

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2019-B-186 Cabotegravir/Rilpivirin

Stand: Oktober 2019

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

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

Doravirin (Beschluss vom 04. Juli 2019)
Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (Beschluss vom 04. Juli 2019)
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Beschluss vom 20. Dezember 2018)
Dolutegravir/Rilpivirin (Beschluss vom 6. Dezember 2018)
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) (Beschluss vom 3. Mai 2018)
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Beschluss vom 16. März 2018)
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Beschluss vom 05.01.2017)
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Beschluss vom 03.11.2016)
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Beschluss vom 16.06.2016)
Rilpivirin (nAWG) (Beschluss vom 16.06.2016)
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Beschluss vom 19.03.2015)
Cobicistat (Beschluss vom 18.09.2014)
Dolutegravir (Beschluss vom 07.08.2014)
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) (Beschluss vom 19.06.2014)
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Beschluss vom 05.12.2013)
Rilpivirin (Beschluss vom 05.07.2012)
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Beschluss vom 05.07.2012)

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:	
Cabotegravir	Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung) „CAB LA-Injektion ist in Kombination mit RPV LA-Injektion indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HIV-1 Infektion die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und keine bekannte oder vermutete Resistenz sowohl gegenüber Cabotegravir als auch Rilpivirin aufweisen.“
Proteasehemmer (PI)	
Saquinavir (SQV) J05AE01 Invirase®	Saquinavir ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Saquinavir ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2). (Stand März 2018)
Indinavir (IDV) J05AE02 Crixivan®	Indinavir ist in Kombination mit antiretroviralen Nukleosidanaloga für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angezeigt. (Stand Januar 2016)
Ritonavir (RTV) J05AE03 Norvir®	Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt. (Stand Mai 2018)
Fosamprenavir (FPV) J05AE07 Telzir®	Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt. Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Fosamprenavir 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 Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Fosamprenavir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 5.1) (Stand Januar 2018)

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Atazanavir (ATV) J05AE08 Reyataz®</p>	<p>Atazanavir 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 (siehe Abschnitt 4.2). 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 Atazanavir 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 Februar 2018)</p>
<p>Tipranavir (TPV) J05AE09 Aptivus®</p>	<p>Tipranavir 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. Tipranavir 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 Tipranavir bei überwiegend vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren. Bei der Entscheidung über einen Behandlungsbeginn mit Tipranavir 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 Tipranavir leiten. Bei der Entscheidung sollten auch Mutationsmuster berücksichtigt werden, die das virologische Ansprechen auf Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ungünstig beeinflussen könnten (siehe Abschnitt 5.1). (Stand November 2017)</p>

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Darunavir (DRV) J05AE10 Prezista®	Darunavir 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). Darunavir zusammen mit Cobicistat eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 4.2). Darunavir 800 mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis zur Therapie der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahre und mindestens 40 kg Körpergewicht angewendet werden, die: • antiretroviral nicht vorbehandelt (ARTnaïv) sind (siehe Abschnitt 4.2). • ART-vorbehandelt sind und keine Darunavir- Resistenz-assoziierte Mutationen (DRV-RAMs) und < 100.000 HIV-1-RNAKopien/ ml im Plasma und eine CD4+- Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen. Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit Darunavir bei solchen ART- vorbehandelten Patienten, und zum Einsatz von Darunavir sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1). (Stand Juli 2018)
---	--

Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI)

Zidovudin (AZT) J05AF01 Retrovir®	Zidovudin 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 Zidovudin 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 Juni 2017)
Didanosin (ddl) J05AF02 Videx®	Didanosin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, nur wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. (Stand April 2016)
Stavudin (d4T) J05AF04 Zerit®	Stavudin 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 Stavudin sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.2). (Stand Oktober 2016)

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Lamivudin (3TC) J05AF05 generisch</p>	<p>Lamivudin ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt. (Stand April 2018)</p>
<p>Abacavir (ABC) J05AF06 generisch</p>	<p>Abacavir 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 Abacavir basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien mit zweimal täglicher Verabreichung, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie 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. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten. 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. (Stand Juli 2016)</p>
<p>Tenofoviridisoproxil (TDF) J05AF07 Viread®</p>	<p>Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil 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). Tenofoviridisoproxil wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviralen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen. Tenofoviridisoproxil 245 mg Filmtabletten werden auch zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis <18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Die Entscheidung für Tenofoviridisoproxil zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren. (Stand September 2018)</p>

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Emtricitabin (FTC) J05AF09 Emtriva®	<p>Emtricitabin wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener und Kinder im Alter von 4 Monaten und darüber angewendet.</p> <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 Emtricitabin bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapieversagen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).</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> <p>(Stand November 2016)</p>
---	--

Nicht-nukleosidale Inhibitoren der reversen Transkriptase (NNRTI)

Nevirapin (NVP) J05AG01 generisch	<p>Nevirapin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert. Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf Nevirapin in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs). Die Entscheidung, welche Therapie nach einer Behandlung mit Nevirapin gewählt wird, sollte auf klinischer Erfahrung und Resistenztestung basieren (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>(Stand Februar 2018)</p>
---	---

Efavirenz (EFV) J05AG03 generisch	<p>Efavirenz ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz- Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt. Efavirenz wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von <50 Zellen/ mm^3 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 Efavirenz enthaltenden Schemata vor. Eine Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen siehe Abschnitt 5.1.</p> <p>(Stand September 2016)</p>
---	---

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Etravirin (ETV) J05AG04 Intelligence®</p>	<p>Etravirin 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 und bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1). Die Indikation bei Erwachsenen basiert auf den Analysen der 48. Woche von 2 Phase-III-Studien bei in hohem Maße vorbehandelten Patienten, in denen Etravirin in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (optimised background regimen/ OBR), die Darunavir/Ritonavir einschloss, untersucht wurde. Die Indikation bei pädiatrischen Patienten basiert auf 48-Wochen-Analysen einer einarmigen Phase-II-Studie bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 5.1). (Stand Juli 2017)</p>
<p>Rilpivirin (RPV) J05AG05 Edurant®</p>	<p>Rilpivirin 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 Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von Rilpivirin anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden. (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand August 2017)</p>
<p>Doravirin J05AG06 Pifeltro®</p>	<p>Doravirin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand November 2018)</p>

Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen

<p>Lamivudin/ Zidovudin (3TC/AZT) J05AR01 Generisch</p>	<p>Lamivudin/Zidovudin ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (siehe Abschnitt 4.2). (Stand Februar 2018)</p>
--	---

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Abacavir/ Lamivudin (ABC/3TC) J05AR02 Generisch®</p>	<p>Abacavir/Lamivudin 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. (Stand August 2018)</p>
<p>Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) J05AR03 Truvada®</p>	<p>Behandlung einer HIV-1-Infektion: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet (siehe Abschnitt 5.1). Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wird außerdem zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). (Stand September 2018)</p>

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Abacavir/
Lamivudin/
Zidovudin
(ABC/3CT/AZT)
J05AR04
Trizivir®

Abacavir/Lamivudin/Zidovudin ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). 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 (siehe Abschnitt 4.4). 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 Nucleosidanaloga beruhen.

Der Nachweis des Nutzens von Abacavir/Lamivudin/Zidovudin basiert vor allem auf den Ergebnissen von Studien, die bei antiretroviral nicht vorbehandelten oder mäßig vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, bei denen die Krankheit noch nicht weit fortgeschritten war. Bei Patienten mit einer hohen Viruslast (> 100.000 Kopien/ml) ist die Wahl der Behandlung besonders sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 5.1). Insgesamt könnte die virologische Suppression mit diesem Dreifach-Nucleosid-Regime derjenigen unterlegen sein, die mit anderen Kombinationstherapien erreicht wird. Hier sind insbesondere solche Therapien gemeint, die geboosterte Protease-Inhibitoren oder nicht-nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren enthalten. Daher sollte die Anwendung von Abacavir/Lamivudin/Zidovudin nur in besonderen Fällen in Erwägung gezogen werden (z. B. bei Tuberkulose-Koinfektion).

Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.

(Stand Januar 2018)

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (EFV/FTC/TDF) J05AR06 Atripla®</p>	<p>Das Fertigarzneimittel ist eine fixe Dosiskombination aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat. Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat wird zur Behandlung von Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) angewendet, die unter ihrer derzeitigen antiretroviralen Kombinationstherapie seit mehr als drei Monaten vi-russupprimiert sind mit Plasmakonzentrationen der HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml. Bei den Patienten darf es unter einer früheren antiretroviralen Therapie nicht zu einem virologischen Versagen gekommen sein. Es muss bekannt sein, dass vor Beginn der initialen antiretroviralen Therapie keine Virusstämme mit Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der drei Wirkstoffe Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat führen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Der Beleg des Nutzens von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat 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 (siehe Abschnitt 5.1). Zur Anwendung von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat bei nicht vorbehandelten und bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien vor. Es liegen keine Daten zur Kombination von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat und anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor. (Stand Mai 2018)</p>
<p>Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (FTC/RPV/TDF) J05AR08 Eviplera®</p>	<p>Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind. Die Anwendung von Eviplera sollte wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand Juli 2018)</p>

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/ TDF) J05AR09 Stribild®</p>	<p>Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).</p> <p>Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wird auch zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg angewendet, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein Tenofoviridisoproxil enthalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).</p> <p>(Stand September 2018)</p>
<p>Lopinavir/ Ritonavir (LPV/RTV) J05AR10 Kaletra®</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infizierten Kindern über 2 Jahre, Jugendlichen und Erwachsenen angezeigt. Bei bereits mit Proteasehemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Lopinavir/Ritonavir auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen.</p> <p>(Stand Mai 2018)</p>
<p>Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin (DTG/ABC/3TC) J05AR13 Triumeq®</p>	<p>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p> <p>(Stand September 2018)</p>

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Darunavir/ Cobicistat (DRV/COBI) J05AR14 Rezolsta®¹</p>	<p>Darunavir/Cobicistat ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus-1 (HIV-1) bei Erwachsenen ab 18 Jahre zugelassen. Die Entscheidung über eine Anwendung von Darunavir/Cobicistat sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1).</p>
<p>Atazanavir/ Cobicistat (ATV/COBI) J05AR15 Evotaz®¹</p>	<p>Atazanavir/Cobicistat ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen indiziert. Die HI-Viren, dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen, mit Resistenz gegen Atazanavir verbundenen Mutationen aufweisen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p>
<p>Emtricitbin/ Tenofovir- alafenamid (FTC/TAF) J05AR17 Descovy®</p>	<p>Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). (Stand September 2018)</p>
<p>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) J05AR18 Genvoya®</p>	<p>Genvoya wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1(HIV-1) wie folgt angewendet: bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg; bei Kindern ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein. (Siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1.) (Stand September 2018)</p>

¹ Derzeit nicht in Deutschland verfügbar.

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfena- mid (RPV/FTC/TAF) J05AR19 Odefsey®</p>	<p>Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien/ ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase- Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). (Stand September 2018)</p>
<p>Darunavir/ Cobi- cistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfena- mid (DRV/COBI/FTC/ TAF) J05AR22 Symtuza®</p>	<p>Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid ist zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen. Die Entscheidung über eine Anwendung von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). (Stand: Juli 2018)</p>
<p>Dolutegravir/ Rilpi- virin (DTG/RPV) J05AR21 Juluca®</p>	<p>Juluca ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). (Stand: Mai 2018)</p>

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofovirafena- mid (BIC/FTC/TAF) J05AR20 Biktarvy®	Biktarvy wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein (siehe Abschnitt 5.1). (Stand: Juni 2018)
Doravirin/ Lamivu- din/ Tenofo- viridisoproxil (DOR/3TC/TDF) J05AR Delstrigo®	Delstrigo ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren), Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand: November 2018)
Dolutegravir/ Lamivudin (DTG/3TC) J05AR25 Dovato®	Dovato wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). (Stand: Juli 2019)

Andere antivirale Mittel

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Enfuvirtid (ENV) J05AX07 Fuzeon®</p>	<p>Enfuvirtid wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet bei HIV-1-infizierten Patienten, 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 (siehe Abschnitt 5.1). 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand Oktober 2018)</p>
<p>Raltegravir (RAL) J05AX08 Isentress®</p>	<p>Raltegravir ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern und Säuglingen ab 4 Wochen. (Stand November 2018)</p>
<p>Maraviroc (MVC) J05AX09 Celsentri®</p>	<p>Maraviroc ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, Jugendlicher und Kinder 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 April 2018)</p>
<p>Dolutegravir (DTG) J05AX12 Tivicay®</p>	<p>Dolutegravir 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 6 Jahren. (Stand September 2018)</p>
<p>Andere therapeutische Mittel</p>	
<p>Cobicistat (COBI) V03AX03 Tybost®</p>	<p>Cobicistat wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen angewendet, die mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. (Stand Juli 2018)</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen (Stand September 2019)

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-186 (Cabotegravir)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. September 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse	5
3.2 Cochrane Reviews	17
3.3 Systematische Reviews.....	19
3.4 Leitlinien.....	54
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	67
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	82
Referenzen	85

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HIV-1 Infektion die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und keine bekannte oder vermutete Resistenz sowohl gegenüber Cabotegravir als auch Rilpivirin aufweisen.

Die vorliegende Evidenzsynopse bezieht sich auf die Behandlung von erwachsenen Patienten mit HIV-1 Infektion (therapienaive und therapieerfahrene Patienten).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *HIV* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 28.08.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, 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.

Die Recherche ergab 1623 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 40 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse

G-BA, 2019 [13].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Doravirin vom 4. Juli 2019

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018)

Pifeltro® ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind:

Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind:

individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Doravirine gegenüber Dolutegravir:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Doravirine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [14].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil vom 4. Juli 2019

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018)

Delstrigo® ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase- Inhibitoren), Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind.

Vergleichstherapie

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind:

Rilpivirin in Kombination mit Tenofovirdisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofovirdisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind:

individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil gegenüber Dolutegravir:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [27].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid vom 20. Dezember 2018 -

Anwendungsgebiet

Biktarvy wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten

Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten

Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) und b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [19].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Rilpivirin vom 6. Dezember 2018

Anwendungsgebiet

[laut Zulassung vom 16.05.2018]

Juluca ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

eine individuelle antiretrovirale Therapie (ART) in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und ggf. unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [23].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2018 / 7. Juni 2018 - Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

Anwendungsgebiet

Symtuza ist zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene:
Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
oder
Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
- b) Nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren:
Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
oder
Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
- c) Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene:
Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
- d) Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren:
Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) bis d) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [16].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. Januar 2017 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid

Anwendungsgebiet

Odefsey wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene:
Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren:
Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene:
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren:
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen

Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) c) und d) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin:

- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2016 [12].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. November 2016 - Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

Anwendungsgebiet

[laut Zulassung vom 21. April 2016]

Descovy wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

NRTI-Backbone: Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin in Kombination mit dem NRTI-Backbone sollen wirkstoffgleiche dritte Kombinationspartner (Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir) über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden.

b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen

Ausmaß des Zusatznutzens

c) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

e) und d) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [21].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid vom 16. Juni 2016

Anwendungsgebiet

[laut Zulassung vom 19. November 2015]:

Genvoya wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene
Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren
Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin
- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) bis d): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [22].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Rilpivirin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. November 2015)

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 Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.

[Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebiets um den Altersbereich von 12 bis einschließlich 17 Jahren]

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche im Altersbereich von 12 bis einschließlich 17 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml:

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2015 [26].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin

Anwendungsgebiet

Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen.

Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene:
Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren:
Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
- c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt:
Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.
- d) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt:
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.
- e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren:
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Ausmaß des Zusatznutzens

a) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) und e) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [24].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. September 2014 - Cobicistat

Anwendungsgebiet

Cobicistat (Tybost®) wird als pharmakologischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ritonavir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ritonavir

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

G-BA, 2014 [20].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 07. August 2014 - Dolutegravir

Anwendungsgebiet

Dolutegravir (Tivicay®) ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene:

Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)

- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren:

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

- c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt:

Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

- d) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt:

Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

- e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren:

Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin):**

Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie:**

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

- d) und e) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Individuellen antiretroviralen Therapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [25].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Juli 2014 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet: HIV, vorbehandelte Patienten ohne HIV-1 Mutationen mit Resistenzen assoziiert)

Anwendungsgebiet

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.

[Erweiterung des Anwendungsgebiets um antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne HIV-1 Mutationen, die bekanntermaßen mit Resistenzen assoziiert sind]

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Antiretroviral (ART) vorbehandelte Patienten:

Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2013 [15].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Dezember 2013 - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil

Anwendungsgebiet

Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil (Stribild®) zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Therapienaive Patienten:

Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)

b) Therapieerfahrene Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind:

Individuelle Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die Zulassung der Präparate ist jeweils zu beachten.

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin):**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen Therapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2012 [18].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Juli 2012 - Rilpivirin

Anwendungsgebiet

Edurant® in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)

Ausmaß des Zusatznutzens

Beleg für einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2012 [17].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Juli 2012 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil

Anwendungsgebiet

Eviplera® wird zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin:

Beleg für einen geringen Zusatznutzen

3.2 Cochrane Reviews

Mbuagbaw L et al., 2016, Jahr [32].

Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside or nucleotide-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals (Review)

Fragestellung

To determine which non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, either EFV or NVP, is more effective in suppressing viral load when given in combination with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors as part of initial antiretroviral therapy for HIV infection in adults and children.

Methodik

Population:

- adults and children infected with HIV and without prior exposure to antiretroviral therapy (ART), and women who had received short courses of NNRTIs for the prevention of mother-to-child transmission
- excluded: pregnant or lactating women and children under five years of age.

Intervention:

- triple-drug antiretroviral combination regimens for initial therapy containing two NRTIs plus EFV at any dose (EFV + 2NRTIs)

Komparator:

- triple-drug antiretroviral combination regimens for initial therapy containing two NRTIs plus NVP at any dose (NVP + 2NRTIs)

Endpunkte:

- Primäre Endpunkte:
 - percentage of participants achieving undetectable plasma HIV RNA concentration (viral load) over time (virological success)
 - mortality
 - progression to AIDS (clinical)
 - all severe adverse events
 - discontinuation rate
- Sekundäre Endpunkte:
 - change in mean CD4 cell count (immunological response)
 - treatment failure, prevention of sexual transmission of HIV
 - development of ART drug resistance
 - individual adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- 1996 bis August 2016

- MEDLINE, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) and ClinicalTrials.gov to 12 August 2016. We searched LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature) and the Web of Science, National Library of Medicine (NLM) Gateway from 1996 to 2009

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 RCTs, which included 3278 participants

Charakteristika der Population:

- Nur Erwachsene

Qualität der Studien:

Overall the quality of the evidence ranged from high to very low.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Baseline data reported?	Other bias
Ayala Gaytán 2004	?	?	-	?	+	+	+
Bonnet 2013a	+	+	-	+	+	+	+
Landman 2014	+	+	-	+	+	+	-
Manosuthi 2009a	?	?	-	+	-	+	+
Mateelli 2013	?	?	-	?	?	?	?
Núñez 2002	?	?	-	+	+	+	+
Sinha 2013	?	?	-	+	+	+	+
Sow 2006	?	?	?	?	?	?	?
Swaminathan 2011	+	+	-	+	+	+	+
van den Berg-Wolf 2008	+	+	+	+	+	+	+
van Leth 2004	+	+	-	+	+	+	-
Wester 2010	?	?	-	+	+	+	+

Studienergebnisse:

- little or no difference between EFV and NVP in **virological success** (RR 1.04, 95% CI 0.99 to 1.09; 10 trials, 2438 participants; high quality evidence)
- probably little or no difference in **mortality** (RR 0.84, 95% CI 0.59 to 1.19; 8 trials, 2317 participants; moderate quality evidence) and **progression to AIDS** (RR 1.23, 95% CI 0.72 to 2.11; 5 trials, 2005 participants; moderate quality evidence)
- no difference in **severe adverse events** (RR 0.91, 95% CI 0.71 to 1.18; 8 trials, 2329 participants; very low quality evidence)
- no difference in **discontinuation rate** (RR 0.93, 95% CI 0.69 to 1.25; 9 trials, 2384 participants; moderate quality evidence) and change in CD4 count (MD -3.03; 95% CI -17.41 to 11.35; 9 trials, 1829 participants; moderate quality evidence)
- no difference in **treatment failure** (RR 0.97, 95% CI 0.76 to 1.24; 5 trials, 737 participants; low quality evidence)
- development of **drug resistance**: stat. significantly less in the EFV arms (RR 0.76, 95% CI 0.60 to 0.95; 4 trials, 988 participants; moderate quality evidence)
- **adverse events individually**: EFV is associated with more people with impaired mental function (7 per 1000) compared to NVP (2 per 1000; RR 4.46, 95% CI 1.65 to 12.03; 6 trials, 2049 participants; moderate quality evidence) but fewer people with elevated transaminases (RR 0.52, 95% CI 0.35 to 0.78; 3 trials, 1299 participants; high quality evidence), fewer people with neutropenia (RR 0.48, 95% CI 0.28 to 0.82; 3 trials, 1799 participants; high quality evidence), and fewer people with rash (229 per 100 with NVP versus 133 per 1000 with EFV; RR 0.58, 95% CI 0.34 to 1.00; 7 trials, 2277 participants; moderate quality evidence)
- no difference in **gastrointestinal adverse events** (RR 0.76, 95% CI 0.48 to 1.21; 6 trials, 2049 participants; low quality evidence), pyrexia (RR 0.65, 95% CI 0.15 to 2.73; 3 trials, 1799 participants; low quality evidence), raised alkaline phosphatase (RR 0.65, 95% CI 0.17 to 2.50; 1 trial, 1007 participants; low quality evidence), raised amylase (RR 1.40, 95% CI 0.72 to 2.73; 2 trials, 1071 participants; low quality evidence) and raised triglycerides (RR 1.10, 95% CI 0.39 to 3.13; 2 trials, 1071 participants; low quality evidence)

Anmerkung/Fazit der Autoren

EFV and NVP are similarly effective in viral suppression, preventing HIV progression and reducing mortality. EFV is more likely to affect mental function, while NVP is more likely to cause signs of liver damage, reduced white blood cells and rash.

