

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2012-B-068 Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin**

Stand: 18. Februar 2013

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

**Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin**  
ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen (18 Jahre und älter).

### 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:  
Rilpivirin (vom 05.07.2012)  
Rilpivirin/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*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fixe Kombination: Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	<p>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ist eine fixe Kombination aus einem Integraseinhibitor (Dolutegravir) und zwei Nukleosidanaloga (Abacavir und Lamivudin). Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen (18 Jahre und älter).</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</p>
<b>Proteasehemmer (PI)</b>	
Saquinavir 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 J05AE02 Crixivan®	CRIXIVAN ist in Kombination mit antiretroviralen Nukleosidanaloga für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsene angezeigt.
Ritonavir 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 J05AE04 Viracept®	<p>VIRACEPT ist zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren angezeigt, die mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV-1) infiziert sind.</p> <p>Bei bereits mit Proteaseinhibitoren (PIs) vorbehandelten Patienten soll die Wahl von Nelfinavir basierend auf der Untersuchung individueller viraler Resistenzen und der bisherigen Behandlung erfolgen.</p>
Fosamprenavir J05AE07 Telzir®	<p>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.</p> <p>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.</p>

	Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Telzir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten.
Atazanavir J05AE08 Reyataz®	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.
Tipranavir J05AE09 Aptivus®	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
Darunavir J05AE10 Prezista®	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: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Therapie der HIV-1-Infektion bei antiretroviral (ART) vorbehandelten Erwachsenen, einschließlich derer, die mehrfach vorbehandelt wurden.</li> <li>• Zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei ART-erfahrenen Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und mindestens 20 kg Körpergewicht.</li> </ul> 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.
<b>Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI)</b>	
Zidovudin	Retrovir zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die

J05AF01 Retrovir®	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.
Didanosin J05AF02 Videx®	VIDEX ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten.
Stavudin J05AF04 Zerit®	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.
Lamivudin J05AF05 Epivir®	Epivir ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.
Abacavir J05AF06 Ziagen®	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
Tenofovir disoproxil J05AF07 Viread®	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 245mg 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.
Emtricitabin J05AF09	Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener und Kinder im Alter von 4 Monaten und darüber angewendet.

	<p>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.</p> <p>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>
<b>Nicht-Nukleosidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NNRTI)</b>	
<p>Nevirapin 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.</p> <p>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 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.</p> <p>SUSTIVA wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von &lt;math&gt;&lt;50\text{ Zellen/mm}^3&lt;/math&gt; 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 J05AG04 Intelligence®</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.</p> <p>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 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 <math>\leq 100.000</math> HIV 1-RNA-Kopien/ml.</p> <p>Diese Indikation basiert auf Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen der 48. Woche von zwei randomisierten, doppelblinden Phase III-Studien bei nicht vorbehandelten Patienten und Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen der 96. Woche einer Phase IIb-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten.</p> <p>Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden</p>
<b>Andere antivirale Mittel</b>	

<p>Enfuvirtid 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 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 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><b>Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen</b></p>	
<p>Zidovudin und Lamivudin 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 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>Tenofovir disoproxil, Emtricitabin</p>	<p>Truvada ist eine Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat. Es wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet.</p> <p>Der Beleg des Nutzens der antiretroviralen Kombinationstherapie von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat basiert ausschließlich auf</p>

J05AR03 Truvada®	Studien mit nicht vorbehandelten Patienten.
Zidovudin, Lamivudin Abacavir J05AR04 Trizivir®	<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.</p> <p>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 (&gt;100.000 Kopien/ml) ist die Wahl der Behandlung besonders sorgfältig abzuwägen.</p> <p>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).</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 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>
Emtricitabin, Tenofovir disoproxil und Efavirenz J05AR06 Atripla®	<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 &lt;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.</p> <p>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.</p> <p>Es liegen keine Daten zur Kombination von Atripla und anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor.</p>
Emtricitabin, Tenofovir disoproxil und Ralpivirin	<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 <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA Kopien/ml angewendet.</p> <p>Wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln sollte die Anwendung von Eviplera von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden.</p>

J05AR08 Eviplera®	
Lopinavir, Ritonavir J05AX10 Kaletra®	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 Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen.

Quellen: Fachinformationen

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

## Indikation für die Recherche:

- B-067 Dolutegravir (Tivicay) ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV).
- Tivicay ist angezeigt für Erwachsene und Kinder von 12 bis 18 Jahren.
- B-068 Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ist eine fixe Kombination aus einem Integraseinhibitor (Dolutegravir) und zwei Nukleosidanaloga (Abacavir und Lamivudin). Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen (18 Jahre und älter).

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 Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation *HIV-Typ 1* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 21.12.2012 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die Rechercheergebnisse aus vorangegangenen Aufträgen wurden mit einbezogen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **685** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden **84** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **22** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## **Glossar:**

### **Allgemein:**

Highly Active Anti-Retroviral Therapy = HAART

Anti-Retroviral Therapy = ART

### **Nukleosidale und nukleotidale Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI)**

Tenofovir = TDF

Emtricitabin = FTC

Lamivudin = 3TC

Abacavir = ABC

Zidovudin = ZDV (oder AZT)

Stavudin = d4T

Zalcitabin = ddC

Didanosin

### **Nicht nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)**

Efavirenz = EFV

Nevirapin = NVP

Etravirin = (ETR)

Rilpivirin = (RPV)

### **Proteaseinhibitoren (PI)**

Atazanavir = ATV

Darunavir = DRV

Lopinavir = LPV

Fosamprenavir = FPV

Saquinavir = SQV

Indinavir = IDV

Ritonavir = (RTV)

Tipranavir

Nelfinavir = (NVF)

### **Integrase-Inhibitoren (=INI)**

Raltegravir = RAL

Elvitegravir = EVG

### **CCR5-Inhibitoren**

Maraviroc = MVC

## Cochrane Reviews

**Mbuagbaw et al. (2009)**<sup>(13)</sup>

“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)“

Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs

Vergleich: EFV+2 NRTIs vs. NVP+2 NRTIs

Population: Therapie naive Erwachsene und Kinder mit einer HIV Infektion

Geplante Subgruppen Analyse: Patienten mit Co- Hepatitis B Infektion; Patienten mit Co- Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose

- Die geplanten Subgruppenanalysen wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt

Endpunkte

- Primäre Endpunkte: Anteil (%) der Patienten mit einer nicht feststellbaren Plasma HIV RNA Konzentration(Viruslast) über Zeit (virologischer Erfolg), Mortalität, Klinische Progression zu AIDS, schwere Nebenwirkungen, Therapieabbruchrate
- Sekundäre Endpunkte: Veränderung der durchschnittlichen Anzahl an CD4 Zellen (immunologisches Ansprechen); Therapieversagen, Prävention der sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung

Ergebnisse (basierend auf 7 Studien):

- EFV 600mg vs. NVP 200 mg 2x-täglich (plus NRTI Backbone):
  - Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich dem virologischen Erfolg, dem immunologischen Ansprechen, der Mortalität, Progression zu AIDS, Abbruchrate und schweren Nebenwirkungen bei teils moderater Heterogenität.
  - Eine Studie berichtete Daten zur Resistenzentwicklung und zeigte dabei eine niedrigere Resistenzrate unter einer EFV-basierten Therapie (RR=0.69; 95%KI: 0.48-0.99).
- EFV 600mg vs. NVP 400 mg 1x-täglich:
  - Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich dem virologischen Erfolg, dem immunologischen Ansprechen, Progression zu AIDS und schweren Nebenwirkungen bei teils moderater Heterogenität.
  - Es zeigte sich eine stat. signifikant geringere Mortalitätsrate unter EFV (RR=0.41; 95%KI: 0.18-0.94; p=0.01; basierend auf 3 Studien) bei einer gleichzeitig stat. signifikant höheren Abbruchrate im Vergleich zu einer NVP-basierten Therapie (RR=1.48; 95%KI: 1.15-1.90; p=0.002).

