

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-156 Dolutegravir

Stand: August 2020

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

Dolutegravir zur Behandlung der HIV-Infektion bei Kinder ab 4 Wochen bis < 6 Jahren

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

Es liegen keine Beschlüsse im Anwendungsgebiet vor.

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	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir (DTG) J05AX12 Tivicay®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: „Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 4 Wochen “
NRTI – nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	
Zidovudin (AZT) J05AF01 Retrovir®	Retrovir zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern , die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind. Die Chemoprophylaxe mit Retrovir ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV-Infektion bei Neugeborenen. [Stand FI Retrovir Lösung: 01/2019]
Lamivudin (3TC) J05AF05 generisch	Epivir ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt. [Stand FI Epivir Lösung: 02/2019] <ul style="list-style-type: none"> - Kinder im Alter von 3 Monaten bis zu einem Jahr: Die empfohlene Dosis beträgt 0,5 ml/kg (5 mg/kg) zweimal täglich. Wenn ein zweimal tägliches Dosierschema nicht praktikabel ist, kann ein einmal tägliches Dosierschema (10 mg/kg/Tag) in Betracht gezogen werden. Es sollte beachtet werden, dass die Daten für das einmal tägliche Dosierschema bei dieser Patientengruppe sehr begrenzt sind (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2). - Kinder im Alter von unter 3 Monaten: Die vorliegenden begrenzten Daten reichen nicht aus, um eine spezifische Dosierung zu empfehlen (siehe Abschnitt 5.2)
Abacavir (ABC) J05AF06 generisch	Ziagen ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Der Wirksamkeitsnachweis von Ziagen basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie mit zweimal täglicher Verabreichung durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 5.1). 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 (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden. [Stand FI Ziagen: 12/2018] <ul style="list-style-type: none"> - Kinder im Alter von unter 3 Monaten: Die Erfahrung bei Kindern unter drei Monaten ist begrenzt (siehe Abschnitt 5.2.)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Tenofovir-disoproxil (TDF) J05AF07 Viread®</p>	<p>Viread 33 mg/g Granulat wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Kinder und Jugendlicher im Alter von 2 bis < 6 Jahren und über 6 Jahren, für die eine feste Darreichungsform nicht geeignet ist, angewendet. Viread 33 mg/g Granulat erhalten Patienten, 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 Behandlungs-historie der einzelnen Patienten basieren. [Stand FI Viread Granulat: 01/2020]</p>
<p>Emtricitabin (FTC) J05AF09 Emtriva®</p>	<p>Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern im Alter von 4 Monaten und darüber, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) infiziert sind, angewendet. Diese Indikation beruht auf Studien an nicht vorbehandelten Patienten und an vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtriva bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapie-versagen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). 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. [Stand FI: 04/2019]</p>

NNRTI – nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

<p>Nevirapin (NVP) J05AG01 generisch</p>	<p>Nevirapin-Hormosan ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert (siehe Abschnitt 4.4). Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf Nevirapin in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern. Die Entscheidung, welche Therapie nach einer Behandlung mit Nevirapin-Hormosan gewählt wird, sollte auf klinischer Erfahrung und Resistenztestung basieren (siehe Abschnitt 5.1). [Stand FI: 11/2019]</p>
<p>Efavirenz (EFV) J05AG03 generisch</p>	<p>SUSTIVA ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) -infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Monaten angezeigt, die mindestens 3,5 kg wiegen. SUSTIVA wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von < 50 Zellen/mm³ 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 PI-basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der SUSTIVA enthaltenden Schemata vor. Eine Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen siehe Abschnitt 5.1 [Stand FI Sustiva: 02/2019]</p>

PI – Proteaseinhibitoren

<p>Ritonavir (RTV) J05AE03 generisch</p>	<p>Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt. [Stand FI Norvir: 09/2019]</p>
<p>Atazanavir (ATV)</p>	<p>Reyataz Pulver zum Einnehmen in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Kindern ab 3 Monate und mit mindestens 5 kg indiziert (siehe Abschnitt 4.2). Basierend auf den</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>J05AE08 generisch</p>	<p>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. Die Entscheidung für Reyataz sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) [Stand FI Reyataz Pulver: 02/2019]</p>
<p>Tipranavir (TPV) J05AE09 Aptivus®</p>	<p>Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird angewendet zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Kindern von 2 bis 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). 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 (siehe Abschnitt 5.1). [Stand FI 11/2019]</p>
<p>Darunavir (DRV) J05AE10 generisch</p>	<p>Prezista zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren und mindestens 15 kg Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.2). Prezista zusammen mit Cobicistat eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 4.2). Bei der Entscheidung, die Behandlung mit PREZISTA zusammen mit Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir aufzunehmen, sollten die Behandlungsgeschichte des einzelnen Patienten und die mit den verschiedenen Arzneimitteln zusammenhängenden Mutationsmuster besonders berücksichtigt werden. Die Anwendung von Prezista sollte sich nach genotypischen oder phänotypischen Resistenzbestimmungen (soweit möglich) und der Behandlungsanamnese richten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1) [Stand FI Prezista Suspension: 05/2019]</p>
<p>INI – Integraseinhibitoren</p>	
<p>Raltegravir (RAL) J05AX08 Isentress®</p>	<p>Isentress ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2) [Stand FI: 11/2018] Empfohlene Dosis für Isentress Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Kautabletten für Kinder ab 4 Wochen und jugendliche Patienten mit einem Gewicht von 3 bis 25 kg:</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Körpergewicht (kg)	Volumen (Dosis) der Suspension, die gegeben werden soll	Anzahl der Kautabletten
3 bis unter 4	2,5 ml (25 mg) zweimal täglich	
4 bis unter 6	3 ml (30 mg) zweimal täglich	
6 bis unter 8	4 ml (40 mg) zweimal täglich	
8 bis unter 11	6 ml (60 mg) zweimal täglich	
11 bis unter 14†	8 ml (80 mg) zweimal täglich	3 × 25 mg zweimal täglich
14 bis unter 20†	10 ml (100 mg) zweimal täglich	1 × 100 mg zweimal täglich
20 bis unter 25		1,5 × 100 mg‡ zweimal täglich

* Die gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung für die Kautabletten und die Suspension zum Einnehmen in 10 ml Wasser beruht auf einer Dosis von ca. 6 mg/kg zweimal täglich (siehe Abschnitt 5.2).

† Für ein Gewicht von 11 bis 20 kg sind beide Darreichungsformen verwendbar.

Anmerkung: Die Kautabletten stehen in den Stärken 25 mg und 100 mg zur Verfügung.