3.3 Systematische Reviews

Feng Q et al., 2019 [11].

Quadruple versus triple combination antiretroviral therapies for treatment naive people with HIV: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

Fragestellung

To evaluate the effects of four drug (quadruple) versus three drug (triple) combination antiretroviral therapies in treatment naive people with HIV, and explore the implications of existing trials for clinical practice and research

Methodik

Population:

- treatment naive people with HIV

Intervention:

- Quadruple combination antiretroviral therapies

Komparator:

- triple combination antiretroviral therapies

Endpunkte:

- effectiveness included undetectable HIV-1 RNA (<50 copies/mL), CD4 T cell count, virological failure, new AIDS defining events, and all cause mortality,
- the measure of safety was severe adverse effects (\geq grade 3) as a composite outcome.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, CENTRAL, Web of Science, and the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature from March 2001 to December 2016 (updated search in PubMed and EMBASE up to June 2018)

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Cochrane risk of bias tool was used for quality assessment

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twelve trials (including 4251 people with HIV)
- One study¹² included one triple cART arm and two quadruple cART arms, one study³³ included two triple cART arms and one quadruple cART arm, one study⁴⁰ included three triple cART arms and one quadruple cART arm, while the other nine studies included two arms (that is, one triple cART arm and one quadruple cART arm).

Charakteristika der Population:

- 1693 were assigned to receive quadruple cART
- mean age was 37.1 years (range 32.9-43.5) and the median proportion of male individuals was 77.1% (range 58-100%)
- Four studies recruited people with HIV with a mean CD4 T cell count above 200 cells/ μ L at baseline

Qualität der Studien:

- Five studies^{12 33-35 39} were at low risk of bias, one study⁴⁰ that reported data on undetectable HIV-1 RNA and virological failure was at high risk of bias due to incomplete outcome data,

and six studies^{19 20 36-38 41} were at unclear risk owing to insufficient reporting of randomisation and allocation concealment

Studienergebnisse:

- follow-up length varied from 48 to 144 weeks (median 48)
- none of the quadruple therapies was significantly better than any of the triple therapies in any trial on any of the outcomes assessed
- Meta-analyses showed that quadruple and triple cART had similar effects on all interested outcomes, with none of the point estimates favouring quadruple cART

Fazit der Autoren

In this study, effects of quadruple combination antiretroviral therapy were not better than triple combination antiretroviral therapy in treatment naïve people with HIV. This finding lends support to current guidelines recommending the triple regimen as first line treatment. Further trials on this topic should be conducted only when new research is justified by adequate systematic reviews of the existing evidence. However, this study cannot exclude the possibility that quadruple cART would be better than triple cART when new classes of antiretroviral drugs are made available.

Snedecor SJ et al., 2019 [36].

(assessed as up to date 2013)

Comparative efficacy and safety of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

we conducted a systematic review and NMA to evaluate DTG against other guideline-recommended core agents in treatment-naïve patients with HIV-1 infection, to update the earlier (2013) NMA

Methodik

Population:

- treatment-naïve patients with HIV-1

Intervention und Komparator:

- INSTIs (DTG, BIC, EVG/c, RAL), ritonavir-boosted PIs (ATV/r, DRV/r), and NNRTIs (EFV, RPV) plus LPV/r

Endpunkte:

- proportion of patients with VS at Week 48 and the change from baseline in CD4+ cell
- count at Week 48; Safety

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/MEDLINE, Embase, and Cochrane databases was undertaken in December 2016 and September 2017 to update the original search conducted in 2013

Qualitätsbewertung der Studien:

- quality of the studies selected was assessed based on study design, confounders, blinding, data collection methods, withdrawals, and dropouts, using the Effective Public Health Practice Project Quality Assessment (EPHPP) tool
- quality of each comparison was scored according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 36 studies involving 19.874 patients

Charakteristika der Population:

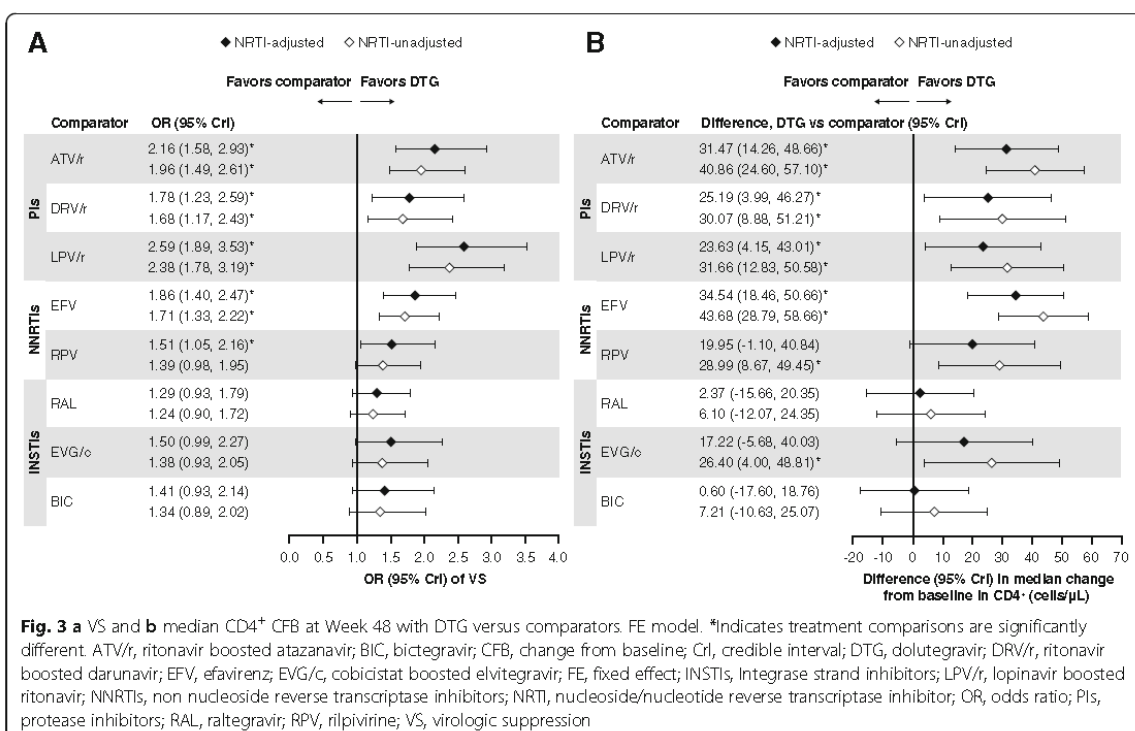
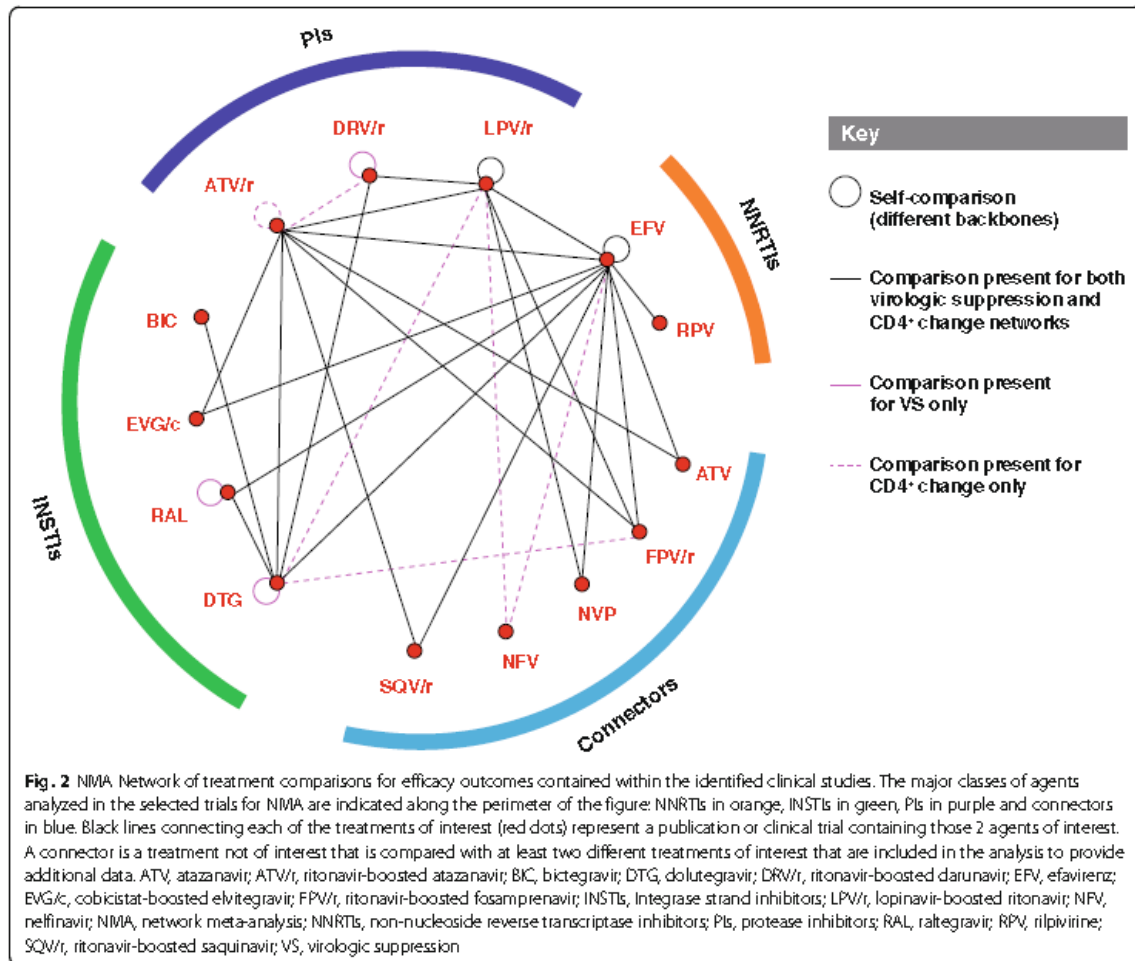
- All studies included in the NMA were similar with respect to patient characteristics and inclusion/exclusion criteria

Qualität der Studien:

- All but one study included in the NMA had an EPHPP rating of strong (n = 14) or moderate (n = 21)
- The open-label (not blinded) nature of the studies was the main factor contributing to the high number of moderately rated studies

Studienergebnisse:

- following connector core agents were included within the network: atazanavir (ATV), ritonavir-boosted fosamprenavir (FPV/r), nelfinavir (NFV), nevirapine (NVP), and ritonavir-boosted saquinavir (SQV/r) (see Fig.2)
- No meaningful heterogeneity or substantial inconsistency were observed between the NMA and the direct evidence; any heterogeneity observed was due to small sample sizes
- Virologic Suppression at Week 48
 - The odds of achieving VS at Week 48 were statistically superior for DTG versus all ritonavir-boosted PIs (ORs 1.78–2.59) and NNRTIs (ORs 1.51–1.86), and numerically higher but not significantly different from other INSTI core agents
 - The probability that treatment with an INSTI core agent would result in patients achieving VS at Week 48 ranged from 76 to 100% versus ritonavir-boosted PIs, and 50 to 100% versus NNRTIs; Amongst INSTIs, patients treated with DTG were more likely to achieve VS at Week 48 was 94–97%.
- Change in CD4+ cell count from baseline at Week 48
 - Treatment with DTG resulted in a significantly greater increase in mean CD4+ cell count from baseline at Week 48 than all ritonavir-boosted PIs (23.63–31.47 cells/ μ L) and EFV (34.54 cells/ μ L), and was similar to RPV and other INSTIs core agents
 - The probability that patients treated with INSTI core agents would achieve higher mean CD4+ cell counts at Week 48 ranged from 72 to 100% versus ritonavir-boosted PIs, and from 60 to 100% versus NNRTIs; Patients treated with DTG had higher probability of achieving a greater increase in mean CD4+ cell count at Week 48 compared with other INSTIs (53–93%) with differences in CD4+ cell counts between DTG and other core agents ranging from 0.60 cells/ μ L to 34.54 cells/ μ L



Fazit der Autoren

INSTI core agents had superior efficacy and similar safety to PIs and NNRTIs at Week 48 in treatment-naïve patients with HIV-1, with DTG being among the most efficacious, including in patients with baseline VL > 100,000copies/mL or \leq 200 CD4+cells/ μ L, who can be difficult to treat.

Tao X et al., 2019 [38].

Virologically suppressed HIV-infected patients on TDF-containing regimens significantly benefit from switching to TAF-containing regimens: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

To investigate whether TDF-containing regimens significantly benefited efficacy, safety, and tolerability in TAF-containing regimens in virologically suppressed HIV-infected patients.

Methodik

Population:

- virologically suppressed HIV-infected patients

Intervention:

- Tenofovir alafenamide (TAF)

Komparator:

- Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)

Endpunkte:

- Virologic response, CD4+ cell counts, Virologic failure, Safety

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched PubMed, Embase, Web of Science, and the Cochrane Trial Registry from January 2001 to July 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality assessment of included RCTs was undertaken using the Cochrane collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight independent RCTs, and altogether 7613 patients were recruited

Charakteristika der Population:

- 7613 patients were recruited; of these participants, 4434 were participants switching from TDF-containing regimens to TAF-containing regimens, and 3179 participants remain received TDF-containing regimens

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
DeJesus 2017 phase 3	+	-	-	-	+	?	?
DeJesus 2017 phase 3b	+	+	+	+	+	+	+
Gallant 2016 phase 3	+	+	+	+	+	+	+
Mills 2016 phase 3	+	-	-	-	+	+	+
Orkin 2017 phase 3	+	-	-	-	+	+	+
Orkin 2017 phase 3b	+	+	+	+	+	+	+
Post 2018 phase 3	+	+	+	+	-	-	?
Raffi 2017 phase 3	+	+	+	+	-	-	?

Studienergebnisse:

- Virologic response at weeks 48 and 96 virologic suppression (defined as less than 50 copies of viral load per mL) in the ART-experienced patients, with a total of 8169 adult patients evaluated (six with 48 weeks of follow-up and two with 96 weeks of follow-up)
 - Combined virologic response was achieved by 4473 (93.83%) of 4767 ART patients in the TAF-containing regimens; This achievement was significantly higher than those of the TDF-containing regimens involving 3134 (92.12%) of 3402 ART-experienced patients at weeks 48 and 96 (RR, 1.02; 95CI, 1.00–1.03; $p < 0.05$)
 - However, in the per-protocol (PP) analysis, for ART-experienced patients, the virologic response showed no significant difference between the two groups, including 2575 (98.47%) of 2615 ART- experienced patients in the TAF-containing regimens versus 1754 (98.37%) of 1783 ART-experienced patients in the TDF-containing regimens at week 48 (RR, 1.00; 95% CI, 0.99–1.01; $p > 0.05$)
- CD4+ cell counts
 - 7507 patients, were enrolled in the assessment of CD4 cell counts at weeks 48 and 96

- combined standardized mean difference (SMD) showed a significant increase in CD4+ cell counts by comparing the TAF-containing regimens with the TDF-containing regimens (SMD, 0.12; 95CI, 0.08 to 0.17; $p < 0.05$)
- Virologic failure
 - 55 patients from seven RCTs had virologic failure after 48 and 96 weeks of treatment
 - For the combined effect size of virologic failure, no significant difference was found in the ART-experienced patients between the two groups at week 48
 - In the subgroup analysis, the ART-experienced patients on the drug combination F/TAF regimen had significantly lower prevalence rate in virologic failure than that of F/TDF regimen at 48 weeks (RR, 0.09; 95CI, 0.01–0.7; $p < 0.05$)

Fazit der Autoren

In conclusion, our findings lead us to argue that TAF would be an alternative substitute for TDF in the treatment of HIV infection. The meta-analysis indicated that switching from TDF-containing regimens to TAF-containing regimens significantly benefited ART-experienced patients in maintaining viral suppression and was well tolerated at weeks 48 and 96. Furthermore, compared with those receiving the TDF-containing regimens, ART-experienced patients on the TAF-containing regimens had significant advantages in improving immune function, renal and bone parameters. The evidence suggested that those virologically suppressed HIV-infected patients on TDF-containing regimens significantly benefit from switching to TAF-containing regimens, resulting in better viral suppression, better immune reconstruction, and less bone and renal problems. These findings support guidelines recommending TAF-based regimens as a part of universal antiretroviral regimens.

Antinori A et al., 2018 [4].

Efficacy and safety of boosted darunavir-based antiretroviral therapy in HIV-1-positive patients: results from a meta-analysis of clinical trials

Fragestellung

To evaluate the efficacy, safety and tolerability of DRV/r-based regimens for treatment-naive HIV-1-infected patients or ART-experienced patients using reported RCTs.

Methodik

Population:

- HIV-positive patients: ART-naïve, ART-experienced failing and ART-experienced virologically controlled subjects
- Adult patients

Intervention/ Komparator:

- DRV (in at least one study arm)

Endpunkte:

- Virological response rate (viral load < 50 copies/ml) at 48 and 96 weeks
- discontinuation rate due to (severe) adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- in September 2016 using the Medline and EMBASE databases

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- For the ART-naïve patients, we included eight studies in this meta-analysis covering a total of 4430 adult patients evaluated (four with 48 weeks of FU and four with 96 weeks of FU).
- For the ART-experienced patients, data were available from three studies for failing subjects (a total of 1440 adult patients evaluated) and from 11 studies for virologically controlled subjects (a total of 1553 adult patients evaluated).

Qualität der Studien:

- The included studies achieved adequate sequence generation, but allocation concealment was not reported in all studies. All studies reported statistical analyses of the outcomes and addressed any incomplete data, such as loss to follow-up. All RCTs included were open-label; therefore, the two domains of performance bias and attrition bias were deemed to have a high risk of bias.

Studienergebnisse:

- virological response rate

- ART-naïve patients: In the intention-to-treat (ITT) analysis, the virological response rate with DRV/r was not significantly different from the comparator at weeks 48 and 96. A high degree of heterogeneity emerged between the RR estimates at week 48 (heterogeneity test $I^2 = 75\%$) and week 96 ($I^2 = 81\%$).
- ART-experienced patients: At week 48, the ITT analysis of the treatment-experienced failing subjects showed that the virological response rate was significantly higher for DRV/r than for the comparator group (RR 1.45, 95% CI: 1.01–2.08), but the heterogeneity test showed high variability among the studies ($p < 0.0001$). Conversely, for the treatment-experienced virologically controlled DRV/r group, no significant difference was found between the DRV/r and comparator groups and the variability of the study estimate was low ($I^2 = 32\%$).
- Discontinuation rate
 - Discontinuation rate due to adverse events (AEs) (13 studies): The DRV/r safety profile was not significantly different from that of the comparator.
 - Regarding the discontinuation rate due to serious adverse events (SAEs) (10 studies): difference between the DRV/r and the comparator was also not significant.

Fazit der Autoren

The evidence shown in this analysis confirms that DRV/r is an effective regimen for ART-naive and ART-experienced subjects, with no differences from the comparator arms detected. DRV/r was safe and well tolerated in every group of subjects. The good safety profile of DRV when used in monotherapy is highlighted.

Kommentare zum Review

- use of different comparators in the studies, inhomogeneity in the study duration, use of different time points for the efficacy/safety assessments, the wide timespan of the studies considered
- All the RCTs were open-label

Huang Y et al., 2018 [29].

Assessing the Efficacy of Lopinavir/Ritonavir-Based Preferred and Alternative Second-Line Regimens in HIV-Infected Patients: A Meta-Analysis of Key Evidence to Support WHO Recommendations

Fragestellung

To analyze virologic suppression and effectiveness of LPV/r-based second-line therapy in HIV-infected patients.

Methodik

Population:

- HIV treatment experienced patients over 12 years old who failed first-line NRTI- based regimens and were switched to LPV/r plus 2-3 NRTI regimens.

Intervention/Komparator:

- Second-line ART with LPV/r (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- Viral suppression, CD4 cell counts, drug resistance, adverse events, and self-reported adherence

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, PubMed, and EMBASE databases from inception to January 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

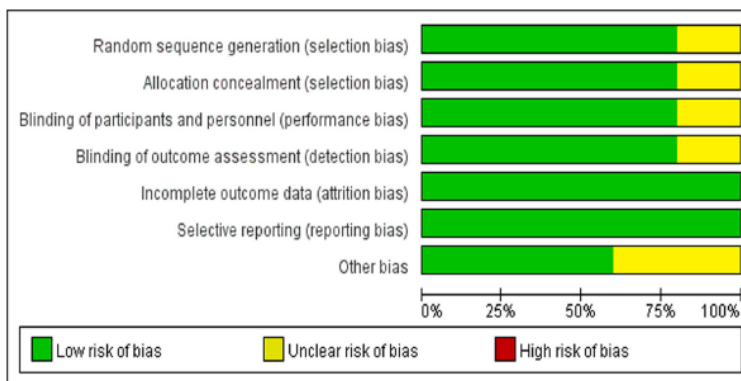
- Cochrane risk of bias tool / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nine studies comprising 3,923 patients

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Virologic suppression: There was no significant difference between LPV/r combined with RAL and LVP/r plus 2-3 NRTIs (the current standard of care second-line regimen) at 48 weeks, 96 weeks and 144 weeks.
- CD4 cell count recoveries: No statistical significance was found in CD4 cell count recoveries between LPV/r plus 2-3 NRTIs and simplified regimens (LPV/r plus raltegravir) at 48 weeks, 96 weeks, and 144 weeks.
- Four studies indicated that the virus had low-level resistance to LPV/r, and the most common clinically significant PI-resistance mutations were 46I, 54V, 82A/82F, and 76V; however, no virologic failure due to LPV/r resistance was detected.
- In addition, no statistical significance was found between the two groups in self-reported adherence, grade 3 or 4 adverse events or serious events.

Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis showed that LPV/r as a second-line ART regimen had good efficacy and little drug resistance. RAL plus LPV/r as an alternative second-line regimen was not inferior to LPV/r plus NRTIs in viral suppression, immunological reconstitution, grade 3 or 4

adverse events, serious events or treatment adherence. However, it is worth noting that RAL plus the LPV/r regimen was more likely to cause dyslipidemia.

Kommentare zum Review

- Most participants in the identified literature come from sub-Saharan African countries; few studies were contributed from other regions.
- two studies with the same participants and the same baseline characteristics, and the only difference was follow-up time.

Alzate Angel JC et al., 2017 [2].

Zidovudine/Lamivudine vs. Abacavir/Lamivudine vs. Tenofovir/Emtricitabine in fixed-dose combinations as initial treatment for HIV patients: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

Systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials comparing fixed doses of Tenofovir Disoproxil Fumarate / Emtricitabine (TDF/FTC), Abacavir / Lamivudine (ABC/3TC) and Zidovudine / Lamivudine (ZDV/3TC)

Methodik

Population:

- patients over 13 years of age with a confirmed diagnosis of HIV
- who were not previously exposed directly to any antiretroviral drug

Intervention / Komparator:

- fixed doses of Tenofovir Disoproxil Fumarate / Emtricitabine (TDF/FTC), Abacavir / Lamivudine (ABC/3TC) and Zidovudine / Lamivudine (ZDV/3TC)

Endpunkte:

- mortality
- clinical progression to AIDS
- virological response to antiretroviral therapy defined as the proportion of patients achieving a viral load below 50 copies/mL at 48 and 96 weeks after initiating antiretroviral therapy
- virological failure (HIV viral load >50 copies/mL 6 months after initiating therapy in people who continue with antiretroviral therapy);
- adherence to treatment
- immunological failure (CD4 count falling from baseline or persistently less than 100 cells/ μ L)
- hypersensitivity reaction to ABC (multiple organ syndrome occurring within the first 6 weeks after initiating ABC treatment)
- proportion of new cases of Acute Myocardial Infarction (AMI) or Acute Cerebrovascular Disease (CVD) after initiating antiretroviral therapy
- bone marrow suppression defined as the proportion of new cases of anemia and/or neutropenia after initiating antiretroviral therapy, lactic acidosis; lipodystrophy; renal abnormalities (tubulopathies, nephrolithiasis, interstitial nephritis); osteopenia, osteoporosis

Recherche/Suchzeitraum:

- 1995 until May 2014
- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), African Index Medicus (AIM), International Clinical Trials Registry Platform (WHO), ClinicalTrials.

Qualitätsbewertung der Studien:

- criteria recommended by Cochrane Collaboration and the Review Manager 5.3 program

Ergebnisse

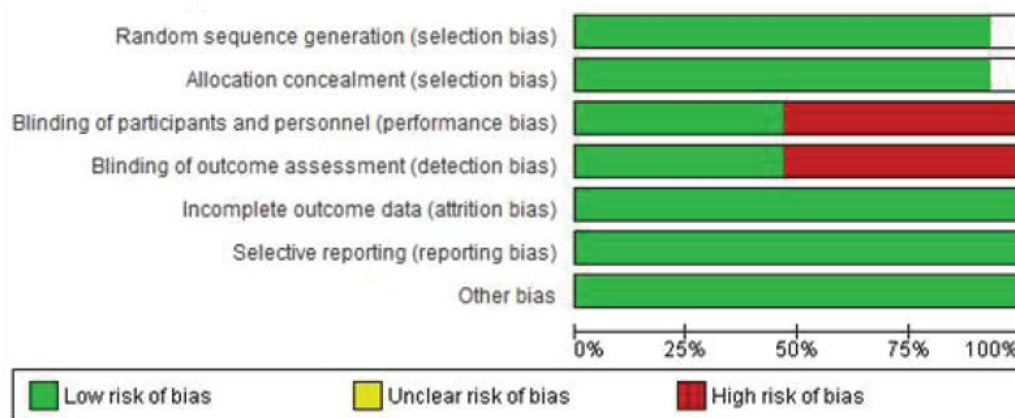
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 clinical trials

Charakteristika der Population:

- In all studies the random assignment was made on the basis of nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors.
- Three studies assigned efavirenz (EFV) as the third drug in both branches. One study randomly assigned TDF/FTC or ABC/3TC to EFV or atazanavir/ritonavir (ATV/r). A further study assigned ATV/r as the third drug. Finally, one study assigned lopinavir /ritonavir (LPV/r) as the third medication and one more randomized assignment with the entire treatment schedule ABC/3TC plus dolutegravir (DTG) or TDF/FTC plus EFV.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Direct comparisons:
 - Mortality: No differences were found in mortality in any of the comparisons.
 - Clinical progression to AIDS: Only one study with no differences between ABC/3TC and ZDV/3TC
 - Proportion of patients with viral load of <50 copies/mL at 48 weeks: ZDV/3TC vs. TDF/FTC: Only one study with ZDV/3TC inferior to TDF/FTC with RR (95% CI): 0.88 (0.79 - 0.98). No differences were found in the other comparisons.

- Proportion of patients with viral load of <50 copies/mL at 96 weeks: ABC/3TC vs. TDF/FTC: ABC/3TC inferior to TDF/FTC: RR (95% CI): 0.95 (0.92 - 0.98), I²=1%. ABC/3TC vs. ZDV/3TC: no data. ZDV/3TC vs. TDF/FTC: No differences were found.
- Virological failure: No differences were found in any of the comparisons
- Indirect comparisons:
 - Network meta-analysis could only be carried out with TDF/FTC vs. ZDV/3TC, and the proportion of patients with virological response, with no differences at 48 weeks nor at 96 weeks.
- Subgroup analysis were performed by third drug and by level of viral load prior to treatment, and found no differences in virological control.

Fazit der Autoren

The results obtained in this meta-analysis suggest significant differences in effectiveness outcomes (proportion of patients with viral load of <50 copies/mL) when direct comparisons were evaluated between ABC/3TC vs. TDF/FTC at 96 weeks or ZDV/3TC vs. TDF/FTC at 48 weeks, in favor of TDF/FTC. However, all comparisons were assessed by subgroup analysis, as the review of baseline characteristics in each study made it clear that there were differences in the third drug used, which generated clinical heterogeneity that did not allow for these results to be initially concluded as valid.

Balayan T et al., 2017 [5].

Ritonavir-Boosted Darunavir Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors versus Other Regimens for Initial Antiretroviral Therapy for People with HIV Infection: A Systematic Review

Fragestellung

To review the efficacy and safety of DRV/r in combination with two NRTIs compared to the current WHO standard regimens of efavirenz (EFV), DTG, LPV/r, ATV/r, and RAL with two NRTIs.

Methodik

Population:

- HIV-1-infected, ART-naive adults and adolescents

Intervention:

- DRV/r plus two NRTIs

Komparator:

- EFV, ATV/r, LPV/r, DTG, and RAL plus two NRTIs

Endpunkte:

- Viral Suppression, Mortality, Severe Adverse Events

Recherche/Suchzeitraum:

- to 6/2016

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, Literatura Latino Americana em Ciencias da Saude (LILACS), PubMed, and Web of Science

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs (2,986 participants)

Qualität der Studien:

- Overall bias risk was moderate. Evidence quality was also moderate.

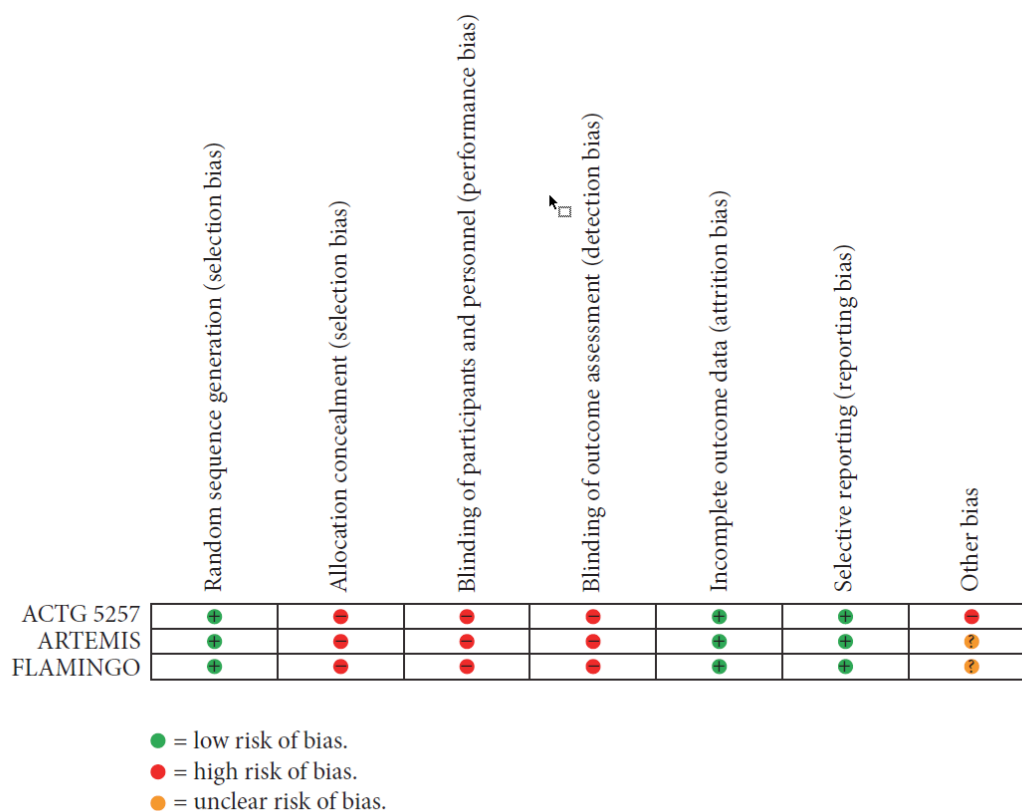


FIGURE 4: Risk of bias. Review authors' judgments about each risk of bias item for included studies.

Studienergebnisse:

- Viral load suppression:
 - In plasma viral load suppression, DRV/r outperformed ritonavir-boosted lopinavir at 48 weeks (RR 1.13, 95% CI 1.03–1.25), 96 weeks (RR 1.11, 95% CI 1.02–1.21), and 192 weeks (RR 1.20, 95% CI 1.07–1.35).
 - DRV/r was similar to dolutegravir at 48 weeks but less effective at 96 weeks (RR 0.84, 95% CI 0.75–0.93).
 - At 96 weeks, DRV/r underperformed raltegravir (RR 0.94, 95% CI 0.88–0.99) but was similar to ritonavir-boosted atazanavir.

- Mortality: no significant differences in mortality in any trial between patient arms randomized to DRV/r and those randomized to other regimens.
- Severe Adverse Events:

DRV/r versus LPV/r (ARTEMIS)	Events, DRV/r	Total, DRV/r	Events, LPV/r	Total, LPV/r	RR (95% CI)
≥1 SAE (192 weeks)	55	343	72	346	0.77 (0.56–1.06)
≥1 SAE (96 weeks)	34	343	55	346	0.62 (0.42–0.93)
≥1 SAE (48 weeks)	25	343	41	346	0.62 (0.38–0.99)
DRV/r versus DTG (FLAMINGO)	Events, DRV/r	Total, DRV/r	Events, DTG	Total, DTG	RR (95% CI)
≥1 SAE (96 weeks)	36	245	21	243	1.70 (1.02–2.83)
≥1 SAE (48 weeks)	13	245	26	243	0.50 (0.26–0.94)

Fazit der Autoren

We found three RCTs that directly compared DRV/r with other regimens for initial treatment of HIV infection in adults and adolescents. DRV/r appears to be superior to LPV/r in terms of durable viral suppression and immunologic recovery, inferior to DTG and RAL and similar to ATV/r. DRV/r-containing regimens should be considered in future international guidelines for initial therapy of HIV infections, but its utility has likely been eclipsed by better performing integrase inhibitor regimens.

Ewald H et al., 2017 [10].

Comparative effectiveness of tenofovir in HIV-infected treatment-experienced patients: systematic review and meta-analysis
Fragestellung

Fragestellung

to provide a consistent overview of the available randomized trial evidence on benefits and harms of switching to TDF-based treatments.

Methodik

Population:

- HIV-infected adults who had received ART not containing TDF (i.e. ART-experienced, TDF-naïve patients)

Intervention / Komparator:

- switching to a TDF-containing regimen with maintaining or switching to another non-TDF-containing regimen

Endpunkte:

- mortality, AIDS-defining events, virological failure, fractures, cardiovascular events, renal failure, rash, quality of life, CD4-cell count, HDL-, LDL-, total cholesterol, triglycerides, estimated glomerular filtration rate (eGFR), proteinuria, bone mineral density (BMD), and body fat change.

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 1/2015

- MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), LILACS, Science Citation Index, and the WHO Global Health Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 RCTs, n=2.210

Charakteristika der Population:

- In 3 RCTs treatment switch aufgrund von Therapieversagen, bei 14 aufgrund von Lipidstörungen

Qualität der Studien:

- All but one study had a high risk of bias.

Studienergebnisse:

- Mortalität (TDF-based regimens vs. other regimens)
 - No stat. significant difference: RR 0,69 (95%-CI 0,20;2,37), $I^2=0\%$, 9 RCTs, n=1.598
- Frakturen
 - No stat. significant difference: RR 0,65 (95%-CI 0,08;5,18), $I^2=0\%$, 3 RCTs, n=427
- CD4 Count
 - No stat. significant difference: MD $-13,76$ cells/mm³ (95%-CI $-37,63;10,12$), $I^2=44,8\%$, 7 RCTs, n=826
- Virologisches Versagen (RR for achieving HIV-1-RNA levels < 50 copies/mL)
 - No stat. significant difference: RR 1,02 (95%-CI 0,98;1,07), $I^2=12,6\%$, 8 RCTs, n=1.300
- Lipidwerte
 - All effect estimates indicated decreases of lipid levels (statistically significant for total cholesterol and triglycerides) in TDF-based regimens compared to other regimens

Fazit der Autoren

- This switching was not associated with mortality, fractures, CD4-cell count, body fat, virological failure, LDL- and HDL-cholesterol. Switching to TDF-based regimens, however, decreased total cholesterol, triglycerides, and BMD. Effects on eGFR were inconsistent
- The evidence is limited by the high risk of bias.

Kanters S et al., 2017 [30].

Comparative efficacy and safety of second-line antiretroviral therapy for treatment of HIV/AIDS: a systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

Comparative effectiveness and safety of available second-line ART regimens for adults and adolescents in whom first-line non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based regimens have failed.

→ systematic review and network meta-analysis

Methodik

Population:

- treatment experienced adults and adolescents with HIV, in whom a WHO-recommended first-line NNRTI-based regimen had failed, and who switched to ritonavir-boosted protease inhibitor, INSTI, or a ritonavir-boosted protease inhibitor plus INSTI regimens

Intervention/Komparator:

- Second-line ART regimens (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- Viral suppression, mortality, AIDS-defining illnesses or WHO stage 3–4 disease, discontinuations because of adverse events, serious adverse events.
- Mean change in CD4 cell counts was included as a secondary outcome.

Recherche/Suchzeitraum:

- published from Jan 1, 1996, to Aug 8, 2016
- EMBASE, MEDLINE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials for reports

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 papers pertaining to eight studies. These studies included 4778 patients from five continents, and most studies were from resource-limited settings.
- Six studies (five randomised controlled trials and one observational cohort study) including 3248 participants reported outcomes for viral suppression at 48 weeks, providing six distinct regimens that could be compared in the network meta-analyses.

Qualität der Studien:

- The quality of evidence in the included studies was heterogeneous, and was mostly of low or very low quality, with higher quality evidence for viral suppression and discontinuation outcomes. For viral load suppression, there was high quality evidence for the comparison between ritonavir-boosted lopinavir plus two NRTIs and ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir or with raltegravir induction, and moderate quality evidence for the comparison of ritonavir-boosted darunavir plus two NRTIs with the ritonavir-boosted lopinavir plus two NRTIs standard of care. Evidence for discontinuation outcomes was also of moderate quality.

Studienergebnisse:

The network was centred on ritonavir-boosted lopinavir plus two nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors.

- Ritonavir-boosted lopinavir monotherapy was the only regimen inferior to others. With the lower estimate of the 95% credible interval (CrI) not exceeding the predefined threshold of 15%, evidence at 48 weeks supported the non-inferiority of ritonavir boosted lopinavir plus raltegravir to regimens including ritonavir-boosted protease inhibitor plus two NRTIs with respect to viral suppression.
- Estimated efficacy of ritonavir-boosted darunavir was too imprecise to determine non-inferiority.
- Overall, regimens did not differ significantly with respect to continuations, AIDS-defining illnesses or WHO stage 3–4 disease, or mortality.

Fazit der Autoren

In summary, evidence derived from this meta-analysis supports (with heterogeneous quality of evidence) WHO's long-standing approach to the management of virological failure of second-line ART: ritonavir-boosted atazanavir or lopinavir plus two NRTIs. The current evidence provides no support for the belief that a ritonavir-boosted darunavir regimen would have any advantage over the current standard of care. With the exception of ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir, the evidence base is unable to provide strong support to alternative second-line options. Results of this systematic review clearly show a crucial absence of evidence informing the choice of second-line ART regimens. More clinical trials, particularly with alternative backbones and ritonavir-boosted darunavir, are needed to better guide WHO treatment strategy and policy, and to guide countries in their use of second-line regimens.

Kommentare zum Review

- Important outcomes, including mortality and AIDS defining illnesses, were limited by a very low number of events
- Studies were from various settings, including low-income, middle-income, and high-income, with most from low-income and middle-income countries.

Menshaw A et al., 2017 [33].

Efficacy and safety of atazanavir/ritonavir-based antiretroviral therapy for HIV-1 infected subjects: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

meta-analysis to compare the efficacy, safety, and metabolic effects of ATZ/r regimen versus commonly used antiretroviral drugs such as lopinavir (LPV) and darunavir (DRV) in HIV-1-infected patients

Methodik

Population:

- HIV-1–infected patients

Intervention:

- atazanavir boosted with ritonavir

Komparator:

- lopinavir or darunavir boosted with ritonavir

Endpunkte:

- Efficacy outcomes included virological failure (at 48 and 96 weeks), proportion of patients with plasma HIV RNA < 50 copies/ml (at 4, 12, 24, 36, 48, 72, and 96 weeks), and increase in CD4 cell count (cells/l) (at 48 and 96 weeks).
- Safety measures included the incidence of adverse events (AEs) leading to withdrawal (at 48 weeks), treatment-related grade 2–4 AEs (at 48 weeks), serious adverse events (SAEs) (at 48 weeks), grades 2-4 treatment-related diarrhea (at 48 and 96 weeks), nausea (at 48 and 96 weeks), vomiting (at 48 weeks), fatigue (at 48 weeks), rash (at 48 weeks), and jaundice (at 48 and 96 weeks).

Recherche/Suchzeitraum:

- until August 2016
- PubMed, Scopus, Embase and Cochrane CENTRAL

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs (3292 patients)
- four of which compared ATZ/r to DRV/r and five of which compared ATZ/r to LPV/r

Charakteristika der Population:

- In den Einzelstudien scheinen überwiegend Erwachsene ab 19 Jahren eingeschlossen zu sein.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aberg et al. 2012	+	?	-	-	+	+	-
Andersson et al. 2012	+	+	-	-	+	+	?
Johnson et al. 2005	+	?	-	-	+	+	-
Mallolas et al. 2009	+	?	-	-	+	+	?
Martinez et al. 2014	+	+	-	-	+	+	?
Miro et al. 2015	+	+	-	-	+	+	?
Molina et al. 2010	+	+	-	-	+	+	-
Ofofokun et al. 2015	+	?	-	-	?	+	?
Saunoy et al. 2014	+	?	-	-	+	+	?

Studienergebnisse:

- Virological failure (3 RCTs): no sign. difference between ATZ/r and LPV/r. No significant heterogeneity was found.
- Proportion of patients achieving HIV RNA<50 copies/ml (4 RCTs)
 - At week 4, 12, 24, 36, 48, and 72: no sign. difference between ATZ/r and LPV/r
 - At >= 96 weeks: the summary risk ratio favored the ATZ/r-treated group (RR 1.09, 95% CI [1.01, 1.17], p =0.02)
- CD4 cell count (cells/l) (4 RCTs, 1347 participants): no sign. difference between ATZ/r and LPV/r
- Safety outcomes:
 - The ATZ/r group had a lower incidence of grade 2-4 treatment-related diarrhea, compared to LPV/r at both 48 weeks (RR 0.23, 95% CI [0.13, 0.39], p <0.00001) and 96 weeks (RR 0.21, 95% CI [0.12, 0.36], p <0.0001); Similarly, the ATZ/r group was inferior to LPV/r in terms of nausea at 48 weeks (RR 0.54, 95% CI [0.34, 0.87], p = 0.01), but a marginally significant lower rate of nausea was observed at 96 weeks post treatment (RR 0.59, 95% CI [0.35, 1.01], p =0.05).
 - The rate of jaundice was significantly higher in ATZ/r treated patients, compared to those who received the LPV/r regimen. This effect was consistent across the studied endpoints: 48 weeks (RR 23.79, 95% CI [3.23, 175.16], p = 0.002) and 96 weeks (RR 25.77, 95% CI [3.51, 189.20], p =0.001).
 - No significant difference was found between ATZ/r and LPV/r groups regarding the other safety outcomes.

Fazit der Autoren

The ATZ/r regimen was generally as effective and well-tolerated as the LPV/r regimen for the treatment of HIV-1 patients.

Kommentare zum Review

- Studien zum Vergleich ATZ/r mit DRV/r: nur metabolische Endpunkte berichtet

Achhra AC et al., 2016 [1].

Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We did a systematic review and meta-analysis of randomised trials published in the past 8 years to assess the efficacy and safety of dual therapy versus standard three-drug regimens as a first-line, switch, or simplification regimen.

Methodik

Population:

- Erwachsene mit oder ohne vorherige ART aber ohne Therapieversagen oder Resistenzbildung

Intervention:

- dual-drug (from two independent classes) ART regimens

Komparator:

- triple-drug ART regimens (two NRTIs with an integrase inhibitor, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, boosted protease inhibitor, C–C chemokine receptor type 5 inhibitor, or fusion inhibitor anchor drug)
- Use of ritonavir or cobicistat as a boosting strategy was allowed in either group and not counted as an additional drug

Endpunkte:

- Primär: failure to achieve virological suppression at week 48; virological suppression was defined as a viral load of less than 50 copies per mL or less than 200 copies per mL
- Sekundär: serious adverse events (SAE); adverse events (AEs) leading to treatment discontinuation; and development of any major resistance mutations

Recherche/Suchzeitraum:

- between 01.01.2008 and 31.12.2015
- Primary search in Medline, Embase (via OVID), and the Cochrane Trial Registry

Qualitätsbewertung der Studien:

- Keine Nutzung eines standardisierten Instrumentes, sondern Extraktion und Untersuchung folgender Qualitätskriterien: method of concealment and blinding, completeness of outcome data, loss to follow-up, trial registration and publication status

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 RCT

Charakteristika der Population:

- All but one trial used a protease inhibitor as one of the dual drugs.
- Three first-line trials and two switch trials used maraviroc as one of the dual drugs.
- About 4052 (83%) of 4857 participants in the first-line and switch studies analysed were men, mean age was about 39·8 years (SD 3·6), mean CD4 cell count was 400 cells per μL (SD 145·6; 311 cells per μL [SD 65·7] in first-line studies and 591 cells per μL [SD 59·4] in switch studies). Mean viral load at baseline was about 4·6 log₁₀ copies per mL (SD 0·20) in the first-line studies.

Qualität der Studien:

- Nicht in Gesamtheit bewertet.
- All trials except one were open label.
- Loss to follow-up was low in all studies.
- Five studies have not been published but have been presented at conferences

Studienergebnisse:

Primärer Endpunkt: failure to achieve virological suppression at week 48

- No stat. significant difference between dual-therapy and triple-therapy
 - all studies: RR 1,14 (95% CI 0,91;1,43), $I^2=59,1\%$, $p<0,0001$
 - first-line: RR 1,17 (0,94;1,47), $I^2=50,6\%$, 11 RCTs, $p=0,027$ $n=3.244$
 - switch: RR 1,21 (0,72; 2,02), $I^2=67,3\%$, 10 RCTs, $p=0,001$ $n=1.577$
 - alle Studien ohne Maraviroc: RR 1,06 (0,85;1,32), $I^2=45,1\%$, $p=0,026$, 16 RCTs, $n=3.491$
 - Studien mit hoher Viruslast: RR 1,24 (1,03;1,49), $I^2=12,8\%$, $p=0,325$, 10 RCTs, $n=1.103$

Sekundäre Endpunkte

- overall there were 176 SAEs in the dual-therapy group compared with the 145 in the triple-therapy group. The pooled OR for SAEs for the dual-therapy compared with the triple-therapy group was 1,16 (95% CI 0,92–1,48) with low heterogeneity ($I^2=0,0\%$)
- The OR of for resistance mutations in dual-therapy group was 2,11 (95% CI 1,32–3,36) with negligible or low heterogeneity ($I^2=0,0\%$).

Fazit der Autoren

In ART-naive patients, dual therapy was associated with a higher risk of virological failure than in those who had previously received ART and had achieved virological suppression. After excluding trials that used maraviroc, the risk of failure in first-line dual therapy decreased substantially (from 20% higher risk to 7% higher risk). In patients with a baseline viral load of more than 100 000 copies per mL, dual therapy was associated with a 25% higher risk of failure than with standard triple therapy, which decreased to 17% (with the 95% CI crossing null) after excluding trials containing maraviroc.

Kommentare zum Review

Eingeschränkte Qualitätsbewertung der Studien

Borges AH et al., 2016 [6].

Nonnucleoside Reverse-transcriptase Inhibitor- vs Ritonavir-boosted Protease Inhibitor-based Regimens for Initial Treatment of HIV Infection: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Trials

Fragestellung

A systematic review to summarize results using metaanalysis could help to elucidate if NNRTI-based cART regimens are associated with different clinical viro-immunologic outcomes among treatment-naive individuals when compared with PI/r-based regimens.

Methodik

Population:

- treatment-naive HIV+ participants (Treatment naive was defined as absent or limited previous exposure to cART)
- Trials restricted to paediatric participants were excluded.

Intervention:

- NRTI backbone with NNRTI (nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors)

Komparator:

- NRTI backbone with PI/r (ritonavir-boosted protease inhibitor)

Endpunkte:

- primär: Tod oder klinischer Progress zu AIDS (defined as the occurrence of a new or recurrent Centers for Disease control and Prevention stage B or C event or WHO stage 3 or 4 condition)
- sekundär: Tod jeglicher Ursache, Progression zu AIDS, Therapieabbruch (wg. Toxizität oder fehlender virologischer Response), CD4⁺-Counts, HIV RNA Level

Recherche/Suchzeitraum:

- up to February 2016
- the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, and EMBASE for eligible trials

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 29 RCTs (9.047 participants)

Charakteristika der Population:

- Of 4569 participants assigned to an NNRTI-based regimen, 3510 received efavirenz and 1059 received nevirapine.
- Of 4478 participants assigned to a PI/r-based regimen, 2600 received lopinavir/r, 1627 received atazanavir/r, and 251 received another PI/r.
- Mittlere bzw. medianes Alter der Einzelstudien liegt zwischen 29 und 44

Qualität der Studien:

- All trials had low risk of selection bias due to sequence generation and allocation concealment, except 2 where it was judged as unclear.
- All trials used an open label design, leading to high risk of performance bias from lack of blinding of participants and personnel.
- The majority of trials had low risk of bias due to incomplete outcome data and selective outcome reporting.

Studienergebnisse:

Patient or Population: Treatment-Naive Human Immunodeficiency Virus-Positive Persons Enrolled in Randomized Controlled Trials
 Settings: Worldwide
 Intervention: NNRTI-based cART
 Comparator: PI/r-based cART

Outcomes (Time Frame of Absolute Effect)	Absolute Effects From Studies ^a (95% CI)			Relative Effect 95% CI	No. of Participants (Studies), Follow-up	Quality of the Evidence (GRADE)	Comments
	PI/r	NNRTI	Difference with NNRTI				
Death or disease progression	115 per 1000	118 per 1000	3 more per 1000 (15 fewer-25 more)	RR 1.03 (.87-1.22)	3825 (12)	High	
Death	48 per 1000	50 per 1000	2 more per 1000 (7 fewer - 12 more)	RR 1.04 (.86-1.25)	8311 (22)	High	
Progression to AIDS	60 per 1000	60 per 1000	0 fewer per 1000 (12 fewer- 15 more)	RR 1.00 (.80-1.25)	4740 (13)	High	
Treatment discontinuation overall	265 per 1000	297 per 1000	32 more per 1000 (19 fewer- 93 more)	RR 1.12 (.93-1.35)	8249 (24)	Moderate	Heterogeneity 80%
Treatment discontinuation due to toxicity	77 per 1000	93 per 1000	16 more per 1000 (10 fewer- 52 more)	RR 1.21 (.87-1.68)	6195 (21)	Low	Lack of blinding, wide 95% CI and heterogeneity 60%
Treatment discontinuation due to virologic failure	59 per 1000	93 per 1000	34 more per 1000 (5 more - 103 more)	RR 1.58 (.91-2.74)	5371 (17)	Moderate	Heterogeneity 69%
Virologic suppression at week 48	658 per 1000	678 per 1000	20 more per 1000 (13 fewer- 59 more)	RR 1.03 (.98-1.09)	6526 (18)	Moderate	Heterogeneity 68%
Mean CD4 increase at week 48	Mean	Mean	Mean difference 4.7 cells lower (14.2 lower - 5.8 higher)		6040 (17)	High	
Non-AIDS death	15 per 1000	11 per 1000	4 fewer per 1000 (10 fewer - 8 more)	RR 0.71 (.33-1.55)	2205 (12)	Moderate	<30 events

GRADE Working Group grades of evidence as follows: High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: we are very uncertain about the estimate.

Abbreviations: cART, combination antiretroviral therapy; CI, confidence interval; GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; NNRTI, nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor; PI/r, ritonavir-boosted protease inhibitors; RR, risk ratio.

^a The basis for the control group absolute risks from the studies is mean risk across study(ies) unless otherwise stated in comments. The intervention absolute risk and difference is based on the risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

Fazit der Autoren

To conclude, we found no difference in clinical and viro-immunologic outcomes between treatment-naive HIV+ persons randomized to NNRTI- or PI/r-based cART. Treatment discontinuation due to virologic failure was more common in those who received NNRTI, an effect mainly driven by nevirapine-based regimens.

Kommentar zum Review

Es ist unklar, ob Patienten im Alter zwischen 12 und 18 Jahren eingeschlossen wurden.

Kanters S et al., 2016 [31].

Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

Use a network meta-analysis to assess the comparative efficacy and safety of ART regimens available at present for the treatment of HIV in ART-naïve patients

Methodik

Population:

- adults and adolescents (aged 12 years or older) with HIV

Intervention /Komparator:

- Triple-Therapie mit 2 NRTIs und einem 3. Regime-definierendem Wirkstoff
- Vergleich der Triple-Therapien anhand ders 3. Wirkstoffs
- Lamivudine and emtricitabine were regarded as interchangeable.
- excluded: ART regimens with a single antiviral drug and those with two drugs that included one or more NRTIs were not deemed eligible. Similarly, with the exception of boosted regimens, ART regimens with four or more drugs were not eligible. Trials failing to report on backbone distribution or reporting imbalanced backbone distributions were excluded.

Endpunkte:

- primary outcomes:
 - viral suppression,
 - mortality,
 - AIDS defining illnesses,
 - discontinuations,
 - discontinuations due to adverse events, and
 - serious adverse events.

Recherche/Suchzeitraum:

- up to July 5, 2015
- MEDLINE, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool auf Einzelstudienenebene
- GRADE für die studienübergreifende Einschätzung der Qualität des Evidenzkörpers
- Konsistenz durch direkte/indirekte Vergleiche geprüft

Netzwerkmetanalyse

- using Bayesian hierarchical models

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 71 RCTs (34.032 participants assigned to 161 treatment groups)
- Direkte und indirekte Vergleiche
 - Efavirenz was the most well connected treatment, with both INSTI and ritonavir-boosted protease inhibitor drugs directly connected to it.
 - Several trials compared INSTI and ritonavir-boosted protease inhibitor drugs head-to-head, and several sources of indirect evidence were available to inform comparisons between efavirenz, INSTI drugs, and ritonavir-boosted protease inhibitor drugs.
 - Low-dose efavirenz was only linked to efavirenz head-to-head via one trial and was therefore compared with all other treatments indirectly.

Charakteristika der Population:

- None of the studies were restricted to adolescents only.

Qualität der Studien:

- Overall, trials were of generally good quality with low risk of bias.

Studienergebnisse (Netzwerkmetaanalyse):

- Viral suppression at 48 weeks and at 96 weeks
 - 70 trials including 31 404 patients
 - Ergebnis der Netzwerkanalyse (siehe Abbildung)
 - Dolutegravir was significantly better than efavirenz at 48 weeks and at 96 weeks.
 - Raltegravir was the only other treatment statistically superior to efavirenz
 - Lopinavir fared worst and was inferior to normal-dose efavirenz in addition to all INSTI drugs.
 - INSTI drugs, particularly dolutegravir, showed better viral suppression outcomes against most other third drugs; however, a comparison between INSTI drugs found that cobicistatboosted elvitegravir was inferior to dolutegravir and that this comparison was statistically significant at 96 weeks.
 - Low-dose efavirenz was statistically superior to nevirapine only at 96 weeks.
 - Rilpivirine was also superior to nevirapine.
- mortality, AIDS defining illnesses, serious adverse events
 - Keine aussagefähigen Daten (zu wenig Ereignisse)

EFV	1.90 (1.40-2.59)	1.45 (1.07-1.95)	1.10 (0.77-1.59)	0.69 (0.48-1.03)	0.93 (0.74-1.18)	0.99 (0.71-1.40)	0.49 (0.30-0.82)	1.19 (0.73-1.95)	1.34 (0.92-1.94)
1.87 (1.34-2.64)	DTG	0.76 (0.56-1.03)	0.58 (0.37-0.92)	0.36 (0.24-0.56)	0.49 (0.35-0.69)	0.52 (0.37-0.74)	0.26 (0.14-0.47)	0.63 (0.35-1.11)	0.71 (0.44-1.14)
1.40 (1.02-2.59)	0.75 (0.53-1.05)	RAL	0.76 (0.49-1.18)	0.48 (0.32-0.73)	0.64 (0.47-0.88)	0.68 (0.48-0.97)	0.34 (0.19-0.61)	0.82 (0.46-1.44)	0.93 (0.57-1.49)
1.28 (0.87-1.89)	0.68 (0.41-1.14)	0.91 (0.56-1.50)	EVG/c	0.63 (0.39-1.03)	0.84 (0.59-1.22)	0.90 (0.57-1.44)	0.45 (0.24-0.83)	1.09 (0.58-1.98)	1.22 (0.72-2.03)
0.76 (0.59-0.98)	0.40 (0.27-0.60)	0.54 (0.37-0.78)	0.59 (0.38-0.92)	LPV/r	1.34 (0.96-1.85)	1.43 (1.00-2.00)	0.72 (0.39-1.27)	1.73 (0.91-3.11)	1.94 (1.12-3.21)
0.90 (0.74-1.10)	0.48 (0.33-0.69)	0.64 (0.46-0.89)	0.70 (0.48-1.04)	1.18 (0.92-1.54)	ATV/r	1.07 (0.78-1.48)	0.54 (0.31-0.92)	1.28 (0.73-2.20)	1.45 (0.92-2.22)
0.91 (0.66-1.28)	0.49 (0.33-0.72)	0.65 (0.45-0.94)	0.71 (0.44-1.16)	1.21 (0.87-1.69)	1.02 (0.74-1.40)	DRV/r	0.50 (0.27-0.90)	1.20 (0.65-2.17)	1.36 (0.80-2.21)
0.87 (0.70-1.07)	0.46 (0.32-0.68)	0.62 (0.43-0.89)	0.68 (0.44-1.04)	1.15 (0.85-1.54)	0.97 (0.76-1.23)	0.95 (0.65-1.37)	NVP	2.42 (1.18-4.88)	2.72 (1.46-5.11)
1.16 (0.67-2.02)	0.62 (0.33-1.17)	0.82 (0.44-1.55)	0.90 (0.46-1.77)	1.52 (0.83-2.59)	1.29 (0.72-2.31)	1.26 (0.67-2.39)	1.33 (0.74-2.40)	low EFV	1.13 (0.61-2.13)
1.18 (0.90-1.55)	0.63 (0.41-0.98)	0.85 (0.55-1.28)	0.92 (0.57-1.48)	1.57 (1.07-2.25)	1.32 (0.93-1.83)	1.29 (0.83-1.98)	1.36 (0.96-1.92)	1.02 (0.56-1.87)	RPV

■ Treatment
■ 48 week network results, OR (95% CI)
■ 96 week network results, OR (95% CI)

Figure 3: Random-effects network meta-analyses of the relative efficacy of antiretrovirals for viral suppression

Data are OR (95% CI) of the row treatment relative to the column treatment (eg, the effect of dolutegravir relative to efavirenz is 1.87 with respect to viral suppression at 48 weeks). Bold values indicate comparisons that are statistically significant. ORs above 1 indicate higher efficacy in viral suppression. OR=odds ratio. EFV=efavirenz. DTG=dolutegravir. RAL=raltegravir. EVG/c=cobicistat-boosted elvitegravir. LPV/r=ritonavir-boosted lopinavir. ATV/r=ritonavir-boosted atazanavir. DRV/r=ritonavir-boosted darunavir. NVP=nevirapine. RPV=rilpivirine.

- drug-emergent serious adverse events
 - 39 trials and 20 650 patients
 - Most treatments were not statistically different from one another, with the exception of nevirapine, which was worse than all other treatments but one.
- discontinuations due to adverse events
 - Low-dose efavirenz, ritonavir-boosted darunavir, and INSTIs tended to be protective of discontinuations due to adverse events relative to standard-dose efavirenz.
 - The most protective effect relative to efavirenz was that of dolutegravir, followed by low-dose efavirenz.
- all-cause discontinuations
 - We found that all treatment effects relative to efavirenz were attenuated, with only dolutegravir and raltegravir remaining significantly better than efavirenz.
- CD4 cell count
 - 66 trials including 28 728 patients
 - At 24 weeks, only one comparison reached statistical significance, with dolutegravir showing a mean increase in CD4 count of 34 cells per μL (95% credible interval [CrI] 3.46–64.76) compared with standard-dose efavirenz.
 - At 48 weeks, a larger and better connected network found that all three INSTI drugs (dolutegravir, raltegravir, and cobicistatboosted elvitegravir) were superior to standard-dose efavirenz, with the mean differences in CD4 counts of 22.93 cells per μL for

dolutegravir, 20.09 cells per μL for raltegravir, and 18.45 cells per μL for cobicistat-boosted elvitegravir. We also found that both dolutegravir and raltegravir were superior to ritonavir-boosted protease inhibitors atazanavir and darunavir. Low-dose efavirenz was superior to standard-dose efavirenz (mean difference 25.49; 95% CrI 6.66–44.37).

Robustheit der Ergebnisse der Netzwerkmetaanalyse

- Direct and indirect evidence showed high agreement throughout the analyses, thus meeting the condition of consistency.
- The exceptions were two networks, viral suppression at 24 weeks and discontinuations, which each contained a loop presenting evidence of inconsistency. In both cases, this was resolved by removing the unboosted-atazanavir trials.
- Finally, for most outcomes, the random-effects model was chosen indicating some degree of heterogeneity, as would be expected.

Fazit der Autoren

The evidence suggests that dolutegravir is superior to standard-dose efavirenz, both as third drug, with respect to viral suppression and rates of discontinuation, whereas low-dose efavirenz is superior to standard-dose efavirenz with respect to rates of discontinuation and gains in CD4 cell counts.

(...) INSTIs compared with efavirenz, and to this end our results suggest a clear hierarchy within the INSTI class, with dolutegravir being the most efficacious, followed by raltegravir, and then elvitegravir.

In conclusion, our systematic literature review found that among ART-naive patients, the use of an INSTI plus two NRTIs, particularly dolutegravir and raltegravir, has superior efficacy and tolerance to regimens of efavirenz plus two NRTIs, and that low-dose efavirenz is non-inferior to standard-dose efavirenz.

Rutherford et al., 2016 [34].

Dolutegravir Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors versus Efavirenz Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors As Initial Antiretroviral Therapy for People with HIV: A Systematic Review

Fragestellung

In this paper we systematically review the efficacy and safety of DTG in combination with two NRTIs compared to the current WHO standard regimen of EFV with two NRTIs. The two NRTI backbones that we examine include ABC/3TC/DTG and TDF/3TC or FTC plus DTG.

Methodik

Population:

- HIV-1-infected, ARTnaïve adult patients

Intervention:

- DTG plus two NRTIs

Komparator:

- EFV plus two NRTIs

Endpunkte:

- clinical progression
- death
- viral suppression to non-detectable levels
- discontinuation of therapy
- immunologic recovery
- acquired resistance
- Grade III and IV severe adverse reactions

Recherche/Suchzeitraum:

- up to 3/2016
- Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase, Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed and Web of Science up to the search date

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs (934 participants)

Qualität der Studien:

- risk of bias across both trials was moderate

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
SINGLE	+	+	+	+	-	+	?
SPRING-1	+	?	?	+	+	+	?

Studienergebnisse:

- Klinische Progression: kein Gruppenunterschied (moderate quality evidence)
- Mortalität: kein Gruppenunterschied (low quality evidence)
- Viral suppression to <50 copies/mL
 - Nach 48 Wo. RR 1,10 (95%-CI 1,04;1,16), I²=0% (high quality evidence)
 - Nach 96 Wo. RR 1,12 (95%-CI 1,04;1,21), I²=0% (moderate quality evidence)
- Therapieabbruch
 - Nach 96 Wo. RR 0,27 (95%-CI 0,15;0,50), 1 RCT, n=833 (low quality evidence)
 - Nach 144 Wo. RR 0,28 (95%-CI 0,16;0,48), 1 RCT, n=833 (low quality evidence)
- Serious Adverse Events: keine Gruppenunterschiede (low quality evidence)
- Antiretrovirale Resistenz
 - INI resistance mutation: keine Resistenzen nach 96 Wo.
 - NRTI or NNRTI resistance mutation at 96 weeks: RR 0,09 (0,01;0,71), 0 Resistenzen DTG vs. 10 Resistenzen EFV, 2 RCTs, n=934

Fazit der Autoren

DTG appears to be superior to EFV in terms of durable viral suppression, absence of resistance and immunologic recovery.

Wang H et al., 2016 [39].