Kommentare der Autoren und FBMed:

- 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)
- Keine Angaben zur sexuellen Transmission von HIV
- Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten

**Spaulding et al. (2010)**<sup>(17)</sup>

“Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals (Review)“

Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs

Vergleich: 3er Kombinationstherapie basierend auf entweder einem d4T Regimen oder einem AZT Regimen. Die Kombinationstherapien müssen mind. 2 NRTIs beinhalten (davon eins entweder d4T oder AZT) plus einem dritten NRTI, NNRTI oder PI.

Population: Therapie naive HIV Patienten die eine Initialtherapie benötigen

	<p><u>Geplante Subgruppen Analyse:</u> Kinder zwischen 5 und 13 Jahre; Patienten mit Co- Hepatitis B Infektion; Patienten mit Co- Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geplante Subgruppenanalysen wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt</li> </ul> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität, klinische Progression AIDS, schwere Nebenwirkungen, Virologisches Ansprechen, Adhärenz/Toleranz/Retention</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Immunologisches Ansprechen, Prävention einer sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien mit N=2.159):</u> In den Studien wurden zwei Basis NRTI Backbones identifiziert die verglichen wurden: <u>AZT+3TC vs. d4T+3TC und AZT+3TC vs. d4T+ddl.</u></p> <p><u>Hauptergebnisse (gepoolt):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine 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.</li> <li>• Nur eine Studie berichtete Daten zur Resistenzentwicklung (nicht signifikant)</li> <li>• Keine Angaben zu dem Risiko einer sexuellen Transmission von HIV.</li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohe Komplexität durch die unterschiedlichen Kombinationen. Die Literatur zeigt jedoch eine einheitliche Richtung (Vergleichbarkeit).</li> <li>• Qualität der Studien als schlecht bzw. schlecht eingestuft (GRADE)</li> <li>• Offenes design in vielen Studien</li> <li>• Viele kleine Studien (nur eine mit &gt;300 Patienten)</li> <li>• Große Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungszeit, des Studiensetting und dem NRTI Backbone</li> <li>• Das zweite NRTI in den Studien war entweder 3TC oder ddl</li> <li>• Das dritte AM in den Studien war: IDV,NVP, NFV, RTV, EFV</li> <li>• Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten</li> </ul>
<p><b>Spaulding et al. (2009)<sup>(18)</sup></b></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>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</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 naive HIV Patienten die eine Initialtherapie benötigen. <i>Hinweis: Patienten in den Studien waren mind. 18 Jahre alt</i></p> <p><u>Geplante Subgruppen Analysen:</u> Kinder zwischen 5 und 13 Jahre; Patienten mit begleitender Hepatitis B Infektion; Patienten mit begleitender Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geplante Subgruppenanalysen wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt</li> </ul> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität, Klinische Progression zu AIDS, schwere Nebenwirkungen, virologisches Ansprechen, Adhärenz/Toleranz/Retention</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Immunologisches Ansprechen, Prävention einer sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung</li> </ul>

	<p><u>Ergebnisse (basierend auf 2 Studien mit N= 586 Patienten):</u></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. 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"> <li>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>)</li> <li>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/<math>\mu</math>L, 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).</li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Ergebnisse zu den Endpunkten: Immunologischen Ansprechen und Resistenzentwicklung basieren nur auf einer kleinen Studie.</li> <li>Keine Angaben zur Mortalität, der klinischen Progression oder der sexuellen Transmission von HIV</li> <li>Stat. signifikante Heterogenität hinsichtlich des Endpunktes virologisches Ansprechen (<math>I^2=84\%</math>)</li> <li>Offenes Studiendesign</li> <li>Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten</li> </ul>
<p><b>Siegfried et al. (2006)<sup>(16)</sup></b></p>	<p>“Stavudine, lamivudine and nevirapine combination therapy for treatment of HIV infection and AIDS in adults. (Review)“</p> <p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Vergleich:</u> d4T+3TC+NVP vs. Placebo oder eine andere antiretrovirale Therapie</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene HIV Patienten und/oder AIDS, mit oder ohne einer vorherigen antiretroviralen Therapie  <i>Hinweis: Erwachsene sind hier definiert als Patienten &gt;13 Jahre (basierend auf der CDC Klassifikation; Ø-Alter 33-37 Jahre; naive Patienten)</i></p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität (jede Ursache); Auftreten von einem neuen Ereignis, Anteil der Patienten die eine nicht feststellbare Viruslast erzielen und beibehalten (z.B. &lt;50 k/mL)</li> <li><u>Sekundäre Endpunkte:</u> CD4+ Zellen, HIV-RNA Level, Lebensqualität, Nebenwirkungen</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 2 Studien; Hauptergebnisse vor allem von der großen, qualitativ hochwertigen Studie von van Leth 2004):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des Therapieversagens zwischen NVP und EFV, wenn diese in Kombination mit 3TC und d4T gegeben werden</li> <li>Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen einer 1x täglichen oder 2x täglichen Gabe von NVP in Kombination mit 3TC und d4T.</li> <li>Es zeigte sich, dass sowohl 1x tägliche Gabe als auch 2x tägliche Gabe von NVP in Kombination mit 3TC und d4T wirksamer ist, wenn verglichen wird gegenüber NVP+EFV in Kombination mit 3TC und d4T.</li> <li>Das Toxizitätsrisiko unter NVP war höher im Vergleich zu EFV.</li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Studie von French 2002 ist eine offene und sehr kleine Studie (N=70), Hauptergebnisse daher vor allem basierend auf der großen Studie von Van</li> </ul>

	<p>Leth 2004 (N=1.216 Patienten, multizentrisch)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metaanalyse nicht möglich</li> <li>• 60% der Patienten waren männlich</li> <li>• Bei der Studie von van Leth 2004 wurde die Randomisierung von drei auf vier Gruppen erweitert</li> <li>• Der primäre Endpunkt bei van Leth 2004 war ein Kombinationsendpunkt (Therapieversagen) bestehend aus: Viruslast, Krankheitsprogression und Therapiewechsel.</li> <li>• Keine der Studien berichtete Daten einer Resistenzentwicklung.</li> <li>• March 2011: Review declared as stable. This review will no longer be updated.</li> <li>• Obwohl bei der Suche nach Studien sowohl Studien mit Therapie-naiven als auch Therapie-erfahrenen Patienten eingeschlossen werden sollten, waren bei den beiden eingeschlossenen Studien die eingeschlossenen Patienten jeweils therapie-naiv.</li> </ul>
<p><b>Shey et al. (2009)<sup>(15)</sup></b></p>	<p>“A combination drug of abacavir-lamivudine-zidovudine (Trizivir®) for treating HIV infection and AIDS (Review)”</p> <p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit einer mind. 6 monatigen Nachbeobachtungszeit.</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 &gt;13 Jahre (Ø Alter: 34-38 Jahre)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkte:</u> Suppression der virologischen Aktivität</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> CD4+ Zellen, schwere Nebenwirkungen, klinische Fettverteilungsstörung, Gesamtcholesterol, Triglyzerid Werte, Therapie Adhärenz</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 3 Studien)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Studie verglich die 3er Kombinationstherapie <b>ATV + ZDV + 3TC</b> (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</li> <li>• Allgemein zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Inzidenz dem virologischen Versagen.</li> <li>• Es bestand eine stat. signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen der drei Studien ( p=0.009, I<sup>2</sup>=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.</li> <li>• Es wurden keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der CD4+ Zellen, den schweren Nebenwirkungen und hinsichtlich Überempfindlichkeitsreaktionen gefunden.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kumar Studien waren viel kleiner als die Studie von Gulick</li> <li>• Es waren nicht alle Studien verblindet</li> <li>• Teils Heterogenität zwischen den Studien</li> <li>• Die Studie von Kumar vergleicht gegen Nelfinavir, welches heutzutage keine Bestandteil für die Initialtherapie darstellt</li> <li>• Heutzutage werden Ritonavir geboosterte PIs empfohlen, in allen Studien</li> </ul>