‡ Die 100 mg Kautabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen

<p>Zidovudin/ Lamivudin (ATZ/3TC) J05AR01 generisch</p>	<p>Combivir ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (siehe Abschnitt 4.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 21 kg und 30 kg: Die empfohlene Dosis für Combivir zum Einnehmen beträgt eine halbe Tablette am Morgen und eine ganze Tablette am Abend. - Kinder mit einem Körpergewicht von 14 kg bis 21 kg: Die empfohlene Dosis für Combivir zum Einnehmen beträgt eine halbe Tablette zweimal täglich. Das Dosisschema für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von 14 – 30 kg basiert hauptsächlich auf einer pharmakokinetischen Modellierung und wird durch Daten aus klinischen Studien, in denen die Komponenten Lamivudin und Zidovudin einzeln angewendet wurden, gestützt. Da es zu einer erhöhten Zidovudin-Exposition kommen kann, muss eine engmaschige Sicherheitsüberwachung bei diesen Patienten gewährleistet sein. Falls eine gastrointestinale Unverträglichkeit bei Patienten mit einem Körpergewicht von 21 – 30 kg auftreten sollte, kann ein alternatives Dosierungsschema von einer halben Tablette dreimal täglich gegeben werden, um damit die Verträglichkeit möglicherweise zu verbessern. Combivir Tabletten sollen nicht bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg angewendet werden, da die Dosierung nicht entsprechend dem Gewicht des Kindes angepasst werden kann. Diese Patienten sollten Lamivudin und Zidovudin als getrennte Formulierungen einnehmen entsprechend den Dosierungsempfehlungen für diese Arzneimittel. Für diese Patienten sowie für Patienten, die die Tabletten nicht schlucken können, stehen Lamivudin und Zidovudin in Form von Lösungen zum Einnehmen zur Verfügung [Stand FI Combivir: 01/2019]
-------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Abacavir/ Lamivudin (ABC/3TC) J05AR02 generisch</p>	<p>Kivexa ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). 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 (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kinder mit einem Körpergewicht unter 25 kg: Kivexa darf Kindern, die weniger als 25 kg wiegen, nicht gegeben werden, da es eine fixe Kombination ist, deren Dosis nicht reduziert werden kann. Kivexa ist eine fixe Kombinationstablette und darf nicht Patienten verschrieben werden, die eine Dosisanpassung benötigen. Für den Fall, dass ein Abbruch der Behandlung oder eine Dosisanpassung für einen der Wirkstoffe erforderlich ist, stehen Monopräparate mit Abacavir oder Lamivudin zur Verfügung. In diesen Fällen sollte sich der Arzt in den jeweiligen Fachinformationen dieser Arzneimittel informieren [Stand FI Kivexa: 10/2018]
<p>Lopinavir/ Ritonavir (LPV/RTV) J05AR10 Kaletra®</p>	<p>Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) - infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 14 Tagen und älter angezeigt. Bei bereits mit Protease-Hemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) [Stand FI: 10/2019]</p>
<p>Andere antivirale Mittel</p>	
<p>Maraviroc (MVC) J05AX09 Celsentri®</p>	<p>Celsentri ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, Jugendlicher und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). [Stand FI: 10/2019]</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen (Stand Juni 2020)

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-156 (Dolutegravir)

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel
Bearbeitet von: Abteilung Fachberatung Medizin
Datum: 27. Juli 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte.....	6
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	6
3.4 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	22
Referenzen	24

Abkürzungsverzeichnis

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
ARV	Antiretroviral
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
d4T	Stavudin
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft
ddl	Didanosin
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EFV	Efavirenz
ELV	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
INI	Integrase-Inhibitor
KG	Körpergewicht
LoE	Level of Evidence
LPV	Lopinavir
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler und nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
ÖAG	Österreichische AIDS Gesellschaft
PENTA	Paediatric European Network for the Treatment of AIDS
PI	Proteaseinhibitor
RAL	Raltegravir
RTV	Ritonavir
<i>/r</i>	Ritonavir niedrig dosiert
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TAF	Tenofovir alafenamid
TDF	Tenofovir-Disoproxil fumarat
TRIP	Turn Research into Practice Database
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
WHO	World Health Organization
ZDV	Zidovudin

1 Indikation

Behandlung der HIV-Infektion bei Kindern ab 4 Wochen bis <6 Jahren

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation HIV-Infektion durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 16.06.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1778 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 5 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte

Es wurden keine relevanten G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.4 Leitlinien

World Health Organization (WHO), 2018 [4].

Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV – Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection

siehe auch: World Health Organization (WHO), 2019 [3].

World Health Organization (WHO), 2018 [5].

World Health Organization (WHO), 2016 [2].

Zielsetzung

The objective of these guidelines is to provide updated evidence-based recommendations on the following:

- the choice of first- and second-line antiretroviral (ARV) agents for treating HIV (antiretroviral therapy (ART)), including among women of childbearing potential and people with concomitant tuberculosis infection,
- the choice of ARV agents for preventing HIV infection (post-exposure prophylaxis), and
- the use of an indeterminate range for the virological tests used in early infant diagnosis of HIV.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Systematic database searches were conducted on 12 February 2018 to identify publications [...] in the following databases: MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials through Ovid. The current systematic review is an update on a review completed in May 2015.

LoE/GoR

The GRADE method was used to rate the certainty of the evidence and determine the strength of the recommendations. The GRADE approach to developing recommendations which WHO has adopted defines the certainty of evidence as the extent to which one can be confident that the reported estimates of effect (desirable or undesirable) available from the evidence are close to the actual effects of interest.

The strength of recommendation reflects the degree of confidence [...] that the desirable effects of the recommendation outweigh the undesirable effects. Desirable effects (potential benefits) may include beneficial health outcomes (such as reduced morbidity and mortality), reducing the burden on the individual and/or health services and potential cost savings. Additional burdens considered include the resource use and cost implications of implementing the recommendations and clinical outcomes (such as drug resistance and drug toxicity).

The strength of a recommendation can be either strong or conditional.

A strong recommendation (for or against) is one for which there is confidence that the desirable effects of adherence to the recommendation clearly outweigh the undesirable effects.

A conditional recommendation (for or against) is one for which the certainty of the evidence may be low or may apply only to specific groups or settings, Guideline Development Group concludes that the desirable effects of adhering to the recommendation probably outweigh the undesirable effects or are closely balanced, but the Guideline Development Group is not confident about these trade-offs in all situations.

Sonstige methodische Hinweise

The following definitions for adults, adolescents, children and infants are used in these guidelines for the purposes of implementing recommendations for specific age groups.

- An **adult** is a person older than 19 years of age.
- An **adolescent** is a person 10-19 years of age.
- A **child** is a person 1-9 years of age.
- An **infant** is a child younger than 1 year of age.
- A **neonate** is an infant younger than four weeks of age.

Empfehlungen

First-line ART drug regimens

World Health Organization (WHO), 2018 [4].