The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis

Fragestellung

to compare the efficacy and safety of TAF versus TDF in antiretroviral regimens for patients with HIV-1 and ultimately provide evidence for clinical application of TAF

Methodik

Population:

- HIV-1-infected adults (aged ≥18 years)

Intervention / Komparator:

- treatment with tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens

Endpunkte:

- Efficacy: HIV-1 RNA level (<50c/mL), virologic failure with resistance.
- Safety: at 48 weeks: adverse events, grade 3 or 4 laboratory abnormalities, renal outcomes and bone outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 3/2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

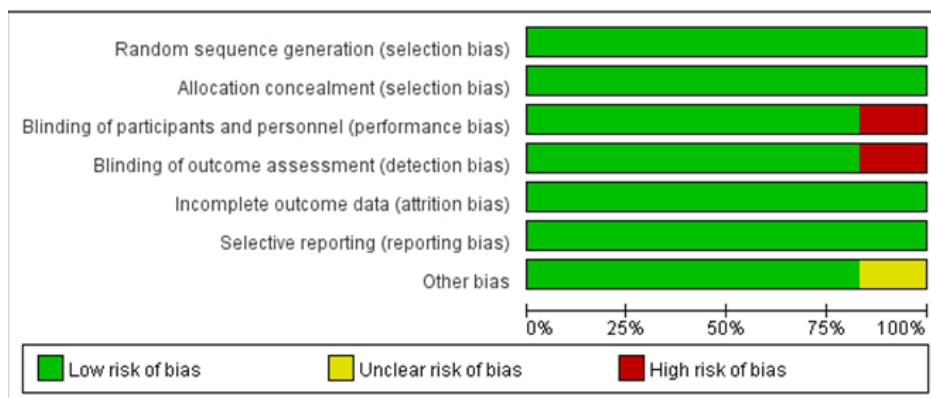
- 6 RCTs (n=5888)

Charakteristika der Population:

- 4 RCTs mit therapienaiven, 2 mit vortherapierten Patienten;

Qualität der Studien:

- alle RCTs mit low-risk of bias



Studienergebnisse:

- Viral suppression to <50 copies/mL RNA nach 48 Wochen
 - 93,6% in der TAF vs. 91,2% in der TDF-Gruppe, RR 1,02 (95%-CI 1,01;1,04), I²=9%, 5 RCTs, n=4.154
 - Kein signifikanter Unterschied in den RCTs mit therapienaiven Patienten
 - Vortherapierte Patienten: 96,4% in der TAF vs. 93,1% in der TDF-Gruppe, RR 1,03 (95%-CI 1,01;1,06), I²=33%, 2 RCTs, n=1.997
- virologic failure with resistance nach 48 Wochen
 - 0,8% in der TAF vs. 0,72% in der TDF-Gruppe, RR 1,03 (95%-CI 0,58;1,83), I²=0%, 6 RCTs, n=5.888
- Adverse events nach 48 Wochen
 - AEs insgesamt: keine Gruppenunterschiede, RR 1,05 (95%-CI 0,94;1,17), I²=79%, 4 RCTs, n=2.422
 - Grade 3 or 4 laboratory abnormalities: keine Gruppenunterschiede, RR 1,03 (95%-CI 0,86;1,23), I²=0%, 3 RCTs, n=2.056

Fazit der Autoren

Overall, in this meta-analysis, at week 48, viral suppression rates were similar between TAF and TDF group (90.2% vs 89.5%) for the naïve patients. Interestingly, the rate was higher in patients who switched to TAF regimens compared with patients who continued previous TDF regimens

(96.4% vs 93.1%). (...) Compared with TDF, TAF seemed to have advantages of improving renal and bone parameters for naive and experienced patients.

Hemkens LG et al., 2015 [28].

Comparative effectiveness of tenofovir in treatment-naive HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To assess effectiveness of tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-based treatments, including commonly used fixed dose co-formulations, on various patient-important outcomes and surrogate markers in ART-naive patients

Methodik

Population:

- HIV-infected patients without prior exposure to antiretroviral therapy of any age

Intervention:

- TDF based treatment

Komparator:

- any other ART without TDF

Endpunkte:

- mortality, AIDS-defining events, virological failure,
- fractures, cardiovascular events, renal failure, rash,
- quality of life,
- CD4 cell count, HDL-, LDL-, total cholesterol, triglycerides, estimated glomerular filtration rate (eGFR), proteinuria, bone mineral density (BMD), and body fat change.

Recherche/Suchzeitraum:

- up to 01/2015
- Medline, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), LILACS, Science Citation Index, and the WHO Global Health Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 trials (8297 patients)

Charakteristika der Population:

- Aus den publizierten Daten geht nicht hervor, ob Patienten < 18 Jahre eingeschlossen wurden.

Qualität der Studien:

- High risk of bias in 17 of 22 studies due to open study design, unclear randomization process and high attrition bias (large proportions of randomized patients not or not clearly included in analyses)
- Low risk of bias in 2 studies
- Unclear risk of bias in 3 studies

Studienergebnisse: TDF-based regimens versus other regimens

- Clinical events and deaths (18 studies): no sign. differences
 - RR for death: 0.88 (95%CI 0.60 to 1.30), $I^2=0\%$
 - RR for AIDS: 0.82 (95%CI 0.58 to 1.16), $I^2=0\%$
 - RR for fractures: 0.97 (95%CI 0.68 to 1.37), $I^2=0\%$
 - Effects similar in studies comparing TDF/FTC with ABC/3TC.
- no outcome data on quality of life
- Data on cardiovascular events, renal failure, proteinuria, and rash were very inconsistently reported using very heterogeneous definitions and were therefore not pooled
- Virological failure at 48 weeks (16 trials): no sign. differences
 - RR for “free of virological failure” (HIV-1-RNA levels <50 copies/ml) 1.03 (95%CI 0.99–1.07), $I^2=50\%$
 - Similar effects in trials comparing TDF/FTC with ABC/3TC (RR 1.02; 0.95–1.10), $I^2=79\%$
- CD4 cell count (14 trials): no sign. difference
 - mean difference (MD ;95%CI): 0.55 cells/ml (-15.24 to 16.33); $I^2=72\%$
- Lipid levels (8 trials): significantly decreased with TDF-based regimens versus other regimens: MD (95%CI):
 - LDL-cholesterol -9.53 mg/dl (-12.16 to -6.89); $I^2=14\%$
 - HDL-cholesterol -2.97 mg/dl (-4.41 to -1.53); $I^2=39\%$
 - total cholesterol -18.42 mg/dl (-22.80 to -14.04); $I^2=54\%$
 - triglycerides -29.77 mg/dl (-38.61 to -20.92); $I^2=0\%$
 - Similar effects in trials comparing TDF/FTC-based regimens with ABC/3TC-based regimens.
- Estimated glomerular filtration rate (8 trials)
 - Renal function significantly decreased over 48 weeks with TDF-based regimens vs other regimens: mean difference (95%CI): -3.47 ml/minute (-5.89 to -1.06); $I^2=74\%$
- Bone mineral density (4 trials)
 - greater relative decrease with TDF-containing treatments: MD (95%CI): hip: -1.41% (-1.87 to -0.94; $I^2=0\%$); lumbar spine: -1.26% (-1.84 to -0.68; $I^2=0\%$);
 - Similar effects in trial (n=1) comparing TDF/FTC with ABC/3TC
- Body fat (2 studies): No significant difference in changes of trunk and limb fat, no heterogeneity between trials

Fazit der Autoren

This analysis found no different comparative effects of TDF-based and non-TDF-based treatments on mortality, AIDS-defining events, fractures, CD4 cell count, and virological failure. Tenofovir disoproxil fumarate-based regimens were associated with more favorable lipid levels, but reduced BMD and eGFR. Effects were similar in trials comparing TDF/FTC versus ABC/3TC-based regimens, in particular for virological failure in relation to baseline viral load.

Kommentare zum Review

Eingeschränkte Ergebnissicherheit aufgrund des hohen Verzerrungspotentials der Einzelstudien und der z.T. hohen Heterogenität zw. den Studien.

Aus den publizierten Daten geht nicht hervor, ob Patienten < 18 Jahre eingeschlossen wurden.

3.4 Leitlinien

Saag MS et al., 2018 [35].

International Antiviral Society-USA Panel

Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018
Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel

Fragestellung

- updated recommendations for initiating therapy, monitoring individuals starting therapy, changing regimens, and preventing HIV infection for individuals at risk.
- focus on adults (≥ 18 years)
- These recommendations focus on HIV-1–infected adults in international, developed-world settings where antiretroviral drugs are generally available (approved by regulatory bodies or available by expanded access) or in late-stage development (new drug application filed).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- monatliche Updaterecherche seit der letzten Leitlinien-Version aus 2016
- internationale Expertengruppe
- syst. Literaturrecherche
- Konsensusprozesse

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and EMBASE literature searches up to April 2018

LoE / GoR

Category, Rating	Definition
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 randomized clinical trials published in the peer-reviewed literature
Ib	Evidence from ≥ 1 randomized clinical trials 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 presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings
III	Recommendation based on the panel's analysis of the accumulated available evidence

^a Adapted in part from Canadian Task Force on Periodic Health Examination.²

Sonstige methodische Hinweise

- Finanzierung durch die „IAS–USA - a not-for-profit, mission-based, nonmembership, educational organization“
- Col erfasst und bewertet
- Empfehlungen hervorgehoben, aber nicht mit Literatur verknüpft

Recommended Initial Regimens

Box 2. Selected Recommendations for Initial ART Regimens^a

Generally Recommended Initial Regimens (Listed in Alphabetic Order by InSTI Component)

- Bictegravir/TAF/emtricitabine (evidence rating A1a)^b
- Dolutegravir/abacavir/lamivudine (evidence rating A1a)^{c,d}
- Dolutegravir plus TAF/emtricitabine (evidence rating A1a)^{c,e}

Recommended Initial Regimens for Individuals for Whom Generally Recommended Regimens Are Not Available or Not an Option (Listed in Alphabetic Order by First Component)

- Darunavir/cobicistat plus TAF (or TDF)/emtricitabine (evidence rating A1a)^e
- Darunavir boosted with ritonavir plus TAF (or TDF)/emtricitabine (evidence rating A1a)^e
- Efavirenz/TDF/emtricitabine (evidence rating A1a)
- Elvitegravir/cobicistat/TAF (or TDF)/emtricitabine (evidence rating A1a)^e
- Raltegravir plus TAF (or TDF)/emtricitabine (evidence rating A1a for TDF)^e
- Rilpivirine/TAF (or TDF)/emtricitabine (if pretreatment HIV RNA level is <100 000 copies/mL and CD4 cell count is >200/μL) (evidence rating A1a)^e

TDF is not recommended for individuals with or at risk for kidney or bone disease (osteopenia or osteoporosis) (evidence rating BIII).

Initial 2-drug regimens are only recommended in the rare situations in which a patient cannot take abacavir, TAF, or TDF (evidence rating B1a).

Pregnant individuals with HIV infection should initiate ART for their own health and to reduce the likelihood of HIV transmission to the infant (evidence rating A1a).



Abbreviations: ART, antiretroviral therapy; InSTI, integrase strand transfer inhibitor; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

- ^a Components separated with a slash (/) indicate that they are available as coformulations.
- ^b There are fewer long-term safety and efficacy data with bictegravir than with dolutegravir.
- ^c There are important considerations related to interim reports of potential teratogenicity of dolutegravir when initiated before conception. See text for details.
- ^d Testing for HLA-B*5701 allele should be performed before abacavir use (evidence rating A1a); patients who test positive should not be given abacavir (evidence rating A1a). Because it typically takes several days or longer to obtain results for HLA-B*5701 testing, tenofovir-containing regimens should be used when starting ART on the same day as HIV diagnosis or until HLA-B*5701 testing results are available. In patients with or at high risk for cardiovascular disease, a tenofovir-containing regimen, rather than an abacavir-containing regimen, should be used if possible.
- ^e In settings in which TAF/emtricitabine is not available or if there is a substantial cost difference, TDF (with emtricitabine or lamivudine) is effective and generally well tolerated, particularly if the patient does not have, or is not at high risk for, kidney or bone disease.

When and How to Switch

Box 3. Selected Recommendations for When and How to Switch ART Regimens

- Review of the ART treatment history, regimen tolerability, comedications, and results of prior resistance tests is recommended before any treatment switches are made (evidence rating A1a).
- In patients with NRTI mutations, switching from a boosted PI to a regimen containing a drug with a low genetic barrier to resistance (eg, NNRTI or raltegravir) is not recommended (evidence rating A1a).
- HIV viral load should be checked 1 month after switching regimens to ensure virologic suppression has been maintained (evidence rating BIII).

Switching When Virologically Suppressed

- Patients taking older ART drugs with known toxicity should be questioned carefully to identify subtle adverse effects of which they may be unaware or that they may not attribute to the drug. The presence of these toxicities should prompt a change in regimen (evidence rating BIII).
- In general, if the older regimen is well tolerated without evidence of toxicity, there is little reason to switch to a newer regimen (evidence rating BIII).
- Proactive switching from TDF to TAF is recommended for patients at high risk of renal or bone toxicity (evidence rating B1a). Review of comedications is essential to ensure no change in dosing is required with the use of TAF.
- Switching from 3-drug regimens to certain 2-drug regimens in the setting of viral suppression, using dolutegravir/rilpivirine (evidence rating A1a), a boosted PI with lamivudine (evidence rating A1a), or dolutegravir with lamivudine (evidence rating A1a) can be used in patients with no prior virologic failure or transmitted drug resistance. (Longer-term follow-up is needed to confirm the durability of these strategies).
- Patients who are co-infected with HIV and HBV should receive a regimen that contains 2 drugs active against HBV, usually TAF or

TDF plus lamivudine or emtricitabine, in addition to a third ART drug (evidence rating A1a). Such patients should generally not be switched to 2-drug ART.

- Monotherapy with boosted PIs or dolutegravir is not recommended (evidence rating A1a).

Switching for Virologic Failure

- Resistance testing is recommended while taking the failing ART regimen or within 4 weeks of stopping (evidence rating A1a).
- Virologic failure should be confirmed and, if resistance is identified, a prompt switch to another active regimen using results of current and past resistance testing to prevent accumulation of additional resistance mutations is recommended (evidence rating B1a).
- Dolutegravir, plus 2 NRTIs (with at least 1 active by genotype) is recommended after initial treatment failure with an NNRTI (evidence rating A1a).
- A boosted PI plus 2 NRTIs (with at least 1 active NRTI) are recommended for initial treatment failure of an InSTI-containing regimen (evidence rating AIII).
- Dolutegravir plus at least 1 fully active other agent may be effective in the setting of raltegravir or elvitegravir resistance. Dolutegravir should be dosed twice daily in this setting (evidence rating BIII).
- A single active agent added to a failing regimen is not recommended (evidence rating A1a).
- For multiclass resistance, the next regimen should be constructed using drugs from new classes if available (evidence rating BIII).

Abbreviations: ART, antiretroviral therapy; HBV, hepatitis B virus; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

British HIV Association (BHIVA), 2016 [7].

British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update)

Fragestellung

- To provide guidance on best clinical practice in the treatment and management of adults with HIV infection on antiretroviral therapy (ART).
- The scope includes: (i) guidance on the initiation of ART in those previously naïve to therapy; (ii) support of people living with HIV (PLWH) on treatment; (iii) management of individuals experiencing virological failure; and (iv) recommendations in specific populations where other factors need to be taken into consideration.
- Specific populations include adolescents.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- syst. Literaturrecherche/-bewertung
- Konsensusprozess
- Beteiligung von 2 Patientenvertretern an der Leitlinienentwicklung
- öffentliches Stellungnahmeverfahren

Recherche/Suchzeitraum:

- October 2011 – August 2014 in Medline, Embase, The Cochrane library
- Abstracts from selected conferences were searched between 1 January 2011 and July 2015.
- For the 2016 interim update the panel reviewed newly licensed products and the writing panel developed a consensus opinion based on critic endpoints; appropriate sections were updated. Formal GRADE analysis of these products will be included in the 2017 update. Small changes were made to the virological failure section.
- All 2016 amendments are highlighted (*Hinweis der FBMed: Markierung unvollständig dargestellt*).

LoE / GoR

- BHIVA has adopted the modified GRADE system for its guideline development.
- In addition to graded recommendations, good practice points (GPP) were formulated, which are recommendations based on the clinical judgement and experience of the working group.

Strength of recommendation	
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')
Quality of Evidence	
Grade A	Grade A evidence means high-quality evidence that comes from consistent results from well-performed 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.

Sonstige methodische Hinweise

- Detaillierte Darstellung der Methodik sowie die Bewertung der Evidenz nach GRADE ist im Appendix der Leitlinie verfügbar.
- The guidelines will be next fully updated and revised in 2017.
- NHS Evidence has accredited the process used by the British HIV Association (BHIVA) to produce guidelines. Accreditation is valid for five years from July 2012 and is applicable to guidance produced using the processes described in the British HIV Association (BHIVA) Guideline Development Manual. More information on accreditation can be viewed at www.nice.org.uk/accreditation .

5.0 What to start

5.1 Summary of recommendations

We recommend that therapy-naïve PLWH start ART containing two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) plus one of the following: ritonavir-boosted protease inhibitor (PI/r), nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) or integrase inhibitor (INI) (1A).

Table 5.1. Summary recommendations for choice of ART

	Preferred	Alternative
NRTI backbone	Tenofovir-DF and emtricitabine Tenofovir-AF and emtricitabine	Abacavir and lamivudine ^{a,b}
Third agent (alphabetical order)	Atazanavir/r Darunavir/r Dolutegravir Elvitegravir/c ^c Raltegravir Rilpivirine ^d	Efavirenz

/r: boosted with ritonavir; /c: boosted with cobicistat

^a Abacavir is contraindicated if an individual is HLA-B*57:01 positive

^b Use recommended only if baseline viral load is $\leq 100,000$ copies/mL except when initiated in combination with dolutegravir in which case abacavir/lamivudine can be used at any baseline viral load.

^c Tenofovir-DF/emtricitabine/elvitegravir/c fixed-dose combination should not be initiated in individuals with creatinine clearance <70 mL/min; tenofovir-AF/emtricitabine/elvitegravir/c fixed-dose combination should not be initiated in patients with CrCl <30 mL/min

^d Use recommended only if baseline viral load is $\leq 100,000$ copies/mL

NB. The viral load advice for abacavir/lamivudine and rilpivirine applies only to initiating these agents in individuals with a detectable viral load – when these agents are used as a switch option in the context of viral load suppression the baseline viral load can be disregarded.

5.3 Which nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone

- We recommend therapy-naïve individuals start combination ART containing tenofovir-DF and emtricitabine or tenofovir-AF and emtricitabine as the preferred NRTI backbone (1A).
- We suggest abacavir and lamivudine is an acceptable alternative NRTI backbone in therapy-naïve individuals. In those with a baseline viral load $>100,000$, it should be used with caution if there are clinical reasons to prefer it over alternative NRTI backbones (2A).

The caution regarding baseline viral load does not apply if abacavir/lamivudine is used with dolutegravir (2A).

- Abacavir must not be used in individuals who are HLA-B*57:01-positive (1A).

5.4 Which third agent

- We recommend therapy-naïve individuals start combination ART containing atazanavir/r, darunavir/r, dolutegravir, elvitegravir/c, raltegravir or rilpivirine as the third agent (1A).
- We suggest that for therapy-naïve individuals, efavirenz is an acceptable alternative third agent (1A).

Erläuterungen / Zusammenfassung: When selecting a third agent from either the preferred or alternative options, factors such as potential side-effects, dosing requirements, dosing convenience, individual preference, co-morbidities, drug interactions and cost should be considered. In summary, efavirenz should no longer remain a preferred third agent and should now be considered an alternative. Because of similar critical treatment outcomes, atazanavir/r,

darunavir/r, dolutegravir elvitegravir/c, raltegravir and rilpivirine are all recommended as preferred third agents (with the caveat that rilpivirine is only recommended within its licence in individuals with a baseline viral load less than 100,000 copies/mL).

5.5 Novel antiretroviral therapy strategies

- We recommend against the use of PI monotherapy as initial therapy for treatment-naïve patients (1C).
- We suggest the use of darunavir/r-based dual ART regimen with raltegravir in treatment-naïve patients with CD4 count >200 cells/ μ L and viral load <100,000 copies/mL where there is need to avoid abacavir, tenofovir-DF or tenofovir-AF (2A).
- We recommend against the use of PI-based dual ART with a single NNRTI, NRTI or CCR5 receptor antagonist for treatment-naïve patients (1B).

6.0 Supporting individuals on therapy

6.3.2 Switching antiretrovirals in combination antiretroviral therapy

6.3.2.1 Recommendations

- We recommend, in individuals on suppressive ART regimens, consideration is given to differences in side-effect profile, drug–drug interactions and drug-resistance patterns before switching any ARV component (GPP).
- In individuals with previous NRTI resistance mutations, we recommend against switching a PI/r to either an NNRTI or an INI as the third agent (1B).

6.3.3 Protease inhibitor monotherapy

- We recommend against the use of PI monotherapy for routine ART (1A).
- We recommend against the use of PI monotherapy for individuals whose initial regimen has failed or who have established resistance to one more antiretroviral drugs (1A).

6.3.4 Treatment with one boosted protease inhibitor and one NRTI

- We suggest that a boosted PI plus lamivudine as an alternative to three-drug ART in individuals with viral suppression (2A)

7.0 Managing virological failure

7.3 Individuals with no or limited drug resistance

- We recommend for individuals experiencing virological failure on first-line ART with wild-type virus at baseline and without emergent resistance mutations at failure, switch to a PI/r- or PI/c-based combination ART regimen is the preferred option (1C).
- We recommend individuals experiencing virological failure on first-line ART with wild-type virus at baseline and limited emergent resistance mutations (including two-class NRTI/NNRTI) at failure, switch to a new PI/r- or PI/c-based regimen with the addition of at least one, preferably two, active drugs (1C).
- We recommend individuals experiencing virological failure on first-line PI/r or PI/c plus two-NRTI based regimens, with limited major protease mutations, switch to a new active PI/r or

PI/c 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 or PI/c to an INI or NNRTI as the third agent in individuals with historical or existing reverse transcriptase mutations associated with NRTI resistance or past virological failure on NRTIs (1B).