	<p>wurde jedoch kein Ritonavir gegeben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dominierend mehr Männer in den Studien</li> <li>• Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten, da diese nicht eingeschlossen waren.</li> </ul>
<p><b>Darbyshire et al. (2000)<sup>(6)</sup></b></p>	<p>„Zidovudine (AZT) versus AZT plus didanosine (ddl) versus AZT plus zalcitabine (ddC) in HIV infected adults (Review)“</p> <p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Vergleich:</u> AZT+ddl vs. AZT+ddC vs. AZT Monotherapie</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene HIV Patienten in jedem Krankheitsstadium</p> <p><u>Endpunkte:</u> Mortalität und Krankheitsprogression (neues AIDS Ereignis oder frühzeitiger Tod)</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 6 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigten sich stat. signifikante Vorteile unter einer zusätzlichen Gabe von entweder ddl oder ddC zu AZT sowohl hinsichtlich der Krankheitsprogression (ddl: RR 0.74; 95% KI 0.67 - 0.82, P&lt;0.0001; I<sup>2</sup>=47% / ddC: RR 0.86; 95% KI 0.78 - 0.94, P=0.001; I<sup>2</sup>=0%), als auch hinsichtlich der Mortalität (ddl: RR 0.72; 95% KI 0.64 - 0.82, P&lt;0.0001; I<sup>2</sup>=53% /ddC: RR 0.87; 95% CI 0.77 - 0.98, P=0.02; I<sup>2</sup>=29%), wenn verglichen wird gegen eine AZT Monotherapie.</li> <li>• Der Anteil der Patienten die 3 Jahre überlebten lag bei AZT+ddl bei: 68%, bei AZT+ddC bei:63% und bei AZT bei:59%. Der Anteil Patienten die nach 3 Jahren überlebt hat und bei denen keine neuen AIDS Ereignisse auftraten lag bei 53% unter AZT+ddl, bei 49% unter AZT+ddC und bei 44% unter AZT Monotherapie.</li> <li>• 5 der 6 Studien die AZT+ddl vs. AZT+ddC verglichen, zeigten dass die Kombination aus AZT+ddl einen größeren Effekt auf die Krankheitsprogression (p=0.004) und Mortalität hatte (p=0.009). <i>Hinweis: Bei Patienten die vorher keine ART bekommen haben oder eine höhere Rate an CD4+ Zellen zu Beginn hatten, war der Therapieeffekt größer.</i></li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sowohl Patienten mit und ohne vorheriger Therapie</li> <li>• Teils hohe Heterogenität zwischen den Studien</li> <li>• Publication status and date: 8 February 2010 Review declared as stable. This review is stable and no longer being updated.</li> </ul>
<p><b>Humphreys (2010)<sup>(11)</sup></b></p>	<p>„Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail firstline antiretroviral therapy“</p> <p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Ziel:</u> Bestimmung der optimalen Secondline-Therapie bei HIV-positiven Erwachsenen und Heranwachsenden, deren initiale Therapie (mit NNRTI + 2 NRTI) in „armen“ Ländern versagt hat.</p> <p><i>“Specific questions about second-line regimens to include the following research questions: Which boosted PI should be used in a second-line regimen following failure on anNNRTI-based first-line regimen? Should lamivudine be maintained in second-line regimens? And other questions related to the NRTI backbone.“</i></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) vs. Kein Lamivudin in der Secondline Therapie</p> <p><u>Eingeschlossene Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT und (aus Mangel an RCTs) auch Non-randomized-studies (cohort, case-control)</li> <li>• Jedes 3- oder 4- Wirkstoff-Secondline-Regime, das Lamivudin und einen</li> </ul>

	<p>Komparator enthält</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klare Definition von Therapieversagen auf der Basis von klinischen, immunologischen und/oder virologischen</li> </ul> <p>Ausgeschlossene Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studien, die eine Substitution eines Wirkstoffs bewerteten, wurden ausgeschlossen. (Studies evaluating substituting rather than switching ART. As described in WHO 2006, substituting is for toxicities and usually involves single-drug changes while switch is due to clinical, immunologic or virologic failure and involves changing the entire regimen.)</li> <li>• Studien, die eine Secondline-Therapie mit vier Wirkstoffen untersuchen, aber ohne Lamivudine wurden ausgeschlossen.</li> </ul> <p><u>Endpunkte:</u>  Primärer Endpunkt: Mortalität  Sekundäre Endpunkte: Severe adverse events, Clinical response to ART, Adherence, tolerance, retention, Virologic response to ART, Immunologic response to ART, Drug Resistance</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 4 Studien: 1 RCT, 1 NRS und 2 Abstracts)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> <li>• No direct comparisons of boosted PIs in second-line treatment after first-line failure in anNNRTI-based regimen were identified.</li> <li>• 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).</li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es gibt keine guten Studien, die eine Therapie nach Versagen der Initial-Therapie bewerten und empfehlen können.</li> </ul> <p><u>Kommentare der FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Autoren haben sich auf Folgetherapie mit bzw. ohne Lamivudin beschränkt. Die Übertragbarkeit scheint daher stark eingeschränkt.</li> </ul>
--	---

Systematische Reviews/HTAs	
<p><b>Bierman et al. (2009)</b> <sup>(2)</sup></p>	<p>“HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review“</p> <p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach der Effektivität von einer Ritonavir geboosterten Protease-Inhibitor (r/PI) Monotherapie</p> <p><u>Ziel:</u> Überblick über die veröffentlichten Studien zu r/PI Monotherapie, um die Effektivität zu bewerten</p> <p><u>Vergleich:</u> Ritonavir geboosterte PI Monotherapie vs. HAART</p> <p><u>Endpunkte:</u> Therapieversagen, unterdrückte bzw. nicht unterdrückte HIV-RNA (Viruslast)</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 22 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Studien wurden nach dem Status der HIV-RNA Suppression zu Beginn der Monotherapie kategorisiert.</li> <li>• 395 von 582 (67.9%) Patienten zeigten dabei nicht feststellbare HIV-RNA am Ende der Nachbeobachtungsperiode.</li> <li>• In den 6 identifizierten RCTs (alle mit LPV/r Monotherapie), zeigte sich ein</li> </ul>

	<p>stat. signifikant höheres Risiko hinsichtlich eines Therapieversagens unter der Monotherapie wenn verglichen wird mit Patienten unter einer 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> <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"> <li>Hinsichtlich Patienten mit erfolgreich erneut unterdrückter HIV-RNA bei (wiederholter) Gabe von NRTIs (non-failures), war das Risiko auf ein Therapieversagen vergleichbar..</li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sowohl kontrollierte als auch unkontrollierte Studien (teils retrospektiv)</li> <li>Sowohl Therapie naive als auch schon behandelte HIV Patienten (nur ein RCT mit Therapie naiven Patienten; Delfraissy et al.; hier auch Beleg der Unterlegenheit der Monotherapie gegenüber HAART)</li> <li>Insgesamt wurden nur 6 RCTs identifiziert</li> <li>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.</li> </ul>
<p><b>Chowers et al. (2010)</b> <sup>(3)</sup></p>	<p>„Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination therapy for HIV patients: systematic review and meta-analysis“</p> <p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCT mit einer Dauer von mind. 48 Wochen</p> <p><u>Population:</u> Therapie naive HIV Patienten</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Primärer Endpunkt:</u> Patienten mit feststellbarem HIV RNA Level (virologisches Versagen)</li> <li><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</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 22 Studien; N=8.181 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><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"> <li>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).</li> <li>Nur zwei Studien berichteten Ergebnisse zu einer Viruslast &gt;400 k/mL; auch hier zeigte sich eine Überlegenheit von ddl+3TC/FTC (OR: 0.54; 95%KI: 0.4-0.73).</li> <li>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).</li> <li>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).</li> </ul> </li> <li><u>TDF+FTC/3TC vs. ZDV+3TC; d4T+ 3TC; ABC+ 3TC; ddl+3TC; ddl+ ABC (basierend auf 5 Studien mit N=2.803):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>Zwei Studien folgten die Patienten 144 Wochen und zeigten eine stat. signifikante Überlegenheit von TDF+FTC/3TC hinsichtlich der viralen Suppression &lt;50c/mL (OR: 0.66; 95%KI: 0.58-0.96) und &lt;400c/mL (OR:</li> </ul> </li> </ul>