1. A dolutegravir (DTG)-based regimen is recommended as the preferred first-line regimen for people living with HIV initiating ART. (conditional recommendation)
 - Adults and adolescents (*moderate-certainty evidence*)
 - Women and adolescent girls of childbearing potential (*very-low-certainty evidence*)
 - Infants and children with approved DTG dosing (*low-certainty evidence*)

Note of caution on using DTG during the periconception period among women and adolescent girls of childbearing potential.

Other remarks

- This recommendation applies to all infants and children for whom an approved DTG dosing is available.
- Because of limited long-term experience with DTG among both children and adults, active toxicity monitoring should be considered.

Supporting Evidence

The safety, tolerability, efficacy and favourable pharmacokinetics of DTG for children older than six years have been demonstrated in the short term (21-24). However, there is limited experience with DTG use for children younger than six years. Preliminary pharmacokinetic data from an ongoing trial involving children (25) support using a simplified dosing approach of 50-mg adult dosage for children weighing 25 kg or more. Similarly to lopinavir/ritonavir (LPV/r), DTG overcomes the high level of pretreatment NNRTI resistance, and a recent cohort study (26) shows that DTG can achieve good viral suppression for children older than six years and weighing more than 15 kg and is safe and tolerable outside of a randomized controlled trial setting. Appropriate weight-based dosing for children younger than six years and weighing less than 15 kg is being identified, with approved dosing expected in late 2019. [...] Because comparative evidence is lacking between DTG and the current standard of care in children (EFV for children older than three years and LPV/r for children younger than three years), data were extrapolated from studies involving adults. In the adult data analysis, DTG was superior to a LPV/r-based regimen in terms of viral suppression at 48 and 96 weeks, discontinuation and emergent serious adverse events and adverse events indirect comparison. For these reasons, the Guideline Development Group agreed that DTG should be recommended as the preferred first-line regimen for children for whom an approved DTG dosing exists (with the certainty of the evidence rated as low because of extrapolation from studies involving adults).

2. A raltegravir (RAL)-based regimen may be recommended as an alternative first-line regimen for infants and children for whom approved DTG dosing is not available.
(conditional recommendation, low certainty evidence)

Supporting Evidence

For children for whom DTG approved dosing is not available, RAL is the only integrase inhibitor that can be used from birth. Approval of RAL was based on data from trials involving children that demonstrated appropriate pharmacokinetics, safety, tolerability and efficacy of RAL for infants, children and adolescents between four weeks and 18 years of age and pharmacokinetics and safety data for neonates (27-30). RAL successfully reduces viral load among infants with high viral load (31) and is safe and well tolerated for neonates and infants at high risk of infection (30). Its ability to rapidly reduce viral load makes it an appropriate candidate for first-line use among infants and young children for whom DTG dosing is not yet available (28,31).

There is currently no direct evidence assessing the efficacy of RAL-based ART versus LPV/r- or EFV-based ART among children living with HIV initiating treatment. Similar to DTG, the Guideline Development Group extrapolated evidence from studies involving adults showing that RAL is superior to EFV and LPV/r in terms of viral suppression, with fewer people discontinuing because of adverse events and fewer serious adverse events. The certainty of the evidence was low, because data were extrapolated from adults.

Despite its overall higher efficacy compared with the standard of care, RAL is known to have a lower genetic barrier to developing resistance compared with other integrase inhibitors (11,33). The Guideline Development Group raised concerns regarding the potential for suboptimal viral suppression and the potential risk of selection for resistance to integrase inhibitors in the context of a partly active NRTI backbone resulting from the presence of pretreatment resistance to NRTIs, which has been documented in up to 20 % of ART-naive infants and young children (8). In addition, the WHO 2016 recommendation for using twice-

daily administration of DTG after failure of RAL-containing regimens makes using RAL less optimal in first-line ART unless no other effective options exist. For neonates, the lack of robust alternative options supports using RAL in first-line ART as the risk–benefit balance differs from that for its use for older infants and children, who can use LPV/r solid formulations. For these reasons, the Guideline Development Group concluded that RAL for neonates should be preferred, whereas RAL can only be considered an alternative first-line regimen for infants and children until data for appropriate DTG dosing become available.

Tabelle 1: Preferred and alternative first-line regimens (modifiziert)

Population	Preferred first-line regimen	Alternative first-line regimen(s)	Special situations
Children	ABC + 3TC + DTG ^a	ABC + 3TC + LPV ABC + 3TC + RAL ^b	ABC + 3TC + EFV ^c (or NVP) AZT + 3TC + EFV ^c (or NVP) AZT + 3TC + LPV/r (or RAL)
^a For age and weight groups with approved DTG dosing. ^b RAL should be used as an alternative regimen only if LPV/r solid formulations are not available. ^c EFV should not be used for children younger than three years of age.			

World Health Organization (WHO), 2019 [3].

Methodischer Hinweis

Die Leitlinienempfehlungen wurden zuletzt im Jahr 2019 aktualisiert. Die Inhalte der aktualisierten Leitlinie wurden allerdings nur als Policy Brief und nicht als Langfassung mit einem Kapitel zu Methoden der Leitlinienerstellung und einer Verknüpfung der Empfehlungen mit der jeweils zugrundeliegenden Evidenz veröffentlicht.

- Dolutegravir (DTG) in combination with a nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NRTI) backbone is recommended as the preferred first-line regimen for people with HIV initiating ART.
 - Adults and adolescents (*strong recommendation, moderate-certainty evidence*)
 - Infants and children with approved DTG dosing (*conditional recommendation, low-certainty evidence*)
- A raltegravir (RAL)-based regimen may be recommended as the alternative first-line regimen for infants and children for whom approved DTG dosing is not available (*conditional recommendation, low-certainty evidence*)

Tabelle 2: Preferred and alternative first-line ART regimens (modifiziert)

Population	Preferred first-line regimen	Alternative first-line regimen(s)	Special circumstances
Children	ABC + 3TC + DTG ^a	ABC + 3TC + LPV/r ABC + 3TC + RAL ^b TAF + 3TC (or FTC) + DTG ^c	ABC + 3TC + EFV (or NVP) AZT + 3TC + EFV ^d (or NVP) AZT + 3TC + LPV/r (or RAL)
^a For age and weight groups with approved DTG dosing. ^b RAL should be used as an alternative regimen only if LPV/r solid formulations are not available. ^c For age and weight groups with approved TAF dosing. ^d EFV should not be used for children younger than three years of age.			

Second-line ART drug regimens

World Health Organization (WHO), 2018 [4].