7.4 Individuals with multiple class virological failure with or without extensive drug resistance

- We recommend individuals with persistent viraemia and with limited options to construct a fully suppressive regimen are discussed at an MDT inclusive of a virologist /referred for expert advice (or through virtual clinic referral) (GPP).
- We recommend individuals with extensive drug resistance are switched to a new ART regimen containing at least two and preferably three fully active agents with at least one active PI/r such as twice-daily darunavir/r and one agent with a novel mechanism (an INI, maraviroc or enfuvirtide) with etravirine an option based on viral susceptibility (1C).
- We recommend in individuals without DRV resistance associated mutations, boosted-DRV can be given once daily (1C)
- We recommend individuals with extensive drug resistance including reduced darunavir susceptibility receive dolutegravir as the INI (1C).
- We suggest that consideration on an individual basis should be given to whether inclusion of NRTIs with reduced activity on genotypic testing will provide additional antiviral activity if the regimen
- includes three fully active drugs including a boosted PI (2C).
- We recommend all individuals receive intensive adherence support at the start and at regular intervals to support them on their new ART combination (GPP).

7.5 individuals with limited or no therapeutic options when a fully viral suppressive regimen cannot be constructed

- We recommend accessing newer agents through research trials, expanded access and named individual programmes (GPP).
- We suggest that consideration, on an individual basis, should be given to whether inclusion of NRTIs with reduced activity on genotypic testing will provide additional antiviral activity – this may well be the case where it is difficult to construct a regimen with three fully active drugs including a boosted PI (see Section 7.4) (2C).
- We recommend against discontinuing or interrupting ART (1B).
- We recommend against adding a single, fully active ARV because of the risk of further resistance (1D).
- We recommend against the use of maraviroc to increase the CD4 cell count when there is evidence for X4 or dual tropic virus (1C).
- We recommend in the context of triple class failure, where darunavir is being used as the boosted PI, it should be given with ritonavir twice-daily
- We recommend that in the context of triple-class failure and raltegravir/elvitegravir selected integrase resistance, twice-daily dolutegravir should be included as part of a new regimen where there is at least one fully active agent in the background regimen (1C).

World Health Organization (WHO), 2016 [40].

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach; second edition

Fragestellung

These guidelines provide guidance on the diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection, the care of people living with HIV and the use of antiretroviral (ARV) drugs for treating and preventing HIV infection.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update der Leitlinienversion von 2013
- Internationale, multidisziplinäre Expertengruppe mit Patientenvertretung und Vertretung durch Zivilgesellschaften
- syst. Literaturrecherche
- Konsensusprozesse
- Externer Reviewprozess
- Interessenskonflikte offengelegt

Recherche/Suchzeitraum:

- This edition updates the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs following an extensive review of evidence and consultations in mid-2015, shared at the end of 2015, and now published in full in 2016.

LoE / GoR

- Bewertung der Evidenz sowie Stärke der Empfehlung nach GRADE

Sonstige methodische Hinweise

- Age groups definition used in these guidelines
 - An adult is a person older than 19 years of age.
 - An adolescent is a person 10–19 years of age inclusive.
 - A child is a person 1 to younger than 10 years of age.
 - An infant is a child younger than 1 year of age.
- Unterteilung der Empfehlungen

Existing recommendation (not changed in 2016)

The recommendation was published in previous WHO guidelines. The source of the guideline is provided with the recommendation. These recommendations have not been reviewed or changed in 2015. The evidence base for these recommendations is included in the original source document.

Existing recommendation (reviewed and updated in 2016)

The recommendation was published in previous WHO guidelines, and evidence to inform the recommendation was reviewed for this edition. The supplementary web annexes of this guideline include evidence to support the recommendation. Where changes have been made to the strength of the recommendation, this is noted in the relevant chapter.

NEW

New recommendation (2016)

The recommendation is new and published for the first time in these guidelines. These recommendations address new topic areas or replace previous recommendations. The supplementary web annexes of these guidelines provide evidence to support the recommendation.

What to start: First-line ART

Table 4.1. First-line ART regimens for adults, pregnant or breastfeeding women, adolescents and children

First-line ART	Preferred first-line regimens	Alternative first-line regimens ^{a,b}
Adults	TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + DTG ^c TDF + 3TC (or FTC) + EFV ₄₀₀ ^{c,e} TDF + 3TC (or FTC) + NVP
Pregnant or breastfeeding women	TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + NVP
Adolescents	TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF (or ABC) + 3TC (or FTC) + DTG ^{c,d} TDF (or ABC) + 3TC (or FTC) + EFV ₄₀₀ ^{c,d,e} TDF (or ABC) + 3TC (or FTC) + NVP
Children 3 years to less than 10 years	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + EFV (or NVP)
Children less than 3 years	ABC (or AZT) + 3TC + LPV/r	ABC (or AZT) + 3TC + NVP

^a For adults and adolescents, d4T should be discontinued as an option in first-line treatment.

^b ABC or boosted protease inhibitors (ATV/r, DRV/r, LPV/r) can be used in special circumstances.


^c Safety and efficacy data on the use of DTG and EFV₄₀₀ in pregnant women, people with HIV/TB coinfection and adolescents younger than 12 years of age are not yet available.

^d Conditional recommendation, moderate-quality evidence.

^e EFV at lower dose (400 mg/day).

3TC lamivudine, ABC abacavir, AZT zidovudine, DRV darunavir, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FTC emtricitabine, LPV lopinavir, NVP nevirapine, r ritonavir, TDF tenofovir.

First-line ART for adults (older than 19 years of age)

- First-line ART for adults^a should consist of two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) plus a non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NNRTI) or an integrase inhibitor (INSTI).
- TDF + 3TC (or FTC) + EFV as a fixed-dose combination is recommended as the preferred option to initiate ART (strong recommendation, moderate-quality evidence).
- If TDF + 3TC (or FTC) + EFV is contraindicated or not available, one of the following alternative options is recommended:
 - AZT + 3TC + EFV
 - AZT + 3TC + NVP
 - TDF + 3TC (or FTC) + NVP (strong recommendation, moderate-quality evidence).
- TDF + 3TC (or FTC) + DTG or TDF + 3TC (or FTC) + EFV 400 mg/day may be used as alternative options to initiate ART (conditional recommendation, moderate-quality evidence). 
- Countries should discontinue d4T use in first-line regimens because of its well-recognized metabolic toxicities (strong recommendation, moderate-quality evidence).

^a Adults include pregnant and breastfeeding women, for whom additional guidance is found in Box 4.3.

3TC lamivudine, AZT zidovudine, d4T stavudine, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FTC emtricitabine, NVP nevirapine, TDF tenofovir
 Source: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

What ART regimen to switch to (second- and third-line ART)

Table 4.15. Preferred second-line ART regimens for adults, adolescents, pregnant women and children

Population		Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen	Alternative second-line regimens
Adults and adolescents		2 NRTIs + EFV (or NVP)	2 NRTIs ^b + ATV/r or LPV/r	2 NRTIs ^b + DRV/r ^c
		2 NRTIs + DTG		
Pregnant or breastfeeding women		2 NRTIs + EFV (or NVP)	2 NRTIs ^b + ATV/r or LPV/r	2 NRTIs ^b + DRV/r
Children	Less than 3 years	2 NRTIs + LPV/r	2 NRTIs ^b + RAL	Maintain the failing LPV/r-based regimen and switch to 2 NRTIs ^b + EFV at 3 years of age
		2 NRTIs + NVP	2 NRTIs ^b + LPV/r	2 NRTIs ^b + RAL ^d
	3 years to less than 10 years	2 NRTIs + LPV/r ^a	2 NRTIs ^b + EFV	2 NRTIs ^b + RAL ^d
		2 NRTIs + EFV (or NVP)	2 NRTIs ^b + LPV/r	2 NRTIs ^b + ATV/r ^d

^a ATV/r can be used as an alternative PI for children older than 3 months of age.

^b If ABC+ 3TC or TDF + 3TC (or FTC) was used in the first-line failing regimen, AZT + 3TC should be used in second-line and vice versa.

^c RAL + LPV/r can be used as an alternative second-line regimen in adults and adolescents.

^d DRV/r can be used as an alternative PI option in special situations.

3TC lamivudine, ABC abacavir, ATV atazanavir, AZT zidovudine, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FTC emtricitabine, LPV lopinavir, NRTI nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NVP nevirapine, PI protease inhibitor, r or RTV ritonavir, RAL raltegravir.

Second-line ART for adults and adolescents (older than 10 years of age)

Table 4.16. Summary of preferred second-line ART regimens for adults and adolescents

Target population	Preferred second-line regimen ^a	
Adults and adolescents	If d4T or AZT was used in first-line ART	TDF + 3TC (or FTC) + ATV/r or LPV/r ^{b,c}
	If TDF was used in first-line ART	AZT + 3TC + ATV/r or LPV/r ^{b,c}
Pregnant or breastfeeding women	Same regimens as recommended for adults and adolescents	
HIV and TB coinfection	If rifabutin is available	Standard PI-containing regimens as recommended for adults and adolescents
	If rifabutin is not available	Same NRTI backbones as recommended for adults and adolescents plus double-dose LPV/r (that is, LPV/r 800 mg/200 mg twice daily) ^d
HIV and HBV coinfection	AZT + TDF + 3TC (or FTC) + (ATV/r or LPV/r) ^b	



^a ABC and didanosine (ddI) can be used as NRTI back-up options but add complexity and cost without clinical advantages.

^b DRV/r can be used as an alternative PI option.

^c RAL + LPV/r can be used as an alternative second-line regimen (conditional recommendation, low-quality evidence).

^d Standard LPV/r and RTV-boosted saquinavir (SQV/r) doses with an adjusted dose of RTV (that is, LPV 400 mg/ RTV 400 mg or SQV 400 mg /RTV 400 mg twice daily) can be used as alternative options.

3TC lamivudine, ATV atazanavir, AZT zidovudine, d4T stavudine, FTC emtricitabine, LPV lopinavir, NRTI nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NVP nevirapine, PI protease inhibitor, r or RTV ritonavir, TDF tenofovir.

- Second-line ART in adults should consist of two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) plus a ritonavir-boosted protease inhibitor (PI).
- The following sequence of second-line NRTI options is recommended:
 - After failure on a TDF + 3TC (or FTC)-based first-line regimen, use AZT + 3TC as the NRTI backbone in second-line regimens.
 - After failure on an AZT or d4T + 3TC-based first-line regimen, use TDF + 3TC (or FTC) as the NRTI backbone in second-line regimens.
- Use of NRTI backbones as a fixed-dose combination is recommended as the preferred approach (strong recommendation, moderate-quality evidence).
- Heat-stable fixed-dose combinations of ATV/r and LPV/r are the preferred boosted PI options for second-line ART (strong recommendation, moderate-quality evidence).
- Heat-stable fixed-dose combinations of DRV/r can be used as an alternative boosted PI option for second-line ART (conditional recommendation, low-quality evidence). 
- A combination of RAL plus LPV/r can be used as an alternative second-line ART regimen (conditional recommendation, low-quality evidence). 

Source: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).



Third-line ART

- National programmes should develop policies for third-line ART (conditional recommendation, low-quality evidence).
- Third-line regimens should include new drugs with minimal risk of cross-resistance to previously used regimens, such as INSTIs and second-generation NNRTIs and PIs (conditional recommendation, low-quality evidence).
- Patients on a failing second-line regimen with no new ARV drug options should continue with a tolerated regimen (conditional recommendation, very low-quality evidence).

Source: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Table 4.19. Summary of sequencing options for first-, second- and third-line ART regimens in adults, adolescents, pregnant women and children

Population	First-line regimens	Second-line regimens	Third-line regimens
Adults and adolescents (>10 years)	2 NRTIs + EFV	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r ^a 2 NRTI + DRV/r ^b	DRV/r ^b + DTG ^c (or RAL) ± 1–2 NRTIs
	2 NRTIs + DTG	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r	DRV/r ^b + 2 NRTIs ± NNRTI
		2 NRTI + DRV/r	Optimize regimen using genotype profile
Pregnant or breastfeeding women	2 NRTIs + EFV	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r ^a	DRV/r ^b + DTG ^c (or RAL) ± 1–2 NRTIs
		2 NRTIs + DRV/r ^b	
Children (0–10 years)	2 NRTI + LPV/r	If less than 3 years: 2 NRTIs + RAL ^d	RAL (or DTG) ^f + 2 NRTIs DRV/r ^g + 2 NRTIs
		If older than 3 years: 2 NRTIs + EFV or RAL	
	2 NRTI + EFV	2 NRTIs + ATV/r ^e or LPV/r	DRV/r ^g + RAL (or DTG) ^f ± 1–2 NRTIs

^a RAL + LPV/r can be used as an alternative second-line regimen in adults and adolescents.

^b In PI-experienced patients, the recommended DRV/r dose should be 600 mg/100 mg twice daily.

^c Safety and efficacy data on the use of DTG in adolescents younger than 12 years and pregnant women are not yet available.

^d If RAL is not available, no change is recommended unless in the presence of advanced clinical disease progression or lack of adherence, specifically because of poor palatability of LPV/r. In this case, switching to a second-line NVP-based regimen should be considered. Based on approval of the use of EFV in children less than 3 years of age, an EFV-based regimen could be considered as an alternative. However, more data are needed to inform how best to use EFV in this population (see Table 4.18).

^e ATV/r can be used as an alternative to LPV/r in children older than 3 months of age. However, the limited availability of suitable formulations for children younger than 6 years of age, the lack of an FDC and the need for separate administration of RTV booster should be considered when choosing this regimen.

^f RAL can be used in children failing PI-based second-line treatment when DTG is not available and when RAL has not been used in a previous regimen. DTG is currently approved only for children 12 years and older; however, studies are ongoing to determine dosing in younger children, and approval for lower age groups is expected in the near future.

^g DRV/r should not be used in children younger than 3 years of age.

ATV atazanavir, DRV darunavir, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, LPV lopinavir, NNRTI non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NRTI nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NVP nevirapine, PI protease inhibitor, r ritonavir, RAL raltegravir.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichische AIDS Gesellschaft (ÖAIG), 2017 [9]. (vgl. auch Spinner CD et al. 2019 [37])

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion; S2k-Leitlinie, Version 7 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 29.11.2017

Fragestellung

antiretrovirale Therapie der HIV-1-Infektion

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Version 7 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 29.11.2017
- Diese Leitlinie stellt eine konsensbasierte S2k-Leitlinie dar. Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der Evidenz zugrunde liegt.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine systematische Recherche

LoE/ GoR

Diese Empfehlungen beruhen auf randomisierten kontrollierten Studien mit klinischen Endpunkten, randomisierten kontrollierten Studien mit Labormarkern als Endpunkten, Kohortenstudien und weiteren klinischen, pathophysiologischen und pharmakologischen Daten sowie der Meinung von Experten.

Die Empfehlungen zur Therapieeinleitung wurden in folgender Weise abgestuft:

Einstufung	Erklärung
„Soll erfolgen“	Die Therapie ist eindeutig indiziert.
„Sollte erfolgen“	Die Therapie ist indiziert, ein Abwarten ist jedoch vertretbar.
„Kann erfolgen“	Die Therapie ist vertretbar.
„Soll nicht erfolgen“	Die Therapie ist nicht indiziert.

Die Empfehlungen zur Auswahl der Substanzen bzw. Kombinationen für die Ersttherapie wurden wie folgt abgestuft:

Einstufung	Erklärung
„Empfohlen“	Bevorzugte Substanz bzw. Kombination.
„Alternative“	Kann gegeben werden, kann für bestimmte Patienten die bevorzugte Wahl darstellen.
„Nicht empfohlen“	Nur für begründete Einzelfälle, prinzipiell aber vertretbar.
„Nicht angezeigt“	Soll nicht gegeben werden.

Sofern bei den Empfehlungen eine Zustimmung von mehr als 75% der Anwesenden erreicht wurde (Starker Konsens [>95% der Teilnehmer] oder Konsens [>75-95%]), ist dies nicht extra im Text ausgewiesen. Bei mehrheitlicher Zustimmung (>50-75% der Teilnehmer) bzw. keinem Konsens (<50%) erfolgt eine Erläuterung im Text. Im Falle einer starken Ablehnung bestand die Möglichkeit, ein Minderheitenvotum abzugeben, das im Text erscheinen würde.

Sonstige methodische Hinweise

Diese Leitlinie stellt eine konsensbasierte S2k-Leitlinie dar. Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der Evidenz zugrunde liegt. Die LL wird ergänzend dargestellt.

Initialtherapie der HIV-Infektion (empfohlene Wirkstoffe bzw. Kombinationen)

2.2 Initialtherapie der HIV-Infektion

Zur Initialtherapie stehen Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI bzw. NtRTI), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Ritonavir- oder Cobicistat geboosterte Proteaseinhibitoren („PI/r“ bzw. „PI/c“) und Integrase-inhibitoren (INI) zur Verfügung. Alle PI sind in Kombination mit niedrig dosiertem (1-2 x 100 mg/d) Ritonavir(r) oder Cobicistat (150 mg/d) stärker wirksam als ohne Booster und werden deshalb nur in dieser Kombination empfohlen (48;49). Kombinationen aus 2 NRTI mit einem NNRTI, einem INI oder einem geboostertem PI haben sich als sehr wirksam, sicher und i.A. gut verträglich erwiesen (50-58;58-67)^{7,8,9}. Langzeitdaten über mehrere Jahre liegen nicht für alle Kombinationen vor. Eine Kombination von drei NRTI ist den anderen Optionen unterlegen (68).

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 (69). Dieser bezweckt 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 oder sogar einer nicht empfohlenen Kombination fortzuführen. Dieses Vorgehen entspricht dem Stand der Erkenntnis und steht daher nicht im Widerspruch zu diesen Leitlinien.



2.3 Nukleosid (NRTI)/-Nukleotidanaloga (NtRTI) bzw. Kombinationen

Aufgrund prospektiver randomisierter Studien und ihres günstigen Nebenwirkungsprofils sollten Emtricitabin oder Lamivudin bei fehlender Resistenz Bestandteil jeder Primärkombination sein. Abacavir, Tenofovir-Disoproxil, Tenofovir-Alafenamid und Zidovudin sind in Fixkombinationen mit Emtricitabin bzw. Lamivudin erhältlich.



2.3.1 Empfohlene Kombinationen

Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen (80). Wo nötig (z.B. Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz, Intoleranz), können Einzelsubstanzen verordnet werden.

Tenofovir-Alafenamid/Emtricitabin, TAF/FTC:

Die Kombination von Tenofovir-Alafenamid (TAF) und Emtricitabin (FTC) ist in zwei Dosierungen als Einzeltablette sowie in Fixkombination mit Elvitegravir/Cobicistat, Rilpivirin oder Darunavir/Cobicistat verfügbar. Die Standard-Dosis beträgt 25 mg TAF mit 200 mg FTC, in Kombination mit Ritonavir oder Cobicistat 10 mg TAF mit 200 mg FTC. TAF weist bei gleicher Wirksamkeit eine geringere Nieren- und Knochentoxizität als TDF, jedoch keine Senkung der Blutlipidwerte auf (58;62;81;81-83;83-88)¹¹ und wird **empfohlen**, jedoch nicht in der Schwangerschaft und während einer Tuberkulose-Therapie.

Abacavir/Lamivudin, ABC/3TC:

ABC/3TC ist in Kombination mit einem PI/r, NNRTI oder INI gut wirksam und im Allgemeinen gut verträglich (54;55;89-101), es kann jedoch eine u.U. lebensbedrohliche Hypersensitivitätsreaktion (HSR) auslösen. Diese ist mit dem HLA-B*5701 Antigen assoziiert, dessen Vorhandensein vor Therapie mittels HLA-Testung ausgeschlossen werden muss (102-104). Trotz HLA-B*5701-Negativität können in Einzelfällen HSR auftreten, sodass die Notwendigkeit zur diesbezüglichen Aufklärung und Überwachung nicht entfällt. In einer Reihe von Kohortenanalysen und Fallkontrollstudien ergab sich eine Assoziation von ABC mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen (105-109), denen allerdings andere Ergebnisse widersprechen (110). Eine Metaanalyse randomisierter Studien bestätigte ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch den Einsatz von ABC nicht (111;112). Bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sollte der Einsatz von ABC dennoch sorgfältig abgewogen werden. Die Einstufung der Kombination ABC/3TC als **empfohlen** erfolgt unter der Voraussetzung des Einsatzes ausschließlich bei HLA-B*5701-negativen Patienten¹².

Tenofovir-Disoproxil/Emtricitabin, TDF/FTC:

Die Kombination von Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF) und FTC ist in Kombination mit einem geboosterten PI, NNRTI oder INI gut wirksam und besser verträglich als Zidovudin/Lamivudin (113-115). Sie ist auch als Kombinationstablette mit Efavirenz (EFV), Rilpivirin (RPV) oder Elvitegravir/Cobicistat (EVG/c) erhältlich. Tenofovir-Disoproxil ist generisch als -Succinat, -Maleat oder -Phosphat in Fixkombination mit Emtricitabin verfügbar. Diese Leitlinien behalten die Abkürzung TDF für alle Salze bei. Tenofovir-Disoproxil kann zu einer proximal-tubulären Dysfunktion mit Proteinurie, Glukosurie und Phosphatverlust, einer glomerulären Niereninsuffizienz sowie einer Minderung der Knochendichte führen (116;117). Bei Kombination mit einem PI/r (insbesondere ATV/r) muss mit einer erhöhten Toxizität gerechnet werden. Wegen der im Vergleich mit TAF/FTC höheren Toxizität wird die Kombination von TDF und FTC als **Alternative** eingestuft. Die Einstufung erfolgt mit einem schwachen Konsens von 57% der Experten. 39% votierten für die Beibehaltung als „empfohlen“.