	<p>0.66; 95%KI: 0.51-0.86) gegenüber den Komparatoren ZDV+3TC und d4T+3TC.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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).</li> <li>○ <u>ABC+3TC vs. TDF+FTC; ZDV+3TC; d4T+ 3TC; d4T+ddl (basierend auf 5 Studien mit N=2558):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des virologischen Versagens.</li> <li>○ Es zeigten sich jedoch stat. signifikant mehr AIDS assoziierte Ereignisse unter ABC+3TC (OR: 3.22; 95%KI: 1.24-8.4).</li> <li>○ Unter ABC+3TC traten stat. signifikant weniger Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (=R: 0.6; 95%KI: 0.43-0.86).</li> </ul> </li> <li>○ <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> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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.</li> </ul> </li> <li>○ <u>d4T+3TC vs. ZDV+3TC; d4T+ddl; TDF+3TC; ABC+ 3TC (basierend auf 7 Studien mit N=1.401):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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).</li> <li>○ Es zeigte sich ein stat. signifikant reduzierte Progression zu AIDS unter Stavudin+3TC (OR: 0.52; 95%KI: 0.27-0.97).</li> </ul> </li> <li>○ <u>D4T+ddl vs. ZDV+3TC; d4T+3TC;ddl+FTC; ABC+3TC (basierend auf 9 Studien mit N=2.811):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine individuellen Patientendaten</li> <li>○ Klinische Ereignis waren allgemein selten in den Studien (Power?!)</li> <li>○ Informationen zu Langzeiteffekten (144 Wochen) waren nur eingeschränkt vorhanden (Diskrepanz zwischen den Ergebnissen nach 44 Wochen und nach 144 Wochen)</li> </ul>
<p><b>Hill &amp; Sawyer (2009)<sup>(10)</sup></b></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>Metanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 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: &gt;60 Jahre)</p> <p><u>Endpunkte:</u> HIV-RNA Respons</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 12 Studien mit N=5186 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemein zeigte sich eine stat. signifikant höhere HIV RNA Suppressionsrate bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von &lt;100.000 k/mL (77.2%) gegenüber &gt;100.000 k/mL (70.9%; p=0.0005).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich, dass die Ritonavir geboosterten PIs: LPV, ATV und FPV eine stat. signifikant geringere HIV-RNA Respons 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 stat. Signifikanz zum Vorteil der Kombination mit TDF/FTC bei Patienten &lt;100.000 k/mL (70.1% vs. 80.6%; p=0.0161) und ein starker Trend bei Patienten &gt;100.000 k/mL (67.5% vs. 71.5%; p=0.0523).</li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einige NRTI/PI Kombinationen wiesen eine kleine Populationsgröße auf</li> <li>• Unterschiede in Ausgangscharakteristika</li> </ul>
<p><b>Correll et al. (2008) <sup>(5)</sup></b></p>	<p>“Integrase Inhibitors: A New Treatment Option for Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection”</p> <p>Metanalyse basierend auf eine systematischen Literaturrecherche bis 2007</p> <p><u>Ziel:</u> Darstellung der Evidenz zu den neuen INIs: RAL und EVG</p> <p><u>Population:</u> HIV Patienten, sowohl Therapie naive als auch vorbehandelte Patienten</p> <p><u>Ergebnisse (Therapie naive Patienten):</u>  <b>RAL (Status: vorläufige Ergebnisse):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine laufende Studie in denen die Patienten entweder zu EFV oder RAL randomisiert wurden. Alle Patienten erhielten als „Basis“ eine Kombination aus 3TC+TDF. Es wurden 198 Patienten eingeschlossen.</li> <li>• Nach 24 Wochen erreichten 85-95% der Patienten in der RAL gruppe (jede Dosierung) ein HIV-RNA Level &lt;50 k/mL. Eine ähnliches Ergebnis wurde bei 92% der Patienten in der EFV Gruppe (p=NS) erzielt.</li> <li>• Ein größerer Anteil an Patienten in der RAL Gruppe erzielte ein HIV-RNA Level &lt;50 k/mL nach 4 und. 8 Wochen (p&lt;0.001).</li> <li>• Der durchschnittliche CD4+ Zellen Anstieg nach 24 Wochen lag in der RAL Gruppe höher im Vergleich zu EFV (139-175 vs. 112 Zellen/mm<sup>3</sup>; p=NS).  <i>Hinweis: Dies ist die erste Studie zu RAL bei Therapie naiven Patienten.</i></li> </ul> <p><b>Elvitegravir:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EVG wurde bei Therapie naiven Patienten nicht einschlägig untersucht. Klinische Daten sind sehr eingeschränkt (eine 10 Tage, Dosisfindungsstudie in denen auch Therapie erfahrende Patienten eingeschlossen wurden).</li> <li>• Zu diesem Zeitpunkt laufen keine Phase III Studien die EVG bei Therapie naiven Patienten untersuchen. Aufgrund des Fehlens von klinischen Daten, kann EVG momentan nicht als Therapie für Therapie naive Patienten empfohlen werden (Fazit Autoren).</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (Therapie vorbehandelte Patienten):</u>  RAL (nur vorläufige Ergebnisse)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Studien zu RAL bei vorbehandelten Patienten.</li> <li>• In den Studien bei vorbehandelten Patienten wurde RAL zusätzlich zu OBT (optimized background therapy) nach Wahl des Arztes gegeben und im Vergleich zu Placebo + OBT untersucht. (<i>The investigators selected each patient’s OBT on the basis of the patient’s treatment history and resistance testing.</i>)</li> <li>• Es zeigt sich eine Tendenz, dass die Viruslast unter RAL + OBT vs Placebo + OBT starker gesenkt wird.</li> </ul> <p><b>Elvitegravir:</b>  Wurde zum Zeitpunkt der Studie bisher nur in Phase II Studien untersucht.</p> <p><u>Kommentare der FBMed:</u>  Diese Übersichtsarbeit ist ein Zwischenbericht über z.T. (zum Zeitpunkt der Veröffentlichung) noch laufenden Studien.</p>

<p><b>Talbot (2008)<sup>(19)</sup></b></p>	<p>„HIV infection“</p> <p>Systematischer Review unter anderem nach RCTs und Beobachtungsstudien zu der Effektivität von unterschiedlichen antiretroviralen Therapien (Einteilung nach GRADE)</p> <p><u>Endpunkte:</u> Krankheitsprogressionsmarker; Progression zu AIDS oder Mortalität, Lebensqualität</p> <p><u>Ergebnisse</u> (zur antiretroviralen Therapie):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geboosterte PI 3er Kombinationstherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Krankheitsprogressionsmarker: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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)</li> <li>▪ 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).</li> </ul> </li> <li>○ Progression zu AIDS oder Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• NNRTI 3er Kombinationstherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Krankheitsprogressionsmarker: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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).</li> <li>▪ 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).</li> <li>▪ 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).</li> </ul> </li> <li>○ Progression zu AIDS oder Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer reduzierten Krankheitsprogression oder Mortalität (moderate quality evidence).</li> </ul> </li> <li>○ Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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).</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• NRTI basierte 3er Kombinationstherapien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Krankheitsprogressionsparameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
--	--