1. DTG in combination with an optimized nucleoside reverse-transcriptase inhibitor backbone is recommended as the preferred second-line regimen for people living with HIV for whom non-DTG-based regimens are failing. (conditional recommendation, moderate-certainty evidence)
2. DTG in combination with an optimized nucleoside reverse-transcriptase inhibitor backbone is recommended as the preferred second-line regimen for children with approved DTG dosing for whom non-DTG-based regimens are failing. (conditional recommendation, low-certainty evidence)

Supporting Evidence

Since the 2016 WHO consolidated ARV guidelines were published, the Paediatric Antiretroviral Drug Optimization group has endorsed the rapid introduction of integrase inhibitors for infants and children, with a preference for DTG over RAL. The group has also supported the use of DTG in second-line treatment and promoted the extrapolation of efficacy data from trials involving adults when direct comparative evidence is not available for children (18).

Although the use of DTG as second-line ART for children is still under evaluation (with results expected in 2020), based on extrapolation from data for adults, the Guideline Development Group agreed that DTG in combination with an optimized backbone regimen should be recommended as a preferred second-line regimen for all children for whom an approved DTG dosing is available. DTG can currently only be used for children older than six years and weighing at least 15 kg, with approved dosing down to four weeks expected by the end of 2019. Because experience with DTG among children is limited, the Guideline Development Group also recommended that routine toxicity monitoring be ensured when this recommendation is implemented.

For children for whom approved DTG dosing is not available, boosted PI- and RAL-based regimens continue to be preferred for children for whom an NNRTI- or PI-based first-line regimen is failing, respectively (2).

Tabelle 3: Summary of sequencing options for first, second and third-line ART regimens (modifiziert)

Population	Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen	Alternative second-line regimens
Children	Two NRTIs + DTG	Two NRTIs + (ATV/r ^a or LPV/r)	Darunavir/ritonavir (DRV/r) ^{d,e} ± DTG ^f + 1-2 NRTIs (if possible, consider optimization using genotyping)
	Two NRTIs + LPV/r	Two NRTIs + DTG ^b	
	Two NRTIs + NNRTI	Two NRTIs + DTG ^c	
^a ATV/r can be used as an alternative to LPV/r among children older than three months, but the limited availability of suitable formulations for children younger than six years, the lack of a fixed-dose formulation and the need for separate administration of a ritonavir booster should be considered when choosing this regimen. ^b This applies to children for whom approved DTG dosing is available. RAL should remain the preferred second-line regimen for the children for whom approved DTG dosing is not available. ^c ATV/r or LPV/r should remain the preferred second-line treatment for the children for whom approved DTG dosing is not available. This applies to children for whom approved DTG dosing is available. ^d For PI-experienced people, the recommended DRV/r dose should be 600 mg/100 mg twice daily. ^e Children younger than three years should not use DRV/r. ^f DTG-based third-line ART following the use of integrase inhibitors must be administered with DTG twice daily.			

World Health Organization (WHO), 2019 [3].

Methodischer Hinweis

Die Leitlinienempfehlungen wurden zuletzt im Jahr 2019 aktualisiert. Die Inhalte der aktualisierten Leitlinie wurden allerdings nur als Policy Brief und nicht als Langfassung mit einem Kapitel zu Methoden der Leitlinienerstellung und einer Verknüpfung der Empfehlungen mit der jeweils zugrundeliegenden Evidenz veröffentlicht.

1. DTG in combination with an optimized NRTI backbone may be recommended as a preferred second-line regimen for people living with HIV for whom non-DTG-based regimens are failing.
 - Adults and adolescents (*conditional recommendation, moderate-certainty evidence*)
 - Children with approved DTG dosing (*conditional recommendation, low-certainty evidence*)
2. Boosted protease inhibitors in combination with an optimized NRTI backbone is recommended as a preferred second-line regimen for people living with HIV for whom DTG-based regimens are failing. (*strong recommendation, moderate-certainty evidence*)

Tabelle 4: Preferred and alternative second-line ART regimens (modifiziert)

Population	Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen	Alternative second-line regimens
Children and infants	ABC + 3TC + DTG ^a	AZT+ 3TC + LPV/r (or ATV/r ^b)	AZT + 3TC + DRV/r ^c
	ABC (or AZT) + 3TC + LPV/r	AZT (or ABC) + 3TC + DTG ^a	AZT (or ABC) + 3TC + RAL
	ABC (or AZT) + 3TC + EFV	AZT (or ABC) + 3TC + DTG ^a	AZT (or ABC) + 3TC + LPV/r (or ATV/r ^b)
	AZT + 3TC + NVP	ABC + 3TC + DTG ^a	ABC + 3TC + LPV/r (or ATV/r ^b or DRV/r ^c)
<p>^a The European Medicines Agency currently only approves DTG for children weighing at least 15 kg and more widely for children weighing more than 20 kg who can take adult 50-mg film-coated tablets. Studies are ongoing to determine dosing for younger children, with approval expected in early 2020, but the 2016 WHO recommendations for second-line ART still hold (PI-based for children for whom NNRTIs have failed and RAL for children for whom LPV/r has failed). TAF (tenofovir alafenamide) can be used as an alternative NRT in children weighing at least 25 kg.</p> <p>^b ATV/r can be used as an alternative to LPV/r for children older than three months, but the limited availability of suitable formulations for children younger than six years, the lack of a fixed-dose formulation and the need for separate administration of the ritonavir booster should be considered when choosing this regimen.</p> <p>^c DRV should not be used for children younger than three years and should be combined with appropriate dosing of ritonavir.</p>			

2. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en>, accessed 29 July 2018).
8. Jordan MR, Penazzato M, Cournil A, Vubil A, Jani I, Hunt G, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) drug resistance in African infants and young children newly diagnosed with HIV: a multicountry analysis. *Clin Infect Dis* 2017;65:2018-2025.
11. Llibre JM, Pulido F, García F, García Deltoro M, Blanco JL, Delgado R. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS Rev* 2015;17:56-64.
18. Paediatric Antiretroviral Drug Optimization (PADO) Meeting 3. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric-arv-optimization-pado3/en>, accessed 29 July 2018).
21. Viani RM, Alvero C, Fenton T, Acosta EP, Hazra R, Townley E, et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: 48-week results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1207-1213.
22. Wiznia A, Alvero C, Fenton T, George K, Townley E, Hazra R, et al. IMPAACT 1093: Dolutegravir in 6- to 12-year-old HIV-infected children: 48-week results. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 22–26 February 2016, Boston, MA, USA.
23. Rimawi BH, Johnson E, Rajakumar A, Tao S, Jiang Y, Gillespie S, et al. Pharmacokinetics and placental transfer of elvitegravir, dolutegravir, and other antiretrovirals during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e02213-16.
24. Ruel T, Acosta E, Singh RP, Alvero C, George K, Popson S, et al. Dolutegravir pharmacokinetics, safety and efficacy in HIV+ children 2 to <6 years old. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 3-16 February 2017, Seattle, WA, USA.
25. Turkova A, Bollen P, Kaudha E, Chidziva E, Lugemwa A, Kekitiinwa A, et al. Steady-state pharmacokinetics and early safety data in HIV-infected African children weighing \geq 25kg after switching to 50mg film-coated dolutegravir tablets in the ODYSSEY trial. 10th International Workshop on HIV Pediatrics, 20-21 July 2018, Amsterdam, The Netherlands.
26. Collins I, Crichton S, Gibb D, Judd A, On behalf of the CHIPS Steering Committee. Safety and effectiveness of dolutegravir (DTG) in children and adolescents with HIV in the UK/Ireland. 10th International Workshop on HIV Pediatrics, 20-21 July 2018, Amsterdam, The Netherlands.
27. Nachman S, Zheng N, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B et al. Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. *Clin Infect Dis* 2014;58:413-422.
28. Nachman S, Alvero C, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B, et al. Pharmacokinetics and 48-week safety and efficacy of raltegravir for oral suspension in human immunodeficiency virus type-1-infected children 4 weeks to 2 years of age. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2015;4:e76-e83.
29. Rizk ML, Du L, Bennetto-Hood C, Wenning L, Teppler H, Homony B, et al. Population pharmacokinetic analysis of raltegravir pediatric formulations in HIV-infected children 4 weeks to 18 years of age. *J Clin Pharmacol* 2015;55:748-756.
30. Clarke DF, Chain A, Cababasay M, Wang J, Teppler H, Smith B, et al. IMPAACT P1110: raltegravir pharmacokinetics and safety in HIV-1 exposed neonates: dose-finding study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 13-16 February 2017, Seattle, WA, USA.
31. Ripamonti D, Tatarelli P, Mangili G, Gotta C, Benatti SV, Bruzzone B, et al. Potential role of raltegravir-based therapy to induce rapid viral decay in highly viraemic HIV-infected neonates. *J Chemother* 2016;28:337-340.
33. Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselsaers N, Vandekerckhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e52562

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS Gesellschaft (ÖAG), 2019 [1].

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen

Methodischer Hinweis

Die S2k-Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Trotz methodischer Einschränkungen hat die Leitlinie für den deutschen Versorgungskontext einen gesonderten Stellenwert und wird daher ergänzend dargestellt.

Zielsetzung

Ziel der Leitlinie ist es, den aktuellen Wissensstand zur Diagnose und Therapie der HIV-1 Infektion im Kindes- und Jugendalter darzustellen.

Methodik

Die Empfehlungsstärken sind wie folgt festgelegt:

"soll", "sollen"	hohe Empfehlungsstufe
"sollte", "sollten"	mittlere Empfehlungsstufe
"kann", "können"	niedrige Empfehlungsstufe

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

Empfehlungen

Empfohlene Therapieregime für die Initialtherapie

Für die Initialtherapie **soll** eine Kombinationstherapie aus 2 NRTIs + 1 PI/r oder 2 NRTIs + 1 NNRTI oder 2 NRTIs plus 1 INI gewählt werden.

In randomisierten, kontrollierten Studien sind Kombinationstherapien aus drei Wirkstoffen gegenüber einer Kombinationstherapie mit nur 2 NRTIs überlegen [29]. Für die Initialtherapie HIV-infizierter Kinder liegen nur wenige randomisierte Studien vor, die NNRTI-basierte und PI-basierte Therapieregime vergleichen. Die in Afrika und Indien durchgeführte P1060 Studie zeigte bei Kindern, die im Alter von 2 bis 35 Monaten entweder mit einer NNRTI-basierten (Nevirapin [NVP] + 2 NRTI) oder einer PI-basierten (Lopinavir geboostert mit Ritonavir [LPV/r]) ART begonnen hatten, eine Überlegenheit bzgl. virologischem Versagen, Tod und Toxizitäten des LPV/r-basierten Regimes im Vergleich zur NVP-basierten Therapie unabhängig von einer vorherigen peripartalen NVP-Exposition [30]. Die in Europa und Nord- und Südamerika durchgeführte "PENPACT1" Studie, in der therapie-naive Kinder und Jugendliche <18 Jahre in zwei Arme (1 NNRTI oder 1 PI + jeweils 2 NRTI) randomisiert und bei Therapieversagen mit dem jeweils anderen Regime behandelt wurden, zeigte in Bezug auf den Therapieerfolg dagegen keinen Unterschied zwischen den Studienarmen [31]. Unter den Therapieversagern einer Therapie mit NNRTI + 2 NRTIs traten jedoch mehr NRTI-Mutationen auf als bei den Therapieversagern mit PI + 2 NRTIs.

Bei Erwachsenen sind aktuell drei INIs (Dolutegravir [DTG], Raltegravir [RAL], Elvitegravir [ELV]) für die ART bei Therapie-naiven HIV-Infizierten zugelassen. Aufgrund der hohen antiviralen Wirksamkeit, des geringen Risikos von Medikamenteninteraktionen und der guten Verträglichkeit

wurde diese Substanzgruppe in den nationalen und internationalen Therapieempfehlungen für Erwachsene als Bestandteil des bevorzugten initialen Therapieregimes aufgenommen [32].

Für den Einsatz von INIs bei der Initialtherapie HIV-infizierter Kinder liegen keine vergleichenden Studien vor. Vorliegende Daten von INI-basierten Regimen sind beschränkt auf nicht-vergleichende Studien, in denen für einzelne INIs auch eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit, sowie ein gutes Sicherheitsprofil nachgewiesen wurde [33-36]. Im Kindesalter ist aus der Gruppe der INIs aktuell nur RAL für die Therapie von HIV-infizierten Kindern ab Geburt zugelassen, für DTG und ELV bestehen alters- und gewichtsabhängige Zulassungsbeschränkungen.

Empfehlungen für die nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)-Kombination

Für die initiale ART bei Kindern wird eine Kombination von Abacavir (ABC) und Lamivudin (3TC) empfohlen, sofern keine primären Resistenzen vorliegen oder es sich bei den zu behandelnden Patienten um Träger von HLA-B*5701 handelt.

Die PENTA-5-Studie [37] zeigte die Überlegenheit hinsichtlich antiretroviraler Wirksamkeit und Nebenwirkungen dieser Kombination gegenüber Zidovudin (ZDV) + 3TC.

Generell ist bei Kombinationen mit ABC (z. B. ABC + 3TC oder ABC + ZDV) trotz Ausschluss von HLA-B*5701, in einem sehr geringen Prozentsatz weiterhin eine Hypersensitivitätsreaktion möglich [18], - entsprechend sind die Eltern und ggf. die Kinder und Jugendlichen aufzuklären. Eine einmal tägliche Medikamenteneinnahme bietet einen Vorteil bezüglich der Adhärenz. Im Kindesalter zeigen die Ergebnisse der PENTA-Studien 13 und 15 die Möglichkeit der einmal täglichen Gabe - auch der Einzelwirkstoffe - ab dem Alter von 3 Monaten [38].

