure on first-line PI/r plus two- NRTI-based regimens, with major protease mutations, switch to a new active PI/r with the addition of at least one, preferably two, active agents of which one has a novel mechanism of action (1C).
- We recommend against switching a PI/r to RAL or NNRTI as the third agent in patients with historical or existing RT mutations associated with NRTI resistance or past virological failure on NRTIs (1B).

<p>Thompson, 2012 [18]</p> <p>Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2012 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel</p>	<p>Empfehlungen der International Antiviral Society–USA Panel</p> <p>Suchzeitraum: 2010-2012 (als Update zu der Empfehlung aus 2010)</p> <p>Strength of recommendation</p> <table border="1" data-bbox="462 504 1252 604"> <tr> <td>A</td> <td>Strong support for the recommendation</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Moderate support for the recommendation</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>limited support for the recommendation</td> </tr> </table> <p>Quality of evidence</p> <table border="1" data-bbox="462 705 1252 1086"> <tr> <td>Ia</td> <td>Evidence from 1 or more RCT published in the peer-reviewed literature</td> </tr> <tr> <td>Ib</td> <td>Evidence from 1 or more RCT presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings</td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Recommendation based on the panel’s analysis of the accumulated available evidence</td> </tr> </table> <div data-bbox="462 1142 1476 1209" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>Treatment-naive patients</p> </div> <p>Initial therapy continues to be based on a combination of 2 nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and a potent third agent, generally a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), a ritonavir-boosted protease inhibitor (PI/r), an integrase strand transfer inhibitor (InSTI), or, rarely, an agent that blocks the CC chemokine receptor 5 (CCR5).</p> <p>Recommended and Alternative Initial Antiretroviral Regimens, Including Strength of Recommendations and Quality of Evidence^a</p> <table border="1" data-bbox="462 1624 1476 2027"> <thead> <tr> <th></th> <th>Recommended Regimens</th> <th>Alternative Regimens^b</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NNRTI plus NRTIs</td> <td>Efavirenz/tenofovir/n emtricitabine (A1a) Efavirenz plus abacavir/lamivudine^{c,d} (A1a) in HLA-B*5701–negative patients with baseline plasma HIV-1 RNA <100.000 copies/mL</td> <td>Nevirapine plus tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine (B1a) Ralpivirine/tenofovir/emtricitabine (or ralpivirine plus abacavir/ lamivudine) (B1a)</td> <td>Severe hepatotoxicity and rash with nevirapine are more common in initial therapy when CD4 cell count is >250/μL in women and >400/μL in men.</td> </tr> </tbody> </table>	A	Strong support for the recommendation	B	Moderate support for the recommendation	C	limited support for the recommendation	Ia	Evidence from 1 or more RCT published in the peer-reviewed literature	Ib	Evidence from 1 or more RCT presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings	IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature	IIb	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings	III	Recommendation based on the panel’s analysis of the accumulated available evidence		Recommended Regimens	Alternative Regimens^b	Comments	NNRTI plus NRTIs	Efavirenz/tenofovir/n emtricitabine (A1a) Efavirenz plus abacavir/lamivudine ^{c,d} (A1a) in HLA-B*5701–negative patients with baseline plasma HIV-1 RNA <100.000 copies/mL	Nevirapine plus tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine (B1a) Ralpivirine/tenofovir/emtricitabine (or ralpivirine plus abacavir/ lamivudine) (B1a)	Severe hepatotoxicity and rash with nevirapine are more common in initial therapy when CD4 cell count is >250/μL in women and >400/μL in men.
A	Strong support for the recommendation																								
B	Moderate support for the recommendation																								
C	limited support for the recommendation																								
Ia	Evidence from 1 or more RCT published in the peer-reviewed literature																								
Ib	Evidence from 1 or more RCT presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings																								
IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature																								
IIb	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings																								
III	Recommendation based on the panel’s analysis of the accumulated available evidence																								
	Recommended Regimens	Alternative Regimens^b	Comments																						
NNRTI plus NRTIs	Efavirenz/tenofovir/n emtricitabine (A1a) Efavirenz plus abacavir/lamivudine ^{c,d} (A1a) in HLA-B*5701–negative patients with baseline plasma HIV-1 RNA <100.000 copies/mL	Nevirapine plus tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine (B1a) Ralpivirine/tenofovir/emtricitabine (or ralpivirine plus abacavir/ lamivudine) (B1a)	Severe hepatotoxicity and rash with nevirapine are more common in initial therapy when CD4 cell count is >250/μL in women and >400/μL in men.																						