	<p>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).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert):       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Krankheitsprogressionsparameter:           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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).</li> <li>▪ Vgl. gegen NNRTI Therapien (basierend auf einem systematischen Review): Standard PI 3er Kombinationstherapien sind weniger wirksam hinsichtlich der virologischen Suppression (very low quality evidence).</li> <li>▪ 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).</li> </ul> </li> <li>○ Progression zu AIDS und Mortalität:           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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).</li> <li>▪ Vgl. gegen NNRTI Therapien (basierend auf einem systematischen Review): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer Reduktion der Mortalität oder Krankheitsprogression (moderate quality evidence).</li> </ul> </li> <li>○ Lebensqualität:           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Pichenot (2011)</b> (14)</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> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fragestellung: Bewertung der Gesamtwirksamkeit der neuen antiretroviralen Arzneimittel und assoziierten Faktoren.</li> <li>2. Methodik       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Systematischer Review, Suchzeitraum: 2003-2010</li> <li>b) Eingeschlossene Studien: RCTs</li> <li>c) Verglichen wurden vorbehandelte Patienten mit OBT (=optimized background therapy) plus neue antiretroviral Arzneimittel vs. OBT plus Placebo Neue antiretroviral Arzneimittel: Maraviroc, Vicriviroc (CCR5 Inhibitoren), Enfuvirtid (Fusionsinhibitor), Raltegravir (INI), Etravirin (NNRTI) Tipranavir und Darunavir (PI) <b>Endpunkte</b> sind der virologische und immunologische Erfolg in Woche 48</li> <li>d) 10 eingeschlossene Studien mit 640 Patienten</li> </ol> </li> <li>3. Ergebnisdarstellung       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 9 der 10 eingeschlossenen Studien wurden ausgewertet</li> <li>b) <u>Virologischer Erfolg in Woche 48:</u> (nur 9 Studien wurde dazu ausgewertet) <i>41.7% of patients in the treatment groups (range 18–64%)</i></li> </ol> </li> </ol>

*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*

Immunologischer Erfolg in Woche 48 (10 Studien):

*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*

Fazit der Autoren: "As expected, our analysis showed that cART containing a new antiretroviral drug was superior to just OBT in HIV-1-infected treatment-experienced patients, mainly because of the addition of a new fully active drug... Our systematic review demonstrates that including new antiretroviral drugs in cART regimens improves outcomes among treatment-experienced patients. This review also demonstrates that the most important predictive factor for achieving undetectable HIV RNA or higher CD4 cell count increases is the number of fully active drugs included in the regimen."

Ggf. Anmerkungen der Autoren/Schlussfolgerungen und im Einzelfall Hinweise durch FBMed

- Keine Definition der OBT

**Deutsch-Österreichische Leitlinie (Stand Feb 2012)<sup>(7)</sup>**

Siehe auch:  
AWMF  
(AWMF-Register-Nr: 055-001):  
Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion

„Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion“ (S2k)

**Therapieziele:** Unterdrückung von infektionsbedingten Symptomen; Verminderung der Krankheitsprogression, Rekonstitution der zellulären Immunität; Reduktion der chronischen Immunaktivierung (Entzündungsprozesse).

Nicht-Vorbehandelte Patienten

**Initialtherapie der HIV-Infektion:**

- 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 sollten Emtricitabin oder Lamivudin Bestandteil jeder Primärkombination sein. 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 nur in dieser Kombination empfohlen.
- Kombinationen aus 2 NRTI mit einem NNRTI (*Vorteile: sehr gute Wirksamkeit, die einfache Applikation und ein niedrigeres Risiko 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 Begleitrisiken. 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: All)
  - **Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC)** (Empfehlungsgrad: All): 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: All):** 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 Nukleosidanaloga wird **nicht empfohlen** und ist nur in begründeten Einzelfällen vertretbar.
  - **Zidovudin + Abacavir + Tenofovir + Lamivudin oder Emtricitabin**  
Diese Vierfachkombination von Nukleosidanaloga 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 (153-155). 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)<sup>2</sup>**

- **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: AII)

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

**Beginnendes Therapieversagen**

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

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

Optionen:

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

**Therapiewechsel bei virologischem, immunologischem oder klinischem Therapieversagen:**

Ziel: Viruslast dauerhaft unter 50 Kopien/mL senken.

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

vorzubeugen.

- ➔ 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)

Initialtherapie		1. Folgetherapie		Weitere Folgetherapien
NNRTI+ 2 NRTI	Diagnose des Therapieversagens (Viruslast, CD4, Resistenztest) und Klärung der Ursachen des Therapieversagens	Bei NNRTI-Resistenz: PI/r+ 1-2 NRTI +/- Etravirin*	Diagnose des Therapieversagens (Viruslast, CD4, Resistenztest) und Klärung der Ursachen des Therapieversagens	PI der 2. Generation, NRTI, Raltegravir, Maraviroc, Enfuvirtid, NNRTI der 2. Generation (Etravirine) ->mind. 2 gemäß Resistenztestung voll wirksame Substanzen; Hypersuszeptibilitäten berücksichtigen
PI/r+ 2 NRTI	Therapieversagens (Adhärenz, Resistenz, Wechselwirkungen, evtl. TDM)	Bei PI-Resistenz: NNRTI+ 2 NRTI oder Altern. PI/r + 2 NRTI Bei NRTI-Resistenz: PI/r + altern. NRTI + Raltegravir und/oder Maraviroc*	Therapieversagens (Adhärenz, Wechselwirkungen, evtl. TDM, Resistenz)	
INI + 2 NRTI		Bei INI-Resistenz PI/r +/- NNRTI +/- NRTI*		

European AIDS Clinical Society (EACS; Clumeck et al. (2011)<sup>(4)</sup>

Guidelines der European Aids Clinical Society (EACS), Stand April 2011

Nicht vorbehandelte Patienten			
Select 1 drug in Column a and 1 NRTI combination in Column B*	A	B	Remarks
Recommended	<b>NNRTI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EFV<sup>1</sup></li> <li>• NVP<sup>2</sup></li> </ul> <b>or ritonavir boosterd PI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATV/r<sup>3</sup></li> <li>• DRV/r<sup>3</sup></li> <li>• LPV/r<sup>4</sup></li> <li>• SQV/r</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TDF/FTC</li> <li>• ABC/3TC<sup>6-7</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ TDF/FTC co-formulated</li> <li>❖ ABC/3TC co-formulated</li> <li>❖ EFV/TDF/FTC co-formulated</li> <li>❖ ATV/r: 300/100 mg qd</li> <li>❖ DRV/r: 800/100 mg qd</li> <li>❖ LPV/r: 400/100 mg bid</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RAL<sup>5</sup></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ or 800/200 mg qd</li> <li>❖ SQV/r: start with 500/100 mg then increase to 1,000/100 mg bid after one week</li> <li>❖ RAL: 400 mg bid</li> </ul>
Alternative	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SQV/r</li> <li>• FPV/r</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZDV/3TC<sup>5</sup></li> <li>• ddI/3TC or FTC<sup>8</sup></li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. SQV/r: start with 500/100 mg then change to 2,000/100 mg qd after one week</li> <li>2. FPV/r: 700/100 mg bid or 1400/200 mg qd</li> <li>3. ZDV/3TC co-formulated</li> </ol>
<p>* Generic HIV drugs are becoming more available and can be used as long as they replace the same drug but do not break recommended fixed dose combinations</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 EFV: not recommended in pregnant women or women with no reliable and/or consistent contraception; not active on HIV-2 and HIV-1 group O.</li> <li>2 NVP: Use with extreme caution in women with CD4 &gt; 250 and men with CD4 &gt; 400/μL and only if benefits outweigh the risk; not active on HIV-2 and HIV-1 group O.</li> <li>3 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.</li> <li>4 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.</li> <li>5 Raltegravir is indicated in combination with TDF/FTC for the treatment HIV-1 infection in adult patients.</li> <li>6 ABC + NVP contra-indicated if HLA B*5701 positive. Even if HLA B*5701 negative, counseling on HSR risk still mandatory.</li> <li>7 Abacavir should be used with caution in patients with a high cardiovascular risk and/or patients with a viral load higher than 100,000 copies/ml.</li> <li>8 Only if unavailable or intolerant to other recommended NRTIs.</li> </ol>			

**vorbehandelte Patienten**

Switch strategies for virologically suppressed patients (confirmed plasma viral load < 50 c/ml)

**Indication:**

1. Switch in the event of immediate toxicity or for avoiding potential toxicity/teratogenicity
  - Documented toxicity and/or side effects
  - Management of potential drug interactions
  - Planned pregnancy
2. Switch for prevention of long-term toxicity
  - 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.
3. Switch for simplification
  - Wish to simplify regimen
  - Actual regimen no longer recommended

**Principles:**

1. A boosted PI should 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, simpler and active agent(s).
3. Bid to qd NRTI switch for simplification, prevention of long-term toxicity
4. Intra-class switch preferable 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®).