Tenofovir (TDF) ist als Einzelsubstanz und in Kombination mit Emtricitabin (FTC) erhältlich und ermöglicht ebenfalls eine einmal tägliche Gabe. Studien bei Erwachsenen zeigten, dass TDF und FTC in Kombination mit geboosterten PIs, NNRTIs und INIs gut wirksam und besser verträglich als ZDV/3TC ist [39, 40], auch war die Koformulierung TDF/FTC der Kombination von ABC + 3TC überlegen [41]. TDF kann zu einer proximal tubulären Dysfunktion mit Proteinurie, Glucosurie, Phosphatverlust und einer Niereninsuffizienz führen sowie zu einer Minderung der Knochendichte [42]. Für die weitere Tenofovir-Prodrug Tenofovir alafenamid hemifumarat (TAF) wird eine geringere Knochentoxizität als für TDF diskutiert, was mit unterschiedlichen Plasmakonzentrationen erklärt wird und möglicherweise bei Kindern und Jugendlichen mit einem altersbedingt starken Knochenwachstum relevant ist [43]. Bei TAF wird hingegen über eine Zunahme der Dyslipidämie im Vergleich zu TDF berichtet [44]. Beide Wirkstoffe stehen auch als Koformulierung mit Elvitegravir/c, Bictegravir, Rilpivirin oder Darunavir/c zur Verfügung. Zu beachten sind die Zulassungsbeschränkungen bei Nierenfunktionsstörungen und im Kindesalter.

3TC, FTC und TDF/TAF sind ebenso gegen Hepatitis-B-Virus wirksam.

Eine Therapie mit Stavudin (d4T) und Didanosin (ddI) wird aufgrund von Toxizitäten nicht mehr empfohlen.

Empfehlungen für Protease-Inhibitoren (PI)

Die Wirksamkeit geboosterter PI in Kombination mit 2 NRTIs ist in einer Reihe von Studien gezeigt worden. Dies gilt besonders für die Kombination von 2 NRTIs + Lopinavir geboostert mit Ritonavir (LPV/r) [45]. Als "neuere" PIs sind Atazanavir (ATV) [46, 47] für Säuglinge ab 3 Monaten und 5 kg Körpergewicht (KG) und Darunavir (DRV) [48] für Kinder ab 3 Jahren und mind. 15 kg KG jeweils geboostert mit Ritonavir (RTV) zugelassen. Eine Besonderheit stellen Kinder dar, die vertikal HIV-infiziert wurden, und bei denen die Mutter Nevirapin (NVP) in der Schwangerschaft

erhalten hatte. In dem Fall ist bei einem Teil der Kinder mit Resistenzen zu rechnen und die Therapie mit einem PI (in diesem Fall LPV/r) dem NNRTI NVP überlegen [49-51].

Der schlechte Geschmack von RTV-Saft, auch in der Koformulierung mit LPV/r, stellt vor allem bei jungen Kindern ein Adhärenzproblem dar. Zu berücksichtigen sind auch mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) der PIs wie z. B. Hyperlipidämien, die möglicherweise mit erhöhten langfristigen Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergehen können. Eine aktuelle Studie zeigte nach einem "Switch" von LPV/r oder Nelfinavir auf ATV/r oder DRV/r ein verbessertes Lipidprofil [52].

Empfehlungen für Integrase-Inhibitoren (INI)

Raltegravir (RAL) ist bei Kindern gut untersucht worden [34, 53, 54] und bei reifen Neugeborenen ab Geburt zugelassen [55].

Dolutegravir (DTG) ist auf der Basis vorliegender Studiendaten [35, 36] für HIV-infizierte Kinder ab 6 Jahren und einem Gewicht von 15 kg zugelassen. Nachdem in der Tsepamo-Studie Neuralrohrdefekte bei Neugeborenen aufgetreten waren, deren Mütter bei Konzeption eine DTG-haltige ART eingenommen hatten [56], wird vor Anwendung in der Schwangerschaft gewarnt. Dies ist bei der Planung einer ART bei Mädchen im gebärfähigen Alter zu berücksichtigen, vor Therapiebeginn ist eine Schwangerschaft auszuschließen und unter Therapie ist auf eine konsequente Verhütung hinzuweisen.

Elvitegravir (ELV) ist nur als Fix-Dosiskombinationen erhältlich und als solche auch bei Kindern > 6 Jahren und Jugendlichen geprüft worden [43, 57]. Zur Verfügung steht ELV in Kombination mit dem Booster Cobicistat und FTC und TAF oder in der Fix-Dosiskombination mit dem Booster Cobicistat und FTC + TDF. Zu beachten sind die Zulassungseinschränkungen im Kindesalter.

Empfehlungen für nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Nevirapin (NVP) in Kombination mit 2 NRTIs ist wegen der Verfügbarkeit der geschmacksneutralen NVP-Suspension und Dosisempfehlungen auch für Früh- und Neugeborene gut anwendbar und in Studien erfolgreich geprüft worden [58-60]. Für NVP steht auch eine Retard-Formulierung für Kinder ab 3 Jahren für die einmal tägliche Gabe zur Verfügung, was hinsichtlich der Adhärenz einen Vorteil bietet, Studiendaten zeigten eine gute Wirksamkeit und ein gutes Sicherheitsprofil [61, 62]. Mögliche Nachteile der Kombination im Vergleich zu einer PI-basierten ART wurden bereits diskutiert.

Ab dem Alter von 3 Monaten (Gewicht ab 3,5 kg) steht auch die Kombination aus 2 NRTIs und Efavirenz (EFV) zur Verfügung. Die Kombination von 2 NRTI + EFV [63-65] zeigt einen guten Therapieerfolg mit anhaltender Suppression der Viruslast.

Bevorzugte ART-Regime nach Altersgruppen

Säuglinge >4 Wochen bis 12 Monate

Im Vergleich zu anderen Wirkstoffkombinationen ist NVP häufiger mit einem Therapieversagen assoziiert, vor allem bei vorheriger peripartaler NVP-Exposition [30, 51]. NVP wird in den US-Guidelines in dem Alter nicht mehr empfohlen. Aufgrund des neutralen Geschmacks wird die NVP orale Lösung aber in der Regel gut von Kindern akzeptiert und wirkt sich damit günstig auf die Adhärenz aus. Das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) ist für NVP in dieser Altersgruppe gering.

Kinder >1 Jahr bis <3 Jahre

Es gelten die gleichen Empfehlungen wie bei Säuglingen >4 Wochen bis zu 12 Monaten.

Kinder >3 bis 6 Jahre

Hinzunahme von TDF + FTC als alternatives Regime. Eine Zulassung für TDF besteht ab dem Alter von 2 Jahren. Unter einer TDF-Therapie ist die Nierenfunktion regelmäßig zu überwachen.