<p>PI/r plus NRTIs^c</p>	<p>Darunavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Ala)</p> <p>Atazanavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Ala)</p> <p>Atazanavir/r plus abacavir/lamivudine (Ala) in patients with plasma HIV-1 RNA >100 000 copies/mL</p>	<p>Darunavir/r plus abacavir/lamivudine (BIII)</p> <p>Lopinavir/rd plus tenofovir/emtricitabine (BIa) (or abacavir/lamivudine) (BIa)</p>	<p>Other alternative PIs include fosamprenavir/r and saquinavir/r but indications to use these options for initial treatment are rare.</p>
<p>INI plus NRTIs^c</p>	<p>Raltegravir plus tenofovir/emtricitabine (Ala)</p>	<p>Raltegravir plus abacavir/lamivudine (BIa)</p> <p>Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine (BIb)</p>	<p>Raltegravir is given twice daily; experience with elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine is limited to 48-week data.</p>
<p>^a Ratings of the strength of the recommendations and quality of evidence are described in the eBox. Fixed-dose combinations are recommended when available and appropriate.</p> <p>Current fixed-dose combinations available are efavirenz/tenofovir/ emtricitabine; tenofovir/emtricitabine; abacavir/lamivudine; rilpivirine/ tenofovir/emtricitabine; lopinavir/ritonavir; zidovudine/lamivudine; and, if approved, elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine.</p> <p>^bZidovudine/lamivudine is an alternative NRTI component of NNRTI-, PI/r-, and raltegravir-based regimens, but the toxicity profile of zidovudine reduces its utility.</p> <p>^cHLA-B*5701 screening is recommended before abacavir administration to reduce the risk of hypersensitivity reaction.</p> <p>^dAvoiding the use of abacavir or lopinavir/ritonavir might be considered for patients with or at high risk of cardiovascular disease</p> <p>^eNew Drug Application for this combined formulation has been filed with regulatory authorities. Approval decisions pending.</p>			
<p>Treatment-experienced patients</p>			
<p>New regimens for ART-experienced patients should include the most active drugs available based on genotypic analysis, treatment and adverse effect history, and availability of additional classes of drugs.</p>			
<p>Initial Regimen</p>			
<p>Initial NNRTI-Based Regimens</p>	<p>Delaying a treatment change allows the accumulation of additional NNRTI resistance mutations that may limit future treatment options with etravirine and rilpivirine. Generating a new regimen with 3 active agents is attainable using a PI/r and active NRTIs.</p> <p>If choice is limited by resistance, HLA-B*5701 positivity, or adverse reactions, use of agents from other classes such as InIs and CCR5 inhibitors are options.</p>		
<p>Initial PI/r-Based</p>	<p>The difference between initial virologic failure of an NNRTI-based vs a PI/r-based regimen is that the presence of NNRTI</p>		

	<p>Regimens</p>	<p>resistance mutations is likely in the former; protease mutations are rarely observed at the time of treatment failure with recommended initial PI/r regimens. If the NRTI backbone is compromised, NNRTIs, raltegravir, or elvitegravir should be used with caution.</p> <p>Darunavir/r is associated with a lower incidence of virologic failure than lopinavir/ r in treatment-experienced patients. There are no trials directly comparing darunavir/r and atazanavir/r in treatment-experienced patients</p>	
	<p>Initial Raltegravir-Based Regimens.</p>	<p>There are several available treatment options with 3 fully active drugs from classes not used in an initial raltegravir-based regimen. Standard genotypic tests do not include the integrase region, and there are cost and access issues for integrase resistance assays. Raltegravir and elvitegravir are almost completely crossresistant.</p> <p>With high-level raltegravir resistance, there is no clinical benefit from continuing raltegravir. Prompt discontinuation of these drugs in a failing regimen increases the potential utility of the investigational drug dolutegravir (see below).</p>	
<p style="text-align: center;">Switching for Toxicity or Improved Tolerability and Adherence</p> <p>Switching regimens to reduce toxicity, improve adherence and tolerability, and avoid drug interactions in virologically suppressed patients can be done by switching 1 or more agents in the regimen. Switches of single agents for acute or chronic toxicity are possible in patients with virologic suppression, as long as regimen potency is maintained.</p>			
<p>HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2013 [5]</p> <p>Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents</p>	<p>These Guidelines were developed by the Department of Health and Human Services (HHS) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (a Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council = OARAC).</p> <p><u>Suchzeitraum</u>: bis Feb/2013 (Update einer älteren Version; Die Aktualisierung der Leitlinie ist ein kontinuierlicher Prozess)</p> <p>Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional</p> <p>Quality of Evidence for Recommendation I = One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints II: One or more well-designed, non-randomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes III: Expert opinion</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>Treatment-naive patients</p> </div> <p>The Panel recommends the following as preferred regimens for antiretroviral</p>		