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) NRTI-sparing regimen except if documented intolerance to all NRTIs

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.

Definition	Confirmed plasma HIV RNA > 50 copies/ml 6 months after starting therapy (initiation or modification) in patients that remain on ART
General measures	<p>Review expected potency of the regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluate adherence, compliance, tolerability, drug-drug interactions, drug-food interactions, psychosocial issues</li> <li>• Perform resistance testing on failing therapy (usually routinely available for VL levels &gt; 350-500 c/ml and in specialised laboratories for lower levels of viraemia) and obtain historical resistance testing for archived mutations</li> <li>• Tropism testing</li> <li>• Consider TDM</li> <li>• Review antiretroviral history</li> <li>• Identify treatment options, active and potentially active drugs/combinations</li> </ul>
Management of virological failure (VF)	<p>If plasma HIV RNA &gt; 50 and &lt; 500-1,000 copies/ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Check for adherence</li> <li>• Check plasma HIV RNA 1 to 2 months later</li> <li>• Improve boosted PI's PK (if applicable)</li> </ul> <p>If plasma HIV RNA confirmed &gt; 500/1,000 copies/ml, change regimen as soon as possible. What to change will depend on the resistance testing results:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No resistance mutations found: re-check for adherence, perform TDM</li> <li>• Resistance mutations found: switch to a suppressive regimen based on drug history; multidisciplinary expert discussion advised</li> </ul> <p>Goal of new regimen: plasma HIV RNA &lt; 400 c/ml after 3 months, plasma HIV RNA &lt; 50 c/ml after 6 months</p>
In case of demonstrated resistance mutations	<p>General recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Use 2 or preferably 3 active drugs in the new regimen (including active drugs from previously used classes)</li> <li>• 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</li> <li>• Defer change if &lt; 2 active drugs available, based on resistance data, except in patients with low CD4 count (&lt; 100/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 (&gt; 1 log reduction) by recycling</li> <li>• If limited options, consider experimental and new drugs, favouring clinical trials (but avoid functional monotherapy)</li> </ul>



Table: Preferred first-line ART in treatment-naive adults and adolescents

Target population	Preferred options	Comments
Adults and adolescents	AZT or TDF + 3TC or FTC + EFV or NVP	Select the preferred regimens applicable to the majority of PLHIV Use fixed-dose combinations

Vorbehandelte Patienten

**When to switch ART - Recommendations**

1. Where available, use viral load (VL) to confirm treatment failure.  
(Strong recommendation, low quality of evidence)
2. Where routinely available, use VL every 6 months to detect viral replication.  
(Conditional recommendation, low quality of evidence)
3. A persistent VL of >5000 copies/ml confirms treatment failure.  
(Conditional recommendation, low quality of evidence)
4. When VL is not available, use immunological criteria to confirm clinical failure.  
(Strong recommendation, moderate quality of evidence)

**Second-line Regimens – Recommendations**

1. A boosted protease inhibitor (bPI) plus two nucleoside analogues (NRTIs) are recommended for second-line ART.  
(Strong recommendation, moderate quality of evidence)
2. ATV/r and LPV/r are the preferred bPIs for second-line ART.  
(Strong recommendation, moderate quality of evidence)
3. Simplification of second NRTI options is recommended.
  - If d4T or AZT has been used in first-line therapy, use TDF + (3TC or FTC) as the NRTI backbone in second-line therapy.
  - If TDF has been used in first-line therapy, use AZT + 3TC as the NRTI backbone in second-line therapy.  
(Strong recommendation, moderate quality of evidence)

Preferred second-line ART options

Target population	Preferred options	Comments	
Adults and adolescents (including pregnant women)	If d4T or AZT used in first-line therapy	TDF + 3TC or FTC + ATV/r or LPVr	NRTI sequencing based on availability of FDCs and potential for retained antiviral activity, considering early and late switch scenarios  ATV/r and LPVr are comparable and available as heat-stable FDCs or co-package formulations
	If TDF used in first-line therapy	AZT + 3TC + ATV/r or LPVr	

**Third-line Regimens Recommendations**

1. National programmes should develop policies for third-line therapy that consider funding, sustainability and the provision of equitable access to ART.  
(Conditional recommendation, low quality of evidence)
2. Third-line regimens should include new drugs likely to have anti-HIV activity, such as integrase inhibitors and second-generation NNRTIs and PIs.  
(Conditional recommendation, low quality of evidence)
3. Patients on a failing second-line regimen with no new ARV options should continue with a tolerated regimen.  
(Conditional recommendation, very low quality of evidence)

**Gazzard (2008) (British HIV Association Guidelines)<sup>(9)</sup>**

**In General:** HAART regimens always need to be individualized for the patient in order to achieve the maximum potency, durability, adherence and tolerability and to avoid longterm toxicities and any likely drug interactions.

**Recommendations:**

- Efavirenz should be considered first line in all patients (level Ib).
- Boosted PIs should ordinarily be reserved for specific groups of patients, such as those with primary NRTI and/or NNRTI resistance, women who wish to become pregnant, and some patients with psychiatric problems (level IV).
- Nevirapine should ordinarily be reserved for women wishing to become pregnant and those patients with mental health problems but should only be used within set CD4 cell count criteria (level Ib).
- Truvada or Kivexa should be the first choice for nucleoside backbone to be used with efavirenz (level Ib). However, Kivexa should be reserved for patients who are HLA-B\*5701 negative and used with caution in those with viral loads over 100 000 copies/mL or where there is significant risk for CVD (level IV).
- Combivir remains the coformulation of choice in patients using ART to prevent mother-to-child transmission (level Ib).

Regimen	A	B	C
<b>Preferred</b>	Efavirenz*	Tenofovir*, <sup>w</sup> Abacavir§	Lamivudinez, <sup>§</sup> Emtricitabine*, <sup>w</sup>
<b>Alternative</b>	Lopinavir/r Fosamprenavir/r Atazanavir/r Saquinavir/r	Didanosine Zidovudine <sup>z</sup>	
<i>Specific groups</i>	Nevirapine <sup>k</sup> Atazanavir**		

Choose one drug from columns A, B and C.

Licensing is based on European Medicines Agency (EMA).

\* Coformulated as Atripla (licensed for virologically suppressed patients only).

w Coformulated as Truvada.

Z Coformulated as Combivir.

§ Coformulated as Kivexa.

K Only when CD4 >250 cells/mL in female patients and >400 cells/mL in male patients.

\*\*Where there are established cardiovascular disease risk factors and a PI is required.

British HIV Association (BHIVA)

Williams (2012)<sup>(21)</sup>

“Guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012”

The overall purpose of these guidelines is to provide guidance on best clinical practice in the treatment and management of adults with HIV infection with antiretroviral therapy (ART).

We recommend **therapy-naïve patients** start ART containing two NRTIs plus one of the following: PI/r, NNRTI or INI (1A).

- 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.

Summary recommendations for choice of ART:

	Preferred	Alternative
NRTI backbone	TDF and FTC	ABC and 3TC*‡
Third agent	ATV/r DRV/r EFV RAL	LPV/r FPV/r NVP† RPV‡

\*ABC is contraindicated if patient is HLA-B\*57:01 positive.

†NVP is contraindicated if baseline CD4 cell count is  $\leq$ 250/400 cells/mL in 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.

BHIVA has adopted the modified **GRADE** system for its guideline development.

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 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-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).

**Thompson et al. (2012)<sup>(20)</sup>**

“Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2012 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel”

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).