Therapie bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen

Hauptgründe für eine Therapieumstellung der ART bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen sind einerseits ein Therapieversagen der ursprünglichen ART ("First-" zu "Second-line"), eine Therapievereinfachung oder eine Unverträglichkeit gegenüber eingesetzten Medikamenten.

Ein Medikamentenwechsel **soll** immer eindeutig und dokumentiert begründet sein. Ein virologisches Therapieversagen ist folgendermaßen definiert: ein wiederholt gemessener Wiederanstieg der Plasma HIV-RNA oder Nichterreichen der Nachweisgrenze von <50 Kopien/ml nach 6 Monaten. Bei Säuglingen und Kleinkindern **kann** das Erreichen der kompletten viralen Suppression <50 Kopien/ml auch länger dauern.

Bei einem Therapieversagen **soll** die ART nach Überprüfung der Adhärenz und suffizienter Plasmaspiegel der Medikamente umgestellt werden. Vor Umstellung einer laufenden Therapie **soll** eine genotypische Resistenztestung aller für die Therapieentscheidung relevanten viralen Genomabschnitte erfolgen. Die Resistenztestung **soll** unter einer laufenden Therapie erfolgen, da es sonst zu einer Verdrängung der resistenten Viren durch den Wildtyp kommen kann.

Bei einer Umstellung der Therapie **sollen** Patienten, die zuvor 2 NRTIs und einen NNRTI erhalten haben auf 2 neue (nicht resistente) NRTIs und eine neue Substanzklasse (geboosterten PI oder INI) umgestellt werden. Erhielt der Patient 2 NRTIs und einen PI **soll** unter Berücksichtigung des Ergebnisses der Resistenztestung auf 2 neue NRTIs plus einen INI, NNRTI oder einen anderen nicht-resistenten geboosterten PI umgestellt werden.

Bei Vorliegen einer M184V-Mutation (3TC-/FTC-Resistenz) und Fehlen von Alternativen ist es vertretbar, im Rahmen der Therapieoptimierung eine ART unter Einschluss von 3TC/FTC beizubehalten. Gelingt es trotz mehrerer Therapieumstellungen nicht, die Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml zu senken, ist es nach Expertenmeinung vertretbar, bei stabiler CD4-Zellzahl diese Kombination beizubehalten, sofern keine erfolgversprechenden Optionen zu dem Zeitpunkt zur Verfügung stehen.

Tabelle 4: Empfohlene Therapieregime für die Initialtherapie nach Altersklassen (modifiziert)

	Alter	≥4 Wochen - <1 Jahr	≥1 - <3 Jahre	≥3 - <6 Jahre
Bevorzugtes Regime	NRTIs/NtRTIs	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC
	3. Substanz	NVP LPV/r RAL	NVP LPV/r RAL	ATV/r DRV/r RAL
Alternatives Regime	NRTIs	ZDV + 3TC ZDV + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC TDF + FTC
	3. Substanz			EFV LVP/r NVP

^b wenn HLAB5701-Screening negativ

18. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomažič J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358(6):568-579.
29. Nachman SA, Stanley K, Yogev R, Pelton S, Wiznia A, Lee S, et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: a randomized controlled trial. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group 338 Study Team. JAMA* 2000;283(4):492-498.
30. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P, et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med* 2012;366(25):2380-2389.
31. Babiker A, Castro H, Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, Gibb DM, et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis* 2011;11(4):273-83.
32. Deutsche AIDS-Gesellschaft, Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion Version 7 vom 29.11.2017, Deutsche AIDS-Gesellschaft: www.daignet.de.
33. Nachman S, Alvero C, Teppler H, Homony B, Rodgers AJ, Graham BL, et al. Safety and efficacy at 240 weeks of different raltegravir formulations in children with HIV-1: a phase 1/2 open label, non-randomised, multicentre trial. *Lancet HIV* 2018;5(12):e715-e722.
34. Nachman S, Zheng N, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B, et al. Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):413-422.
35. Viani RM, Alvero C, Fenton T, Acosta EP, Hazra R, Townley E, et al. Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-experienced HIV-1 Infected Adolescents: Forty-eight-week Results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(11):1207-1213.
36. Wiznia A, Alvero C, Fenton T, George K, Townley E, Hazra R, et al. IMPAACT 1093: Dolutegravir in 6- to 12-Year-Old HIV-Infected Children: 48-Week Results, in CROI. 2016: Boston, Massachusetts.
37. Green H, Gibb DM, Walker AS, Pillay D, Butler K, Candeias F, et al. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS* 2007;21(8):947-955.
38. Bergshoeff A, Burger D, Verweij C, Farrelly L, Flynn J, Le Prevost M, et al. Plasma pharmacokinetics of once- versus twice-daily lamivudine and abacavir: simplification of combination treatment in HIV-1-infected children (PENTA-13). *Antivir Ther* 2005;10(2):239-246.
39. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47(1):74-78.
40. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*, 2006;354(3):251-260.
41. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*, 2009;361(23):2230-2240.
42. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011;203(12):1791-1801.
43. Natukunda E, Gaur AH, Kosalaraksa P, Batra J, Rakhmanina N, Porter D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of single-tablet elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed, HIV-infected children: a single-arm, open-label trial. *Lancet Child Adolesc Health*, 2017;1(1):27-34.
44. Cid-Silva P, Fernández-Bargiela N, Margusino-Framiñán L, Balboa-Barreiro V, Mena-De-Cea Á, López-Calvo S, et al. Treatment with tenofovir alafenamide fumarate worsens the lipid profile of HIV-infected patients versus treatment with tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018.
45. Sáez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, Rode RA, Gomez P, Handelsman E, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(3):216-224.
46. Kiser JJ, Rutstein RM, Samson P, Graham B, Aldrovandi G, Mofenson LM, et al. Atazanavir and atazanavir/ritonavir pharmacokinetics in HIV-infected infants, children, and adolescents. *AIDS* 2011;25(12):1489-1496.
47. Rutstein RM, Samson P, Fenton T, Fletcher CV, Kiser JJ, Mofenson LM, et al. Long-term safety and efficacy of atazanavir-based therapy in HIV-infected infants, children and adolescents: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 1020A. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(2):162-167.
48. Blanche S, Bologna R, Cahn P, Rugina S, Flynn P, Fortuny C, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS* 2009;23(15):2005-2013.
49. Hunt GM, Coovadia A, Abrams EJ, Sherman G, Meyers T, Morris L, et al. HIV-1 drug resistance at antiretroviral treatment initiation in children previously exposed to single-dose nevirapine. *AIDS* 2011;25(12):1461-1469.
50. Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, Wester C, Thior I, Stevens L, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007;356(2):135-147.
51. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, Cotton MF, Bobat R, Meyers T, et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med* 2010;363(16):1510-1520.
52. Jao J, Yu W, Patel K, Miller TL, Karalius B, Geffner ME, et al. Improvement in lipids after switch to boosted atazanavir or darunavir in children/adolescents with perinatally acquired HIV on older protease inhibitors: results from the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. *HIV Med* 2018;19(3):175-183.