(ARV)-naive patients:

- efavirenz/tenofovir/emtricitabine (EFV/TDF/FTC) (AI)
- ritonavir-boosted atazanavir + tenofovir/emtricitabine (ATV/r + TDF/FTC) (AI)
- ritonavir-boosted darunavir + tenofovir/emtricitabine (DRV/r + TDF/FTC) (AI)
- raltegravir + tenofovir/emtricitabine (RAL + TDF/FTC) (AI)

Selection of a regimen should be individualized on the basis of virologic efficacy, toxicity, pill burden, dosing frequency, drug-drug interaction potential, resistance testing results, and comorbid conditions.

Alternative Regimens (Regimens that are effective and tolerable but have potential disadvantages compared with preferred regimens. An alternative regimen may be the preferred regimen for some patients.)

NNRTI-Based Regimens (in alphabetical order)

- EFV + ABC/3TC^a (BI)
- RPV/TDF/FTC^a (BI)
- RPV + ABC/3TC^{a,b} (BIII)

PI-Based Regimens (in alphabetical order)

- ATV/r + ABC/3TC^a (BI)
- DRV/r + ABC/3TC^a (BIII)
- FPV/r (once or twice daily) + ABC/3TC^a or TDF/FTC^a (BI)
- LPV/r (once or twice daily) + ABC/3TC^a or TDF/FTC^a (BI)

INI-Based Regimen

- EVG/COBI/TDF/FTC^{a, c} (BI)
- RAL + ABC/3TC^a (BIII)

^a 3TC may substitute for FTC or vice versa.

^b RPV is **not recommended** in patients with pretreatment HIV RNA >100,000 copies/mL.

^c EVG/COBI/TDF/FTC should not be started in patients with an estimated CrCl <70 ml/min, and should be changed to an alternative regimen if the patient's CrCl falls below 50 mL/min

• COBI is a potent CYP 3A inhibitor. It can increase the concentration of other drugs metabolized by this pathway. Refer to Tables 15d and 16c for drug interaction information for concomitantly administered drugs.

• EVG/COBI/TDF/FTC should not be used with other ARV drugs or with nephrotoxic drugs.

Treatment-experienced patients

Virologic and Immunologic Failure - Panel's Recommendations:

- Assessing and managing an antiretroviral (ARV)-experienced patient experiencing failure of antiretroviral therapy (ART) is complex. Expert advice is critical and should be sought.
- Evaluation of virologic failure should include an assessment of the severity of the patient's HIV disease, ART history, use of concomitant medications with consideration of adverse drug interactions with ARV agents, HIV RNA and CD4 T-cell count trends over time, and prior drug-resistance testing results.
- Drug-resistance testing should be obtained while the patient is taking the failing ARV regimen or within 4 weeks of treatment discontinuation (AII).
- The goal of treatment for ARV-experienced patients with drug resistance who are experiencing virologic failure is to reestablish virologic suppression (e.g., HIV RNA <48 copies/mL) (AI).
- To design a new regimen, the patient's treatment history and past and current resistance test results should be used to identify at least two (preferably three) fully active agents to combine with an optimized background ARV regimen (AI). A fully active agent is one that is likely to have ARV activity on the basis of the patient's treatment history, drug-resistance testing, and/or a novel mechanism of action.
- In general, adding a single, fully active ARV in a new regimen is not recommended because of the risk of rapid development of resistance (BII).
- In patients with a high likelihood of clinical progression (e.g., CD4 count <100 cells/mm³) and limited drug options, adding a single drug may reduce the risk of immediate clinical progression, because even transient decreases in HIV RNA and/or transient increases in CD4 cell counts have been associated with clinical benefits (CI).
- For some highly ART-experienced patients, maximal virologic suppression is not possible. In this case, ART should be continued (AI) with regimens designed to minimize toxicity, preserve CD4 cell counts, and avoid clinical progression.
- Discontinuing or briefly interrupting therapy in a patient with viremia may lead to a rapid increase in HIV RNA and a decrease in CD4 cell count and increases the risk of clinical progression. Therefore, this strategy is not recommended (AI).
- In the setting of virologic suppression, there is no consensus on how to define or treat immunologic failure.