Recommended and Alternative Initial Antiretroviral Regimens, Including Strength of Recommendations and Quality of Evidence<sup>a</sup>

	<b>Recommended Regimens</b>	<b>Alternative Regimens</b>	<b>Comments</b>
NNRTI plus NRTIs	Efavirenz/tenofovir/emtricitabine (Ala) Efavirenz plus abacavir/lamivudine,c,d (Ala) in HLA-B*5701–negative patients with baseline plasma HIV-1 RNA <100 000 copies/mL	Nevirapine plus tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine (Bla) Ralpivirine/tenofovir/emtricitabine (or ralpivirine plus abacavir/lamivudine) (Bla)	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.
PI/r plus NRTIs <sup>c</sup>	Darunavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Ala) Atazanavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Ala) Atazanavir/r plus abacavir/lamivudine (Ala) in patients with plasma HIV-1 RNA <100 000 copies/mL	Darunavir/r plus abacavir/lamivudine (BIII) Lopinavir/rd plus tenofovir/emtricitabine (Bla) (or abacavir/lamivudine) (Bla)	Other alternative PIs include fosamprenavir/r and saquinavir/r but indications to use these options for initial treatment are rare.
InSTI plus NRTIs <sup>c</sup>	Raltegravir plus tenofovir/emtricitabine (Ala)	Raltegravir plus abacavir/lamivudine (BIla) Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabinee(BIb)	Raltegravir is given twice daily; experience with elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabinee is limited to 48-week data.

Abbreviations: InSTI, integrase strand transfer inhibitor; NRTI, nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor;/r, ritonavir-boosted.

<sup>a</sup> 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. 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.

<sup>b</sup>Zidovudine/lamivudine is an alternative NRTI component of NNRTI-, PI/r-, and raltegravir-based regimens, but the toxicity profile of zidovudine reduces its utility.

<sup>c</sup>HLA-B\*5701 screening is recommended before abacavir administration to reduce the risk of hypersensitivity reaction.

<sup>d</sup>Avoiding the use of abacavir or lopinavir/ritonavir might be considered for patients with or at high risk of cardiovascular disease

<sup>e</sup>New Drug Application for this combined formulation has been filed with regulatory authorities. Approval decisions pending.

### Treatment-experienced patients

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.

Initial Regimen	
Initial NNRTI-Based Regimens	<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 InSTIs and CCR5 inhibitors are options.</p>
Initial PI/r-Based Regimens	<p>The difference between initial virologic failure of an NNRTI-based vs a PI/r-based regimen is that the presence of NNRTI 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.</p> <p>There are no trials directly comparing darunavir/r and atazanavir/r in treatment-experienced patients</p>
Initial Raltegravir-Based Regimens.	<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>

### Switching for Toxicity or Improved Tolerability and Adherence

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.

Strength of recommendation	
A	Strong support for the recommendation
B	Moderate support for the recommendation
C	limited support for the recommendation
Quality of evidence	
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

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2012) <sup>(8)</sup>

"Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services"

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 - USA).

A combination ART regimen generally consists of two NRTIs + one active drug from one of the following classes:

NNRTI, PI (generally boosted with RTV), INSTI, or a CCR5 antagonist.

The Panel recommends the following as preferred regimens for antiretroviral (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/3TCa (BI)
- RPV/TDF/FTCa (BI)
- RPV + ABC/3TCa (BIII)

PI-Based Regimens (in alphabetical order)

- ATV/r + ABC/3TCa (BI)
- DRV/r + ABC/3TCa (BIII)
- FPV/r (once or twice daily) + ABC/3TCa or TDF/FTCa (BI)
- LPV/r (once or twice daily) + ABC/3TCa or TDF/FTCa (BI)

INSTI-Based Regimen

- RAL + ABC/3TCa (BIII)

### 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/mm<sup>3</sup>) 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.
- 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.

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional

Rating of Evidence: I = data from randomized controlled trials; II = data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = expert opinion

Antinori 2012  
(1)

"Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons"

The choice of initial therapy in patients with HIV must ... a backbone of nucleos(t)ides (NRTI) and a base of a third drug from another class.

Backbone nucleos(t)ide. First choice and alternatives.

Choices	Pharmacological association [strength/evidence]	Comment
First	TDF/FTC* [AI]	Superior to ZDV/3TC;
choice	TDF/3TC* [BI]	Only non-inferior to d4T/3TC, greater risk of resistances at failure compared to TDF/FTC (but not by direct comparison);

	ABC/3TC**[AI]***	Non-inferior to ZDV/3TC; non-inferior to TDF/FTC in presence of viremia equal or lower than 100,000 copies/mL; inferior to TDF/FTC in presence of viremia greater than 100,000 copies/mL when combined with ATV/r or EFV, but not with LPV/r; lack of data on association with DRV/r and RAL; higher CV risk; co-formulated; QD.
Alternative	AZT/3TC [BI]	Less effective; greater toxicity; lower genetic barrier; lack of data on association with DRV/r, ATV/r and RAL;
Acceptable	ddl/3TC or FTC**** [CI]	ddl/3TC/EFV non-inferior to ZDV/3TC/EFV; greater toxicity than ddl, absorption significantly determined by food; non co-formulated

### Third Drug

Choices	Drug [Strength/evidence]	Comment
	EFV* (600 mg) [AI]	Standard of care in the majority of randomized clinical studies in which it has consistently shown equivalence or superiority; neuro-psychiatric disturbances in the first 12 weeks administration; QD.
	ATV/r (300/100 mg QD) [AI]	Elevated tolerability. Non-inferior to EFV; non-inferior to LPV/r with lower gastrointestinal toxicity and dyslipidaemia. Lack of data on the association with ZDV/3TC; hyperbilirubinaemia; QD.
	NVP** (400 mg) [BI]	Criterion of non inferiority to EFV not reached; non-inferior to ATV/r (48 weeks) but greater toxicity; best lipid profile with respect to ATV/r; equivalent to LPV/r (>48 weeks) but greater toxicity. Lack of data on the association with ABC/3TC. BID; a new formulation of QD extended-release (XR) 400 mg tablet, which was demonstrated to be non-inferior to 200 mg BID standard formulation when used in combination with TDF/FTC, has recently approved by EMA.
	DRV/r (800/100 mg QD) [BI]	Limited use in naïve patients. Non-inferiority demonstrated only with respect to LPV/r (virological superiority at 192 weeks); lack of comparative studies with EFV or ATV/r. Lower gastrointestinal toxicity and dyslipidaemia than LPV/r. Lack of data on the association with ABC/3TC and
	LPV/r*** (800/200 mg QD or 400/100 BID) [BI]	Inferior to EFV at 96 weeks. Standard of care in the majority of comparative studies with other PIs; sole co-formulated PI; greater toxicity; 200 mg of RTV; greater dyslipidaemia and gastrointestinal disturbances than DRV/r and ATV/r; higher number of pills; BID (QD non-inferior to BID but only 48 weeks; QD inferior to DRV/r QD).
	RAL (400 mg BID) [BI]	Limited use in naïve patients; non-inferior to EFV with fewer adverse events and dyslipidaemia at 152 weeks; Lack of data on the association with ABC/3TC and ZDV/3TC; BID.

### Management of therapeutic failure

- In a patient with virological failure, a new antiretroviral regimen must include at least 2, preferably 3 fully active drugs [All]. In the case of first failure, it is advisable to choose drugs from classes that have not been used before.
- With standard tests, the most recent genotype may not detect certain archived mutations. All of the patient's previous genotypic and phenotypic assays must be taken into consideration (when deciding on the appropriate choice of a new regimen); even agents to which the patients has never been exposed may not be fully active.
- Consider all potential negative pharmacological interactions with the new regimen; a drug never taken before is not always a fully active drug when included in a new therapeutic regimen.
- In patients who do not have three fully active drugs available, consider that some antiretroviral drugs (e.g. NRTIs) can contribute to the efficacy of the new regimen with partial antiviral activity, albeit in the presence of resistance, while for other drugs (e.g.: enfuvirtide, NNRTIs, raltegravir) no partial antiviral activity has been demonstrated.
- Certain factors are associated with a more favourable virological response, irrespective of the type of regimen used (e.g.: low-level viremia and elevated CD4+ at the time of regimen modification, use of a drug from a new class, increasing number of active drugs and, therefore, GSS and PSS).