53. Briz V, León-Leal J, Palladino C, Moreno-Pérez D. Potent and sustained antiviral response of raltegravir-based highly active antiretroviral therapy in HIV type 1-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(3):273-277.
54. Nachman S, Alvero C, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B, et al. Pharmacokinetics and 48-Week Safety and Efficacy of Raltegravir for Oral Suspension in Human Immunodeficiency Virus Type-1-Infected Children 4 Weeks to 2 Years of Age. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015;4(4):e76-e83.
55. Clarke DF, Acosta E, Chain A, Cababasay M, Wang J, Teppler H, et al. IMPAACT P1110: Raltegravir pharmacokinetics and safety in HIV-1 exposed neonates: dose finding study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 13-17, 2017, Seattle, Washington, #757.
56. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. *N Engl J Med* 2018;379(10):979-981.
57. Gaur AH, Kizito H, Prasitsuebsai W, Rakhmanina N, Rassool M, Chakraborty R, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naïve, HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial. *Lancet HIV* 2016;3(12):e561-e568.
58. Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P, Robinson J, Stechenberg B, Lamson M, et al. Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997;336(19):1343-1349.
59. Luzuriaga K, Bryson Y, McSherry G, Robinson J, Stechenberg B, Scott G, et al. Pharmacokinetics, safety, and activity of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *J Infect Dis* 1996;174(4):713-721.
60. Verweel G, Sharland M, Lyall H, Novelli V, Gibb DM, Dumont G, et al. Nevirapine use in HIV-1-infected children. *AIDS* 2003;17(11):1639-1647.
61. Anabwani G, Königs C, Giaquinto C, Aslanyan S, Sabo JP, Morrow JS, et al. Nevirapine extended-release formulation tablets in HIV-1-infected children--long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2015;61(3):476-479.
62. Giaquinto C, Anabwani G, Feiterna-Sperling C, Nuttall J, Mompoti K, Königs C, et al. Steady-state pharmacokinetics of nevirapine extended-release tablets in HIV-1-infected children and adolescents: an open-label, multiple-dose, cross-over study. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(7):e173-e179.
63. Sorsa A. Clinical, Immunological and Virological Responses of Zidovudine-Lamivudine-Nevirapine versus Zidovudine-Lamivudine-Efavirenz Antiretroviral Treatment (ART) Among HIV-1 Infected Children: Asella Teaching and Referral Hospital, South-East Ethiopia. *Open Med Inform J* 2018;12:11-18.
64. Teglas JP, Quartier P, Treluyer JM, Burgard M, Gregoire V, Blanche S. Tolerance of efavirenz in children. *AIDS* 2001;15(2):241-243.
65. Turkova A, Moore CL, Butler K, Compagnucci A, Saïdi Y, Musiime V, et al. Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents and young adults (BREATHER): Extended follow-up results of a randomised, open-label, non-inferiority trial. *PLoS One* 2018;13(4):e0196239.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2020)
am 11.06.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees
2	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees
3	#1 OR #2
4	(hiv*):ti,kw
5	((human) AND (immunodeficiency OR immuno-deficiency OR immunologic deficiency) AND (virus)):ti,kw
6	#3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jun 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 11.06.2020

#	Suchfrage
1	"hiv-1/drug effects"[MeSH Major Topic]
2	"hiv infections/therapy"[MeSH Major Topic]
3	hiv[ti] OR hiv1[ti] OR hivi[ti]
4	human[ti] AND (immunodeficiency[ti] OR immuno-deficiency[ti] OR immunologic deficiency[ti]) AND virus[ti]
5	(#3 OR #4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	#5 NOT medline[sb]
7	#1 OR #2 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab]

	AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))
9	(#8) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.06.2020

#	Suchfrage
1	"hiv-1"[MeSH Major Topic]
2	"hiv infections"[MeSH Major Topic]
3	hiv[ti] OR hiv1[ti] OR hivi[ti]
4	human[ti] AND (immunodeficiency[ti] OR immuno-deficiency[ti] OR immunologic deficiency[ti]) AND virus[ti]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS Gesellschaft (ÖAG).** Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen [online]. AWMF-Registernummer 048-011. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 16.06.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-011I_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf.
2. **World Health Organization (WHO).** Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach [online]. 06.2016. Genf (SUI): WHO Press; 2016. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf.
3. **World Health Organization (WHO).** Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens: policy brief [online]. Genf (SUI): WHO Press; 2019. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>.
4. **World Health Organization (WHO).** Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidance [online]. Genf (SUI): WHO Press; 2018. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277395/WHO-CDS-HIV-18.51-eng.pdf?ua=1>.
5. **World Health Organization (WHO).** Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: policy brief [online]. Genf (SUI): WHO Press; 2018. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273632/WHO-CDS-HIV-18.18-eng.pdf>.

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-156 Dolutegravir

Stand: August 2020

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2020-B-156

Kontaktdaten

Dr. Dr. Christoph Königs (PAAD e.V. als Sektion der Deutschen AIDS Gesellschaft e.V.)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern im Alter von 4 Wochen bis < 6 Jahren.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der Behandlung von HIV bei Kindern zwischen 4 Wochen bis < 6 Jahren? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Grundsätzlich ist zu beachten, dass es wenige Kinder in Deutschland gibt, die <6 Jahre sind und eine cART erhalten. Diese Stellungnahme basiert auf den aktuellen Leitlinien und der aktuellen „Ist-Situation“ in Deutschland basierend auf den Daten aus der nationalen GEPIC Kohorte. Die aktuellen Empfehlungen wurden auch auf Basis der europäischen Empfehlungen (PENTA) konsentiert.

Empfohlen für eine Therapie (<6 Jahre mit Unterschieden je nach Alter) ist eine Dreifach- Kombination aus:

- Zidovudin, Lamivudin, Emtricitabin, Abacavir
- Raltegravir, Nevirapin, Lopinavir/r, Atazanavir/r, Darnuavir/r

Wenige nicht zu bevorzugende Alternativen sind empfohlen – und aus meiner Sicht aber auch zahlenmäßig gerne zu ignorieren.

Neben den aktuellen Leitlinien wurde inzwischen die nationale GEPIC Kohorte etabliert. Die Kohorte dokumentiert die tatsächlich genutzte Therapie in Deutschland (ab 2017) in den verschiedenen Altersgruppen. Aktuell werden in Deutschland basierend auf GEPIC (n=200) Kinder <6 Jahren vollständig leitlinienkonform therapiert. Entsprechend werden die Wirkstoffe Zidovudin, Lamivudin, Emtricitabin, Abacavir, Raltegravir, Nevirapin, Lopinavir/r, Darunavir/c aktuell bei Kindern <6 Jahre in Deutschland eingesetzt.