Changing ART - Management of Virologic Failure

- Once virologic failure is confirmed, generally the regimen should be changed as soon as possible to avoid progressive accumulation of resistance mutations.

	<ul style="list-style-type: none">• Ideally, a new ARV regimen should contain at least two, and preferably three, fully active drugs on the basis of drug treatment history, resistance testing, or new mechanistic class (AI).• Some ARV drugs (e.g., NRTIs) may contribute partial ARV activity to a regimen, despite drug resistance, while others (e.g., T-20, NNRTIs, RAL) likely do not provide partial activity.• Because of the potential for drug-class cross resistance that reduces drug activity, using a "new" drug that a patient has not yet taken may not mean that the drug is fully active.• In addition, archived drug-resistance mutations may not be detected by standard drug-resistance tests, emphasizing the importance of considering treatment history and prior drug-resistance tests. Drug potency and viral susceptibility are more important than the number of drugs prescribed.
--	---

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>Beschluss und tragende Gründe des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin, 05.07.2012 [7,8]</p>	<p>Beschluss zu Rilpivirin:</p> <p>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</p> <p>Edurant® in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p>
---	---

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 19.07.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [HIV-1] explode all trees	2072
2	"HIV-1":ti,ab,kw	2809
3	"human immunodeficiency virus type 1":ti,ab,kw	476
4	"human immunodeficiency virus 1":ti,ab,kw	152
5	#1 or #2 or #3 or #4	2896
6	#5 from from 2012 to 2013	123
7	#5 from 2007 to 2012	1643

#6 All Results (123)

Cochrane Reviews (6) Other Reviews (2) Trials (112) Methods Studies (0) Technology Assessments (0) Economic Evaluations (3) Cochrane Groups (0)

→ importiert: 03 Cochrane Reviews, 00 Other Reviews, 0 Technology Assessments

#7 All Results (1643)

Cochrane Reviews (47) Other Reviews (51) Clinical Trials (1429) Methods Studies (3) Technology Assessments (11) Economic Evaluations (102) Cochrane Groups (0)

→ importiert: 39 Cochrane Reviews, 37 Other Reviews, 9 Technology Assessments

SR/ HTA in MEDLINE (PubMed) am 22.07.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	"HIV-1"[Mesh]	61402
2	"HIV Infections/drug therapy"[Mesh]	50727
3	"Drug Therapy"[Mesh]	997208
4	(#1) AND #3	12684
5	"human immunodeficiency virus type 1"[Title/Abstract]	17256
6	HIV-I[Title/Abstract]	484
7	("Immunodeficiency virus type 1"[Title/Abstract]) AND human[Title/Abstract]	17265
8	"human immunodeficiency virus 1"[Title/Abstract]	2613
9	((#5) OR #6) OR #7) OR #8	20195
10	Anti-Retroviral Agents/therapeutic use	33512
11	anti-retroviral*[Title/Abstract]	2061
12	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract]	3648321
13	(#11) AND #12	1818
14	(#10) OR #13	34767
15	(#14) AND #9	1372
16	((#2 OR #4)) AND #14	27388
17	(#15) OR #16	27597
18	(#17) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))	678
19	(#17) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR	374

	database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))	
20	(#18) OR #19	785
22	(#20) AND "2008/07/01"[PDAT] : "2012/11/30"[PDAT]	349