2.3.2 Weitere Kombinationen von Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga

Tenofovir-Disoproxil+Lamivudin, TDF+3TC:

TDF kann auch mit 3TC kombiniert werden. Dabei kann von vergleichbarer Wirksamkeit und Verträglichkeit wie bei TDF/FTC ausgegangen werden. Die Kombination wurde in weniger Studien eingesetzt, und es gibt zumindest bei Kombination mit NNRTI, nicht jedoch mit PI/r, Hinweise auf eine geringere Wirksamkeit von bzw. mehr Resistenzen unter 3TC als unter FTC (118-125). Die Kombination stellt daher eine **Alternative** zu TDF/FTC dar.

Zidovudin/Lamivudin, ZDV/3TC:

die Kombination ZDV/3TC muss zweimal täglich eingenommen werden. Ihre virologische Wirksamkeit ist geringer als die von TDF/FTC (113;114) und vergleichbar mit ABC/3TC (98), bei höherer Toxizität und höherer Rate an Resistenzen bei Therapieversagen. Im Vergleich zu den beiden anderen Kombinationen ist der Anstieg der CD4+ T-Zellzahlen etwas geringer. ZDV ist mit der Entwicklung einer Lipoatrophie assoziiert. Es wird daher **nicht empfohlen**.

2.4 Integrase-Inhibitoren (INI)

Dolutegravir, DTG:

DTG weist in Kombination mit TDF/FTC und ABC/3TC im Vergleich zu EFV und DRV/r eine bessere virologische Wirksamkeit auf und ist RAL nicht unterlegen (55;56;100;126). Unter DTG traten im Vergleich zu EFV und RAL bei Therapieversagen seltener Resistenzmutationen auf. In der FLAMINGO-Studie kam es bei virologischem Versagen weder unter DRV/r noch unter DTG zu Resistenzmutationen (57;127). Dolutegravir wird für die Initialtherapie **empfohlen**.

Raltegravir, RAL:

RAL weist in Kombination mit TDF/FTC über 48 (128) und 96 Wochen (129;130) eine vergleichbare Wirksamkeit wie EFV plus TDF/FTC, weniger Nebenwirkungen und nach 192 Wochen eine leicht bessere Wirksamkeit(60) auf. In einer Präparation mit 2 Tabletten zu je 600 mg kann RAL auch einmal täglich gegeben werden (63). RAL wird für die Primärtherapie **empfohlen**.

Elvitegravir/Cobicistat, EVG/c

EVG bedarf eines pharmakologischen Boosters durch Cobicistat. Es ist nur in fixer Kombination mit TDF/FTC beziehungsweise TAF/FTC (s.o.) verfügbar. Gegenüber EFV und ATV/r besteht Nichtunterlegenheit bei vergleichbarer Häufigkeit von Nebenwirkungen (58;59;131;132). Nachteile der Fixkombinationen sind pharmakokinetische Interaktionen von Cobicistat mit Begleitmedikamenten, u.U. zu niedrige Plasmaspiegel während der Schwangerschaft und eine höhere Rate an Resistenzmutationen bei Therapieversagen im Vergleich zu ATV/r. Die Fixkombination mit TAF an Stelle von TDF weist weniger renale und ossäre Nebenwirkungen auf (82;85;133) und ermöglicht die Anwendung bis zu einer eGFR von 30 ml/min/m² (134;135) (Vgl. TDF: eGFR >70 ml/min/m²). EVG ist als TAF/FTC/EVG/Cobicistat verfügbar, das bei gleicher Wirksamkeit wie TDF/FTC/EVG/c eine geringere Toxizität aufweist (82).

EVG wird als Kombinationspräparat mit TAF/FTC/Cobicistat mit den o.g. Einschränkungen **empfohlen**.

Als Kombinationspräparat mit TDF/FTC/Cobicistat stellt EVG eine **Alternative** dar.

2.5 Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)

Rilpivirin, RPV:

RPV war EFV in den ECHO- und THRIVE-Studien sowie der STAR-Studie nicht unterlegen (64;136-138). Einer besseren Verträglichkeit stand eine höhere virologische Versagerrate gegenüber, insbesondere bei Patienten mit einer Ausgangs-Plasmavirämie >100.000 Kopien/mL, für die es nicht zugelassen ist. Dies galt nicht bei Umstellung auf 2 NRTI + RPV bei supprimierter Plasmavirämie (139) (s.a. 3.4). Unter RPV traten mehr Resistenzen und Kreuzresistenzen gegenüber NNRTI und NRTI auf als unter EFV (140;141). Zur Förderung der Resorption muss es mit einer Hauptmahlzeit eingenommen werden. RPV weist eine pH-abhängige Resorption auf und kann daher nicht mit Protonenpumpen-Inhibitoren kombiniert werden. RPV wird einmal täglich gegeben und ist auch in einer Fixkombination mit TAF/FTC oder TDF/FTC verfügbar.

RPV wird in Kombination mit TAF/FTC mit den o.g. Einschränkungen und nur bei Patienten mit einer Ausgangs-Plasmavirämie ≤ 100.000 Kopien/mL **empfohlen** und ist **bei >100.000 Kopien/mL nicht angezeigt**. Bei Kombinationen mit TDF/FTC oder ABC/3TC stellt es eine **Alternative** dar.

Efavirenz, EFV:

EFV ist Lopinavir/r bezüglich der Virussuppression überlegen (52) und Dolutegravir (100) und Raltegravir unterlegen (60); im Falle eines Therapieversagens kommt es häufiger als unter PI/r (142) und Dolutegravir zu Resistenzen (55). Unter EFV werden allergische Exantheme, Fettstoffwechselstörungen und vor allem in den ersten Wochen zentralnervöse Nebenwirkungen wie Schlafstörungen und Benommenheit beobachtet, die sich zumeist im Verlauf bessern. Weiterhin können psychiatrische Nebenwirkungen (Depression) und Verlängerung der QT-Zeit auftreten. Eine Meta-Analyse klinischer Studien zeigte eine erhöhte Frequenz suizidaler Gedanken bzw. von Suizidversuchen unter EFV-haltiger Therapie (143). Neuropsychiatrische Nebenwirkungen sind die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch.

Bezüglich der Anwendung von EFV in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter wird auf die deutsch-österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft verwiesen¹³. Trotz Teratogenität im Tierversuch erscheint danach ein genereller Verzicht in dieser Situation nicht notwendig. EFV ist auch in Fixkombination mit TDF und FTC verfügbar.

EFV in Kombination mit zwei Nukleosidanaloga (s.o.) wird wegen der o.g. Einschränkungen **nicht empfohlen**.

Nevirapin, NVP:

Für NVP gibt es weniger Daten aus randomisierten prospektiven Langzeitstudien zur Initialtherapie als für EFV. In zwei prospektiven randomisierten Studien hat es sich als ähnlich wirksam erwiesen (144;145). Die Wirksamkeit ist mit der von Atazanavir/r vergleichbar (146), allerdings treten bei Therapieversagen häufiger Resistenzen auf (147). Nebenwirkungen umfassen kutane Arzneimittelreaktionen und Hepatotoxizität. Die Rate an allergischen Exanthenen ist etwa gleich wie bei EFV. Unter NVP wurde eine höhere Lebertoxizität beobachtet, für die nach Metaanalysen von prospektiven Studien (148) und Kohorten (149) weibliches Geschlecht, asiatische Abstammung und höhere prätherapeutische CD4-Zellzahlen sowie eine vorbestehende Lebererkrankung Risikofaktoren darstellen (Tabelle 2). Daher sollten Frauen mit CD4+-Zellzahlen >250/μL und Männer mit einer CD4+-Zellzahl >400/μL zur Therapieeinleitung kein NVP erhalten. Bei einer späteren Umstellung auf NVP ist die aktuelle CD4+-Zellzahl nicht prädiktiv (150). Für NVP steht eine 400 mg-Tablette zur Verfügung, die eine einmal tägliche Dosierung erlaubt. Zu



beachten ist eine 14-tägige Eindosierungsphase mit 200 mg pro Tag bei Therapieeinleitung. Nevirapin wird wegen relativ hoher Resistenzraten und hoher Toxizität in Kombination mit 2 NRTI **nicht empfohlen**.

Etravirin, ETV:

ETV wies in einer Phase 2-Studie bei weniger Nebenwirkungen eine mit Efavirenz vergleichbare virologische Wirksamkeit auf (151). Es ist nur in der Therapie vorbehandelter Patienten gut untersucht, nur dafür und nur in Kombination mit einem PI/r zugelassen und wird daher für die Primärtherapie **nicht empfohlen**.

2.6 Proteaseinhibitoren (PI)

Darunavir/r, DRV/r; Darunavir/c, DRV/c:

DRV/r wird in der Primärtherapie in einer Dosis von 800 mg einmal täglich mit 100 mg Ritonavir gegeben. Es war in der ARTEMIS-Studie Lopinavir/r nach 48 Wochen nicht unterlegen (152) und nach 96 Wochen überlegen (153). In offenen Vergleichsstudien mit Dolutegravir und Raltegravir war DRV/r bezüglich des virologischen Ansprechens signifikant unterlegen, jedoch ohne dass Resistenzen auftraten (57). DRV kann auch durch 150 mg Cobicistat²⁴ anstelle von Ritonavir geboostert werden (154); in Österreich ist DRV/c auch als Fixkombination verfügbar. In Deutschland steht Darunavir auch als Fixkombination mit TAF/FTC und Cobicistat zur Verfügung. Wesentliche Nebenwirkungen sind Übelkeit, Diarrhoe und selten Exantheme. Es bestehen Hinweise auf eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch DRV/r (155). DRV/r wird in Kombination mit TAF/FTC oder ABC/3TC **empfohlen**, mit TDF/FTC ist es eine **Alternative**.

Atazanavir/r, ATV/r:

ATV wird einmal täglich mit 100 mg Ritonavir gegeben. Es ist LPV/r und DRV/r nicht unterlegen (156;157). Das Ansprechen war in der ACTG5202-Studie mit dem von EFV vergleichbar (97;158). In der offenen ACTG5257-Studie wurde unter ATV/r eine höhere Abbruchrate v.a. wegen Ikterus bei vergleichbarer virologischer Wirksamkeit wie DRV/r beobachtet (157). ATV kann auch mit Cobicistat anstelle von Ritonavir kombiniert werden (159). Wesentliche Nebenwirkung ist ein Ikterus durch Bilirubin-Konjugationsstörung. ATV/r ist mit dem erhöhten Risiko einer Niereninsuffizienz und vereinzelt einer Nierensteinbildung assoziiert. Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren erfordert eine Dosiserhöhung. ATV/r in Kombination mit 2 NRTI ist eine **Alternative**.

Lopinavir/r, LPV/r:

LPV/r wird zweimal täglich gegeben; einmal tägliche Gabe ist bei unvorbehandelten Patienten möglich (160-162). Wesentliche Nebenwirkungen sind gastrointestinal (Übelkeit, Diarrhoe, Flatulenz) und metabolisch (Anstieg der Serumlipide) (156). In der D:A:D-Kohorte wurde eine kumulative Erhöhung des

kardiovaskulären Risikos und eine Assoziation mit einer Niereninsuffizienz beobachtet (107;163-165). LPV/r wird wegen höherer Toxizität als ATV/r und DRV/r für die Primärtherapie **nicht empfohlen**.

Fosamprenavir/r, FPV/r:

FPV/r wies im direkten Vergleich in der KLEAN-Studie bis 144 Wochen gegenüber LPV/r weder Vor- noch Nachteile auf (96). Es kann ein- oder zweimal täglich dosiert werden. Das Toxizitätsprofil ähnelt LPV/r, vereinzelt kommt es zu Exanthemen. Nachteile sind die fehlende Koformulierung mit Ritonavir und das Fehlen neuerer vergleichender Studien. FPV/r wird **nicht empfohlen**.

Saquinavir/r, SQV/r:

SQV/r war in der relativ kleinen GEMINI-Studie bis 48 Wochen LPV/r nicht unterlegen (166). Nebenwirkungen sind vorwiegend gastrointestinaler Natur. Wegen einer möglichen QTc-Verlängerung¹⁵ wird von einer Kombination mit anderen Medikamenten mit QTc-Verlängerung und Inhibitoren des SQV-Metabolismus abgeraten (167;168). Nachteile sind das Fehlen aktueller Studien, die zweimal tägliche Gabe und die höhere Anzahl von Tabletten. Der Einsatz von SQV/r für die Initialtherapie ist **nicht angezeigt**.

Indinavir/r, IDV, IDV/r:

Aufgrund einer ungenügenden virologischen Wirksamkeit und erheblicher diätetischer Restriktionen sowie einer hohen Toxizität (insbes. Nephrolithiasis) (169;170) sind IDV und IDV/r **nicht angezeigt**.

Ritonavir in therapeutischer Dosierung:

2 x 600 mg Ritonavir (plus zwei nRTI) ist in therapeutischer Dosierung virologisch effektiv, wird aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate und der Anzahl von Tabletten jedoch nicht eingesetzt und ist **nicht angezeigt**.

2.7 CCR5-Inhibitoren

Maraviroc, MVC: MVC zeigte im Vergleich zu EFV in der MERIT-Studie bei unvorbehandelten Patienten eine geringere virologische Wirksamkeit (171). In einer Re-Analyse unter Verwendung eines höher sensitiven Korezeptor-Tropismus-Assays ergab sich kein Unterschied (172), wobei eine höhere virologische Versagerrate unter MVC einer höheren Nebenwirkungsrate unter EFV gegenübersteht. Die Kombination von Maraviroc mit DRV/r ist in der Primärtherapie und bei der Umstellung virologisch unterlegen (173-175). Die Anwendung setzt den Ausschluss eines dual- oder X4-tropen Virus mit einem ausreichend sensitiven, validierten Tropismus-Assay voraus (s. Empfehlungen zur Tropismus-Testung der DAIG¹⁶).

Wegen der geringeren Wirksamkeit als EFV sowie für die Initialtherapie fehlender Zulassung wird MVC **nicht empfohlen**.

2.9 Nukleosidanaloga-freie duale Initialtherapie

In der NEAT001-Studie war RAL + DRV/r im Vergleich mit TDF/FTC+DRV/r nicht unterlegen, wies jedoch eine etwas höhere Rate virologischen Versagens mit mehr Resistenzentwicklung auf (176;177) und wird daher **nicht empfohlen**. Die Kombination von RAL mit LPV/r ergab in der Phase-2-Studie PROGRESS keinen Unterschied der virologischen Wirksamkeit gegenüber 2 NRTI + LPV/r (178). Die MODERN-Studie hat für die Kombination von DRV/r und MVC 150 mg täglich eine höhere Versagerrate als DRV/r mit TDF/FTC gezeigt (173) (s. 2.7). Nukleosidanaloga-freie duale Kombinationen helfen, spezifische Nukleosid-/Nukleotidanaloga-Toxizitäten zu vermeiden, eine insgesamt geringere Toxizität ist jedoch weder für die Initialtherapie noch für die Therapieumstellung bei supprimierter Viruslast belegt (179). Die Kombination von PI/r oder PI/c mit INSTI oder MVC wird daher für die Initialtherapie **nicht empfohlen**.

2.10 Nukleosidanaloga-reduzierte duale Initialtherapie

In der GARDEL-Studie zeigte die Kombination von LPV/r und 3TC (beide 2x täglich gegeben) eine Nichtunterlegenheit gegenüber LPV/r mit zwei Nukleosidanaloga (180). Im Kontrollarm kam es häufiger zum Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse; 54% der Kontrollen erhielten eine in diesen Leitlinien nicht mehr empfohlene ZDV-haltige Therapie. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Kombinationen mit DRV/r ist daher unklar, eine Bestätigung durch weitere Studien steht aus. Die Kombination von PI/r und 3TC wird daher für die Primärtherapie **nicht empfohlen**, kann jedoch in der Erhaltungstherapie eine Option sein (181-187) (s.a. 3.4.)

Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2
<p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> -TAF/FTC¹ -ABC/3TC² <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> -TDF/FTC³ -TDF³ + 3TC 	+	<p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dolutegravir -Raltegravir -Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Rilpivirin⁴ (+TAF/FTC) <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Darunavir/r⁶ oder Darunavir/c⁷ (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> -Atazanavir/r⁶ oder Atazanavir/c⁷

Tabelle 2: Empfohlene und alternative Kombinationen

2.8 Monotherapie

Eine Monotherapie mit NRTI oder NNRTI oder Zweifachkombinationen dieser Substanzen sind wegen kurzer Wirksamkeit und rascher Resistenzentwicklung **nicht angezeigt**.

Eine Monotherapie mit einem geboosterten Proteaseinhibitor zeigt als Initialtherapie eine geringere Wirksamkeit Patienten (188) und ist daher ebenfalls **nicht angezeigt**. Eine Umstellung auf eine PI/r-Monotherapie kann jedoch in Einzelfällen als Erhaltungstherapie-Strategie nach längerer Virussuppression vertretbar sein, da die Option einer Reintensivierung mit zwei Nukleosidanaloga (189-192) besteht (s.a. 3.4). Eine Monotherapie mit Dolutegravir geht mit einer erhöhten Rate an virologischem Versagen einher (193-195) und ist daher ebenfalls **nicht angezeigt**.

3.4 Therapiewechsel

Ein Alternativregime bei **Therapieversagen** sollte mindestens zwei neue, in der Resistenztestung als aktiv beurteilte Substanzen enthalten (221), bevorzugt aus Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war (212). Die Auswahl sollte sich nach einer möglichst aktuellen Resistenztestung richten, wobei vorangegangene Resistenztestungen und ART-Regime mitberücksichtigt werden sollten. In besonderen Einzelfällen mit breiten Resistenzen kann bei Vorliegen einer M184V-Mutation (Resistenz gegen 3TC und FTC) und fehlenden Optionen für eine wirksame Kombination die Fortführung einer Lamivudin-Monotherapie sinnvoll sein (222), bis bessere Optionen zur Verfügung stehen.

Entscheidungen über Therapien bei Resistenz erfordern Spezialkenntnisse und sollten von besonders erfahrenen und geschulten Ärztinnen und Ärzten bzw. in enger Absprache mit ihnen getroffen werden.

Änderungen einer effektiven Therapie können durch Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Adhärenzprobleme, Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentielle Interaktionen oder beim Wunsch nach Therapievereinfachung notwendig werden. Eine gut verträgliche, voll wirksame Therapie muss nicht umgestellt werden, nur weil die verwendeten Substanzen in diesen Leitlinien nicht mehr für die Ersttherapie als „empfohlen“ eingestuft sind.



Wenn unter der aktuellen Therapie eine stabile Virussuppression besteht, ist bei dokumentiert fehlenden Resistenzen der Wechsel auf eine andere Therapie im Allgemeinen bezüglich der virologischen Wirksamkeit unproblematisch, wenn die neue Therapie in vergleichenden Studien eine vergleichbare Wirksamkeit gezeigt hat und drei wirksame Substanzen enthält.

Es gelten folgende Prinzipien:

- Eine Umstellung darf die Aufrechterhaltung der Virussuppression nicht gefährden.
- Die gesamte Therapievorgeschichte mit virologischem Ansprechen, allen jemals beobachteten Resistenzen und Toxizitäten muss berücksichtigt werden.
- Bei Hepatitis B-Koinfektion sollte bei Absetzen von TDF oder TAF die Möglichkeit einer HBV-Reaktivierung berücksichtigt und eine HBV-wirksame Substanz fortgeführt werden (nicht ausschließlich 3TC oder FTC). Der fehlende Schutz vor einer HBV-Infektion nach Absetzen von TDF (und in geringerem Ausmaß 3TC und FTC) bei nichtimmunen Personen mit HBV-Infektionsrisiko sollte ebenfalls beachtet werden.
- Ansprechen und Tolerabilität sollten binnen 3 Monaten nach Umstellung kontrolliert werden.

Für die dualen Kombinationen DRV/r+3TC, ATV/r+3TC, LPV/r+3TC (181-187), DRV+MVC (175), DTG+RPV (223) liegen Daten aus adäquat gepowerten Umstellungsstudien vor. Zu DTG+3TC gibt es bisher nur Daten aus Pilotstudien (224-226)²⁰. Bei Pat. mit länger bestehender Virussuppression (<50 HIV-RNA-Kopien/mL über mindestens 6-12 Monate), ohne vorheriges Therapieversagen, ohne Resistenzen und ohne Hepatitis-B-Infektion wurde in diesen Studien eine Aufrechterhaltung der Virussuppression beobachtet. Umstellungen auf duale Regimen kommen insbesondere bei Nukleosidanaloga-Toxizität in Frage.

Antinori A et al., 2018 [3].

Italian Society for Infectious and Tropical Diseases (SIMIT) in collaboration with the Technical Health Committee (Sections L and M) of the Italian Ministry of Health

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

Fragestellung

Short version of the full text Italian Guidelines for the use of antiretroviral drugs and the diagnostic-clinical management of people with HIV-1 infection.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- LL basierend auf PICO Methodik, (Guyatt et al., 2011) und GRADE System
- Keine Angaben zur Zusammensetzung des Gremiums;
- Keine Angaben zu Interessenkonflikten und finanzielle Unabhängigkeit;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz beschrieben, jedoch keine Details zu den einzelnen Schritten beschrieben;
- Keine detaillierten Angaben zu Konsensusprozessen und externem Begutachtungsverfahren

Recherche/Suchzeitraum:

- K.A., letztes Update 2017

LoE/ GoR

Table 1 - Rating scheme for degree of recommendation (a) and level of evidence (b).

a) Degree of recommendation	
A	Highly recommended
B	Moderately recommended
C	Optional
b) Level of evidence	
Level I	The data are obtained from at least one controlled, randomized study with sufficient power or from a meta-analysis of controlled studies.
Level II	The data are collated from non-randomized studies or from cohort observational studies.
Level III	Recommendation based on case reviews or agreement among experts.

Sonstige methodische Hinweise

Die Leitlinie weist methodische Mängel auf. Die Herleitung der Empfehlungen sind nicht vollständig nachvollziehbar ist. Die LL wird ergänzend dargestellt.

ANTIRETROVIRAL THERAPY

Table 4 - When to start antiretroviral treatment.