*Recommended sequential regimens as determined by failed first line therapy.*

<b>First regimen</b>	<b>Second regimen</b>
2 NRTI + NNRTI	2 NRTI* + PI/r
2 NRTI + PI/r	2 NRTI* + PI/r*
2 NRTI + PI	2 NRTI* + PI/r*
3 NRTI	*1 NRTI + 1 PI/r + 1 NNRTI *2 NRTI + 1PI/r 1PI/r + 1 NNRTI 1PI/r + 1 INI 1 PI/r + 1 CCR5 inhibitor
* = Chosen on the basis of resistance assay.	

Josephson (2009)<sup>(12)</sup>

"Treatment of HIV infection: Swedish recommendations 2009"

It is recommended that a **first-line treatment** in previously untreated patients comprise 2 NRTIs together with an NNRTI, or 2 NRTIs together with a PI/r (recommendation level A; evidence level 1b).

The following regimens are recommended:

- . Abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in fixed dose combinations, together with efavirenz.
- . If efavirenz is considered unsuitable it should be replaced by a PI/r.

#### **The management of treatment failure**

The management of treatment failure requires individualized decisions and specific competence. The choice of therapy after treatment failure is made on an individual basis, and is determined by treatment history, drug resistance patterns and the perceived causes of treatment failure, including putative adverse effects. The same treatment goals as in first-line therapy apply in patients with first time failure, as well as after multiple failures.

The presence of at least 2 active drugs in the new treatment regimen considerably improves treatment outcome; for this reason treatment with at least 2 active drugs should always be aimed at

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

### Cochrane Library am 21.12.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [HIV-1] explode all trees	1984
2	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT]	3432
3	#1 or #2	4046
4	"HIV 1":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2701
5	"human immunodeficiency virus type 1":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	468
6	"human immunodeficiency virus 1":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	151
7	#4 or #5 or #6	2762
8	#3 or #7 from 2007 to 2012	1643

Cochrane Reviews [47] | Other Reviews [51] | Clinical Trials [1429] | Methods Studies [3] | Technology Assessments [11] | Economic Evaluations [102] | Cochrane Groups [0]  
 → nach Dublettenkontrolle importiert: 39 von 47 Cochrane Reviews, 37 von 51 Other Reviews, 9 von 11 Technology Assessments

### MEDLINE (PubMed) am 21.12.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
1	"HIV-1"[Mesh]	59698
2	"HIV Infections/drug therapy"[Mesh]	48936
3	"HIV Infections"[Mesh]	211165
4	"Drug Therapy"[Mesh]	97251
5	((#1) OR #3) AND #4	28756
6	(#2) OR #5	55870
7	human immunodeficiency virus type 1[Title/Abstract]	17037
8	HIV-I[Title/Abstract]	476
9	(Immunodeficiency Virus Type 1[Title/Abstract]) AND Human[Title/Abstract]	17047
10	Human immunodeficiency virus 1[Title/Abstract]	2548
11	((#7) OR #8) OR #9) OR #10	19906
12	6 OR 11	73490
23	anti-retroviral*[Title/Abstract] and therap*[Title/Abstract]	160
25	Anti-Retroviral Agents/therapeutic use	32082
26	((drug [Title/Abstract] AND ((therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract]))) OR treatment*[Title/Abstract]	2851891
27	((#23) OR #25) OR #26	2868648
28	(#12) AND #27	41082
29	(#28) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))	962
30	(((((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]))	102119
31	(#28) AND #30	381
32	(#29) OR #31	1024
33	(#32) AND "2007/01/01"[PDAT] : "2012/12/31"[PDAT]	521
	download: 20121221_SR_PM_521.txt	

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 380 von 521 Treffer

## Leitlinien in PubMed am 21.12.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
1	"HIV-1"[Mesh]	59698
2	"HIV Infections/drug therapy"[Mesh]	48936
3	"HIV Infections"[Mesh]	211165
4	"Drug Therapy"[Mesh]	97251
5	((#1) OR #3) AND #4	28756
6	(#2) OR #5	55870
7	human immunodeficiency virus type 1[Title/Abstract]	17037
8	HIV-I[Title/Abstract]	476
9	(Immunodeficiency Virus Type 1[Title/Abstract]) AND Human[Title/Abstract]	17047
10	Human immunodeficiency virus 1[Title/Abstract]	2548
11	((#7) OR #8) OR #9) OR #10	19906
12	6 OR 11	73490
23	anti-retroviral*[Title/Abstract] and therap*[Title/Abstract]	160
25	Anti-Retroviral Agents/therapeutic use	32082
26	((drug [Title/Abstract]) AND ((therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract]))) OR treatment*[Title/Abstract]	2851891
27	((#23) OR #25) OR #26	2868648
28	(#12) AND #27	41082
29	#28 AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	194
30	(#28) AND guideline*[Title]	374
31	(#29) OR #30	474
32	#31 AND "2007/01/01"[PDAT] : "2012/12/31"[PDAT]	159
	download 20121221_PM_LL_159.txt	

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 146 von 159 Treffer

1. **Antinori A, Marcotullio S, Ammassari A, Andreoni M, Angarano G, Armignacco O, Carosi G, Cinque P, d'Arminio MA, Di PG, Ensoli B, Florida M, Galli M, Mastroianni C, Matteelli A, Mazzotta F, Moroni M, Pal G, Puoti M, Puro V, Rizzardini G, Sagnelli E, Vella S, Vullo V, Lazzarin A.** Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. Update 2011. *New Microbiologica*.
2. **Bierman WF, van Agtmael MA, Nijhuis M, Danner SA, Boucher CA.** HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS*.
3. **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*.
4. **Clumeck N, Pozniak A, Raffi F.** European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. Stand: April 2011. [http://www.iss.it/binary/farm/cont/EACS\\_Guidelines\\_2011.pdf](http://www.iss.it/binary/farm/cont/EACS_Guidelines_2011.pdf), Zugriff am 06.10.2011.
5. **Correll T, Klibanov OM.** Integrase inhibitors: a new treatment option for patients with human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy*.
6. **Darbyshire J, Foulkes M, Peto R, Duncan W, Babiker A, Collins R, Hughes M, Peto Tim EA, Walker SA.** Zidovudine (AZT) versus AZT plus didanosine (ddl) versus AZT plus zalcitabine (ddC) in HIV infected adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
7. **Deutsche AIDS Gesellschaft (DAIG), Oesterreichische AIDS Gesellschaft (ÖAIG).** Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. Stand: 2012.
8. **Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OAR, ).** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, Stand: 03/2012. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).
9. **Gazzard BG, Anderson J, Babiker A, Boffito M, Brook G, Brough G, Churchill D, Cromarty B, Das S, Fisher M, Freedman A, Geretti AM, Johnson M, Khoo S, Leen C, Nair D, Peters B, Phillips A, Pillay D, Pozniak A, Walsh J, Wilkins E, Williams I, Williams M, Youle M.** British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med*.
10. **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*.
11. **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*.
12. **Josephson F, Albert J, Flamholz L, Gisslen M, Karlstrom O, Moberg L, Naver L, Svedhem V, Svennerholm B, Sonnerborg A.** Treatment of HIV infection: Swedish recommendations 2009. *Scand.J Infect.Dis*.
13. **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*.

14. **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.
15. **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.
16. **Siegfried N, van Deventer Pieta JU, Mahomed FA, Rutherford GW.** Stavudine, lamivudine and nevirapine combination therapy for treatment of HIV infection and AIDS in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews.
17. **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.
18. **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.
19. **Talbot M.** HIV infection. Clin Evid (Online).
20. **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.
21. **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.
22. **World Health Organization (WHO).** Antiretroviral therapy for HIV infections in adults and adolescents: recommendation for a public health approach. Stand 2010.