Leitlinien in PubMed am 22.07.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	"HIV-1"[Mesh]	61402
2	"HIV Infections/drug therapy"[Mesh]	50727
3	"Drug Therapy"[Mesh]	997208
4	(#1) AND #3	12684
5	"human immunodeficiency virus type 1"[Title/Abstract]	17256
6	HIV-I[Title/Abstract]	484
7	("Immunodeficiency virus type 1"[Title/Abstract] AND human[Title/Abstract]	17265
8	"human immunodeficiency virus 1"[Title/Abstract]	2613
9	((#5) OR #6) OR #7) OR #8	20195
10	Anti-Retroviral Agents/therapeutic use	33512
11	anti-retroviral*[Title/Abstract]	2061
12	(((((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR treat[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract]	3648321
13	(#11) AND #12	1818
14	(#10) OR #13	34767
15	(#14) AND #9	1372
16	((#2 OR #4)) AND #14	27388
17	(#15) OR #16	27597
18	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	133
19	(#17) AND guideline*[Title]	302
20	(#18) OR #19	362
21	(#20) AND "2008/07/01"[PDAT] : "2013/07/22"[PDAT]	157

Literatur:

Reference List

1. **Bierman WF, van Agtmael MA, Nijhuis M, Danner SA, Boucher CA.** HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS* 2009; 23 (3): 279-91.
2. **Chowers M, Gottesman BS, Leibovici L, Schapiro JM, Paul M.** Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination therapy for HIV patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29 (7): 779-86.
3. **Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Parisi SG, Malena M, Bosco O.** Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (6):
4. **Deutsche AIDS Gesellschaft (DAIG), Oesterreichische AIDS Gesellschaft (ÖAIG).** Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. Stand: 2012. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-001k_S2k_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV-Infektionen_2012-10.pdf, Zugriff am 20.12.2012.
5. **Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OAR).** Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Bethesda (MD): Department of Health and Human Services (DHHS); 2013
www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf, Zugriff am 22.07.2013.
6. **European AIDS Clinical Society (EACS).** European AIDS Clinical Society Guideline, Vers. 6.1, 2nd Edition. Paris (FR): European AIDS Clinical Society 2012;
<http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf>, Zugriff am 05.08.2013.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin , vom 5. Juli 2012. Berlin (Ger): G-BA http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf, Zugriff am 22.07.2013.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil, vom 5. Juli 2012. Berlin (Ger): G-BA http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf, Zugriff am 22.07.2013.
9. **Hill A, Sawyer W.** Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease

inhibitors: meta-regression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients. *HIV Medicine* 2009; 10 (9): 527-35.

10. **Humphreys EH, Chang LW, Harris J.** Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK 2010; (6):
11. **Mbuagbaw LCE, Irlam JH, Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N.** Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Stand*: Februar 2009. *Cochrane Database of Systematic Review* 2010; (12): CD004246.
12. **Pichenot M, Deuffic BS, Cuzin L, Yazdanpanah Y.** Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials. *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 2012; (3): 148-55.
13. **Shey MS, Kongnyuy EJ, Alobwede SM, Wiysonge CS.** Co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine for initial treatment of HIV infection and AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3 CD005481.
14. **Shey M, Kongnyuy EJ, Shang J, Wiysonge CS.** A combination drug of abacavir-lamivudine-zidovudine (Trizivir®) for treating HIV infection and AIDS. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK 2009; (3):
15. **Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N.** Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK 2010; (8): CD008651.
16. **Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N.** Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK 2010; (10):
17. **Talbot M.** HIV infection. *Clin Evid (Online)* 2008; 2008
18. **Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, Eron JJ, Gunthard HF, Hammer SM, Reiss P, Richman DD, Rizzardini G, Thomas DL, Jacobsen DM, Volberding PA.** Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA* 2012; 308 (4): 387-402.
19. **Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, Cairns G, Cwynarski K, Edwards S, Fidler S, Fisher M, Freedman A, Geretti AM, Gilleece Y, Horne R, Johnson M, Khoo S, Leen C, Marshall N, Nelson M, Orkin C, Paton N, Phillips A, Post F, Pozniak A, Sabin C, Trevelion R, Ustianowski A, Walsh J, Waters L, Wilkins E, Winston A, Youle M.** British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. *HIV Med* 2012; 13 Suppl 2 1-85.
20. **World Health Organization (WHO).** Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. World Health Organization (WHO); 2013