<i>WHEN TO START</i>	
<i>Acute infection</i>	
Q.1 Is there any advantage in starting ART before the results of genotypic resistance tests for HIV and HLA-B5701 in HIV infected patients with an acute infection?	R.1 Immediate initiation of ART is recommended without waiting for the results [AII].
<i>Chronic infection</i>	
Q.1 Is there any benefit in starting ART in HIV-infected naïve patients with CD4 +>500 cells/μL compared to waiting to start when the CD4 + count is <500 cells/μL?	R.1 ART should be initiated in all subjects, regardless of the CD4+ cell count [AI] Rationale The studies indicate that ART is associated with a clinical benefit on progression to AIDS or even death in subjects with CD4+ >500 cells/μL lymphocytes; early beginning of ART is also associated with an improved of quality of life. A further benefit of early ART initiation is a reduction in transmission of HIV.
References for the table above: Ananworanich <i>et al.</i> 2016; Henrich <i>et al.</i> 2017; INSIGHT START Study Group 2015; Temprano ANRS 12136 Study Group. 2015; O'Connor <i>et al.</i> 2017; Achhra <i>et al.</i> 2017; Kunisaki <i>et al.</i> 2016; Lifson <i>et al.</i> 2017.	

Table 6 - First line ART: the choice of backbones.

<i>FIRST LINE ART</i>	
<i>Recommended regimen options</i>	
Q.1 What are the best two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) to start therapy in terms of efficacy and tolerability in naïve HIV-infected patients?	R.1 In naïve HIV-infected patients, it is recommended to initiate therapy with regimens containing a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC) [AI] or tenofovir alafenamide (TAF)/FTC [AI] or, limited to the combination with dolutegravir, abacavir (ABC)/lamivudine (3TC) [AI].

Table 7 - First line ART: the choice of the third drug.

Options	
Q.1 What is the third favourite drug to start ART in terms of efficacy and tolerability in HIV-infected naïve patients?	R.1 A regimen based on integrase inhibitors (INSTI) [AI] is recommended for initiation of therapy in naïve patients, or, limited to patients with HIV-RNA <100,000 copies/mL and CD4+ >200 cells/µL, on RPV [AI]. Regimens based on boosted protease inhibitors are recommended only in conditions that do not favour adherence or starting treatment before the availability of the resistance test result is needed [AII]
Q.2 Does ART with at least three antiretroviral principles active in a single tablet (3D-STR) offer advantages in terms of efficacy, quality of life and adherence compared to therapeutic regimens with the same 3 active drugs, but with multiple tablets (3D-MTR) as initial therapy in HIV-infected naïve patient?	R.2 In the initial therapy an antiretroviral regimen with at least three active ingredients in a single tablet (STR) has advantages in terms of adherence [BII] (AII for regimens with NNRTI) and efficacy [BIII] (AIII for NNRTI regimens)
Q.3 Is the Dual Therapy (two different active antiretrovirals) an effective therapeutic option compared to ART with three active antiretroviral principles in HIV-infected naïve patients?	R.3 Dual therapy cannot be currently considered a therapeutic option similar to ART with three active drugs in terms of efficacy, and is therefore not recommended for the initiation of therapy in HIV-infected naïve patients [AI]
Q.4 Does the addition of a fourth drug to an ART regimen composed of at least three active antiretroviral principles, offers advantages in terms of therapeutic efficacy in HIV-infected naïve patients with chronic infection and with HIV-RNA >500,000 cp/mL?	R.4 The addition of a fourth drug does not offer documented benefits over an ART regimen with three active ingredients and is therefore not recommended for initiation of therapy in the chronically infected patient [AI].
Q.5 Does the addition of a fourth drug to an ART regimen composed of at least three active antiretroviral principles offer advantages in terms of therapeutic efficacy in treatment of HIV-infected naïve patients with acute infection?	R.5 During acute infection the addition of a fourth drug does not offer documented benefits compared to an ART with three active drugs [AI]

References to the above table: Orell *et al.* 2017; DeJesus *et al.* 2012; Eron *et al.* 2017; Molina *et al.* 2014; Cohen *et al.* 2014; Mills *et al.* 2015; Wohl *et al.* 2016; Astuti *et al.* 2014; Colombo *et al.* 2013; Engsig *et al.* 2014; Taneja *et al.* 2012; Fabbiani *et al.* 2016; Brunetta *et al.* 2015; Colombo *et al.* 2013; Homar *et al.* 2012; Rockstroh *et al.* 2013; Lennox *et al.* 2014; Cahn *et al.* 2017; Sax *et al.* 2012; DeJesus *et al.* 2012; Squires *et al.* 2016; Gallant *et al.* 2013; Gallant *et al.* 2015; Tashima *et al.* 2014; Mills *et al.* 2015; Eron *et al.* 2017; Cohen *et al.* 2013; Molina 2011; Cohen 2012; Cohen 2014; Cohen 2011; Nelson 2013; Sax *et al.* 2015; Molina *et al.* 2015; Daar *et al.* 2011; Kulkarni 2017; Rhee *et al.* 2015; Andreis *et al.* 2017; Slama *et al.* 2016; Dutertre *et al.* 2017; Stein *et al.* AIDS. 2015; Arkaiz *et al.* 2012; Crauwels *et al.* 2013; Raffi *et al.* 2014; Lambert-Niclot *et al.* 2016; Bernardino *et al.* 2015; Cahn *et al.* 2014; Stellbrink *et al.* 2016; Sued *et al.* 2017; Cahn *et al.* 2017; Taiwo *et al.* 2017; Crowell *et al.* 2016; Valcour, *et al.* 2015; Ostrowski *et al.* 2015; Chéret *et al.* 2015; Markowitz *et al.* 2014.

Table 8 - Antiretroviral regimens recommended for starting ART.

Regimen	Degree of recommendation/ Level of evidence
Recommended regimen options (for all conditions)	
TDF/FTC+RAL	[AI]
TAF/FTC+RAL	[AI]
TAF/FTC/EVG/COBI	[AI]
TDF/FTC+DTG	[AI]
TAF/FTC+DTG	[AI]
ABC/3TC+DTG or ABC/3TC/DTG	[AI]
TDF/FTC/RPV (for patients with HIV-RNA <100,000 copies/mL and T CD4+ count >200 cells/µl)	[AI]
TAF/FTC/RPV for patients with HIV-RNA <100.000 cp/mL and T CD4+ count >200 cells/µl)	[AII]
Recommended regimen options (for particular conditions)	
TAF/FTC+ATV+r or TAF/FTC+DRV+r (Recommended in individuals with uncertain adherence or in patients who need to begin treatment before resistance testing results are available, or for therapy initiation in pregnant patients)	[AII]
TAF/FTC+ATV/COBI or TAF/FTC+DRV/COBI (recommended in individuals with uncertain adherence or in patients who need to begin treatment before resistance testing results are available)	[AII]

References to the above table: Lennox *et al.* 2009; Raffi *et al.* 2013a; Raffi *et al.* 2013b; Rockstroh *et al.* 2013; Lennox *et al.* 2014; Sax *et al.* 2015; Clotet *et al.* 2014; Walmsley *et al.* 2013; Weller *et al.* 2014; Molina *et al.* 2011; Cohen *et al.* 2012; Cohen *et al.* 2013a; Cohen *et al.* 2014; Ortiz *et al.* 2008; Molina *et al.* 2010; Daar *et al.* 2011; Soriano *et al.* 2011; DeJesus *et al.* 2012; Gallant *et al.* 2013; Orkin *et al.* 2013; Clumeck *et al.* 2014; Lennox *et al.* 2014; Tashima *et al.* 2014; Gallant *et al.* 2015; Mills *et al.* 2015.

Table 9 - Antiretroviral regimens recommended for treatment optimization.

<i>Treatment optimization</i>	
Q.1 In patients effectively treated with ART based on three active drugs in multiple tablets, does the switch to regimens that include ART with 3 drugs in a STR improve duration of the virological response, adherence and/or quality of life?	R.1 Switching to a STR improves adherence in observational studies; no randomized trials addressed this issue; however, some STR improves quality of life and patients satisfaction [BII]. In terms of virological response the switch to STR proved to be not inferior to the standard regimen.
Q.2 In patients treated with ART based on three active drugs, does the switch to a dual therapy maintain virological response, reduce toxicity and improve tolerability?	R.2 Virological suppression can be maintained with the switch to some regimens: 1. DTG+RPV [AI]; 2. ATV/r+3TC, DRV/r+3TC [AI for switches from boosted PIs, BI for switches from other regimens]; 3. DRV/r+RAL, DRV/r + RPV [CI]; 4. DTG+3TC [BII].
Q.3: In patients treated with ART based on three active drugs, does the switch to monotherapy with a boosted PI or DTG maintain the virological suppression, reduce toxicity and improve tolerability?	R.3 The switch study from three active drugs to one single drug demonstrated insufficient control of HIV replication. DRV/r mono therapy [CI]. DTG mono therapy must to be avoided [AI].
Q.4 In patients treated with PI-based or NNRTI-based ART with three active drugs, does the switch to an INSTI or to a RPV-based regimen maintain virological suppression, reduce toxicity, improve tolerability and modify drug-drug interactions?	R.4 The following switches from a boosted PI are recommended: RPV [AI]; EVG/COBI/FTC/TDF [AI]; DTG [AI]. Also the switch from NNRTIs to an INSTI or RPV is recommended [AI]. In contrast, the switch from a boosted PI to MVC is optional [CI], and the switch from a boosted PI to RAL is recommended with caution [BI].
Q.5 In patients treated with three active drugs including TDF/FTC, does the switch to ABC/3TC- or from TDF to TAF maintain the virological suppression, reduce toxicity, improve tolerability and modify drug-drug interactions?	R.5 Switch from TDF/FTC based regimen to ABC/3TC - or TAF/FTC based regimen maintain virological suppression and reduces renal and bone toxicity [AI]. Caution is recommended for patients at risk for cardiovascular events [AI].

References to the above table: Airoldi *et al.* 2010; Raffi *et al.* 2015; Sterrantino *et al.* 2012; Molina *et al.* 2015; Walmsley *et al.* 2015; Palella *et al.* 2014; Arribas *et al.* 2017; Trottier *et al.* 2017.

Department of Health and Human Services (DHHS)[8].

United States of America DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents

Fragestellung

Provide guidance to HIV care practitioners on the optimal use of antiretroviral agents (ARVs) for the treatment of HIV in adults and adolescents in the United States.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- keine systematische Recherche erkennbar
- kein strukturierter Konsensusprozess erkennbar
- Update monatlich, aber unsystematisch
- Expertengruppe aus Wissenschaft und Regierungsorganisationen
- Öffentlicher Reviewprozess
- Interessenskonflikte offengelegt

Neuerungen aus dem Update 2018 sind gelb markiert. Recherche/Suchzeitraum:

- • Last updated October 25, 2018; last reviewed October 25, 2018

LoE / GoR

Recommendations in these guidelines are based upon scientific evidence and expert opinion. Each recommended statement includes a letter (A, B, or C) that represents the strength of the recommendation and a Roman numeral (I, II, or III) that represents the quality of the evidence that supports the recommendation (see Table 2).

Table 2. Rating Scheme for Recommendations

Strength of Recommendation ⁱ	Quality of Evidence for Recommendation
A: Strong recommendation for the statement	I: One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints
B: Moderate recommendation for the statement	II: One or more well-designed, non-randomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes
C: Optional recommendation for the statement	III: Expert opinion

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie weist methodische Mängel insbesondere in der Darstellung der Literaturrecherche auf. Es finden sich keine Informationen zu relevanten Kriterien wie den genutzten/durchsuchten Datenbanken oder den Suchzeiträumen. Daher kann nicht abschließend beurteilt werden, ob dieser Leitlinie eine systematische Recherche zugrunde liegt. Auch fehlen Angaben zu den Konsusprozessen, so dass die Ableitung der Empfehlungen nicht vollständig nachvollziehbar ist. Diese Leitlinie wurde jedoch als ergänzende Quelle aufgenommen, weil die entsprechende Leitlinie für Kinder und Jugendliche dieser Organisation ebenfalls ergänzend dargestellt wurde.

What to Start: Initial Combination Regimens for the Antiretroviral-Naive Patient

Panel's Recommendations
<ul style="list-style-type: none"> An antiretroviral (ARV) regimen for a treatment-naive patient generally consists of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) administered in combination with a third active ARV drug from one of three drug classes: an integrase strand transfer inhibitor (INSTI), a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), or a protease inhibitor (PI) with a pharmacokinetic (PK) enhancer (also known as a booster; the two drugs used for this purpose are cobicistat and ritonavir). A pregnancy test should be performed for those of childbearing potential prior to the initiation of antiretroviral therapy (AIII). The Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (the Panel) classifies the following regimens as Recommended Initial Regimens for Most People with HIV (in alphabetical order): <ul style="list-style-type: none"> Bictegravir/tenofovir alafenamide/emtricitabine (AI) <ul style="list-style-type: none"> Dolutegravir/abacavir/lamivudine^a—only for patients who are HLA-B*5701 negative (AI) Dolutegravir (DTG) plus tenofovir^b/emtricitabine^a (AI) Raltegravir plus tenofovir^b/emtricitabine^a (BI for tenofovir disoproxil fumerate, BII for tenofovir alafenamide) Preliminary data have raised concerns about an increased risk of neural tube defects in infants born to people who were receiving DTG at the time of conception. Before prescribing DTG or another INSTI, please refer to Table 6b for specific recommendations on initiating these drugs as part of initial therapy. To address individual patient characteristics and needs, the Panel also provides a list of Recommended Initial Regimens in Certain Clinical Situations (Table 6a).

- Given the many excellent options for initial therapy, selection of a regimen for a particular patient should be guided by factors such as virologic efficacy, toxicity, pill burden, dosing frequency, drug-drug interaction potential, resistance test results, comorbid conditions, access, and cost. Table 7 provides guidance on choosing an ARV regimen based on selected clinical case scenarios. Table 9 highlights the advantages and disadvantages of different components in a regimen.

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, observational cohort studies with long-term clinical outcomes, relative bioavailability/bioequivalence studies, or regimen comparisons from randomized switch studies; III = Expert opinion

^a Lamivudine may substitute for emtricitabine or vice versa.

^b Tenofovir alafenamide (TAF) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) are two forms of tenofovir that are approved by the Food and Drug Administration. TAF has fewer bone and kidney toxicities than TDF, while TDF is associated with lower lipid levels. Safety, cost, and access are among the factors to consider when choosing between these drugs.

Recommended Antiretroviral Regimens for Initial Therapy

- An antiretroviral (ARV) regimen for a treatment-naïve patient generally consists of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) administered in combination with a third active ARV drug from one of three drug classes: an integrase strand transfer inhibitor (INSTI), a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), or a protease inhibitor (PI) with a pharmacokinetic (PK) enhancer (also known as a booster; the two drugs used for this purpose are cobicistat and ritonavir).

Recommended Initial Regimens for Most People with HIV
Recommended regimens are those with demonstrated durable virologic efficacy, favorable tolerability and toxicity profiles, and ease of use.
INSTI plus 2 NRTIs:
Note: For individuals of childbearing potential, see Table 6b before prescribing one of these regimens.
<ul style="list-style-type: none"> BIC/TAF/FTC (AI) DTG/ABC/3TC^a (AI)—if HLA-B*5701 negative DTG plus tenofovir^b/FTC^a (AI for both TAF/FTC and TDF/FTC) RAL^c plus tenofovir^b/FTC^a (BI for TDF/FTC, BII for TAF/FTC)
Note: The following are available as coformulated drugs: ABC/3TC, ATV/c, BIC/TAF/FTC, DOR/TDF/3TC, DRV/c, DRV/c/TAF/FTC, DTG/ABC/3TC, EFV 600 mg/TDF/3TC, EFV/TDF/FTC, EVG/c/TAF/FTC, EVG/c/TDF/FTC, RPV/TAF/FTC, RPV/TDF/FTC, TAF/FTC, TDF/3TC, and TDF/FTC.
^a 3TC may be substituted for FTC, or vice versa. ABC/3TC, TDF/3TC, TDF/FTC, and TAF/FTC are available as coformulated, two-NRTI tablets, and they are also available as part of various STRs. Cost, access, and availability of STR formulations are among the factors to consider when choosing between 3TC and FTC.
^b TAF and TDF are two forms of tenofovir approved by the FDA. TAF has fewer bone and kidney toxicities than TDF, while TDF is associated with lower lipid levels. Safety, cost, and access are among the factors to consider when choosing between these drugs.
^c RAL can be given as RAL 400 mg BID or RAL 1200 mg (two, 600-mg tablets) once daily.
Key to Acronyms: 3TC = lamivudine; ABC = abacavir; ART = antiretroviral therapy; ARV = antiretroviral; ATV = atazanavir; ATV/c = atazanavir/cobicistat; ATV/r = atazanavir/ritonavir; BIC = bictegravir; BID = twice daily; CD4 = CD4 T lymphocyte; DOR = doravirine; DRV = darunavir; DRV/c = darunavir/cobicistat; DRV/r = darunavir/ritonavir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; EVG = elvitegravir; EVG/c = elvitegravir/cobicistat; FDA = Food and Drug Administration; FTC = emtricitabine; HLA = human leukocyte antigen; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI = protease inhibitor; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirine; STR = single-tablet regimen; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate

What Not to Use: Antiretroviral Regimens Not Recommended

Monotherapy

Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) monotherapy is inferior to dual-NRTI therapy.¹ Protease inhibitor (PI) monotherapy is inferior to combination antiretroviral therapy (ART).²⁻⁶ Integrase strand transfer inhibitor (INSTI) monotherapy has resulted in virologic rebound and INSTI resistance (AI).^{7,8}

Dual-NRTI Regimens

These regimens are inferior to triple-drug combination regimens (AI).⁹

Triple-NRTI Regimens

Triple-NRTI regimens have suboptimal virologic activity¹⁰⁻¹² or a lack of data (AI).

Management of the Treatment-Experienced Patient

Virologic Failure (Last updated October 25, 2018; last reviewed October 25, 2018)

Panel's Recommendations
<ul style="list-style-type: none"> Assessing and managing a patient who is 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 adherence, drug-drug and drug-food interactions, drug tolerability, HIV RNA level and CD4 T lymphocyte (CD4) cell count trends over time, ART history, and prior and current drug-resistance test results. Drug-resistance testing should be performed while the patient is taking the failing antiretroviral (ARV) regimen (AI) or within 4 weeks of treatment discontinuation (AII). Even if more than 4 weeks have elapsed since ARVs were discontinued, resistance testing can still provide useful information to guide therapy, although it may not detect previously selected resistance mutations (CIII). The goal of treatment for ART-experienced patients with drug resistance who are experiencing virologic failure is to establish virologic suppression (i.e., HIV RNA levels below the lower limits of detection of currently used assays) (AI). A new regimen should include at least two, and preferably three, fully active agents (AI). A fully active agent is one that is expected to have uncompromised activity on the basis of the patient's ART history and his or her current and past drug-resistance test results. A fully active agent may also have a novel mechanism of action. In general, adding a single ARV agent to a virologically failing regimen is not recommended, because this may risk the development of resistance to all drugs in the regimen (BII). For some highly ART-experienced patients with extensive drug resistance, maximal virologic suppression may not be possible. In this case, ART should be continued (AI) with regimens designed to minimize toxicity, preserve CD4 cell counts, and delay clinical progression. It is crucial to provide continuous adherence support to all patients before and after regimen changes due to virologic failure. Preliminary data suggest that there is an increased risk of neural tube defects in infants born to individuals who were receiving dolutegravir (DTG) at the time of conception. In patients with virologic failure who are of childbearing potential, pregnancy testing should be performed before starting DTG (AIII). For patients who are pregnant and within 12 weeks post-conception, or those who are of childbearing potential and who are not using effective contraception or who are contemplating pregnancy, the following factors should be considered: <ul style="list-style-type: none"> If an alternative active ARV option to DTG exists, DTG should not be prescribed (AII). If no alternatives exist, providers and individuals of childbearing potential should discuss the possible association between neural tube defects and DTG use during conception, and the risks of persistent viremia in the patient and HIV transmission to the fetus if pregnancy occurs while the patient is not on effective ART. The decision of whether to initiate or continue DTG should be made after careful consideration of these risks. When it is not possible to construct a viable suppressive regimen for a patient with multidrug-resistant HIV, the clinician should consider enrolling the patient in a clinical trial of investigational agents or contacting pharmaceutical companies that may have investigational agents available. When switching an ARV regimen in a patient with hepatitis B virus (HBV)/HIV coinfection, ARV drugs that are active against HBV should be continued as part of the new regimen. Discontinuation of these drugs may lead to the reactivation of HBV, which may result in serious hepatocellular damage.

- Discontinuing or briefly interrupting therapy may lead to a rapid increase in HIV RNA, a decrease in CD4 cell count, and an increase in the risk of clinical progression. Therefore, this strategy is **not recommended** in the setting of virologic failure (**A1**).

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

Optimizing Antiretroviral Therapy in the Setting of Viral Suppression (Last updated October 25, 2018; last reviewed October 25, 2018)

Panel's Recommendations

- Advances in antiretroviral (ARV) treatment and a better understanding of HIV drug resistance make it possible to consider switching an effective regimen to an alternative regimen in some situations.
- The fundamental principle of regimen switching is to maintain viral suppression without jeopardizing future treatment options (**A1**).
- It is critical to review a patient's full ARV history, including virologic responses, past ARV-associated toxicities and intolerances, and cumulative resistance test results, before selecting a new antiretroviral therapy regimen (**A1**).
- Adverse events, drug-drug or drug-food interactions, pill burden, pregnancy, cost, or the desire to simplify a regimen may prompt a regimen switch. Within-class and between-class switches can usually maintain viral suppression, provided that there is no viral resistance to the ARV agents in the new regimen (**A1**).
- Monotherapy with either a boosted protease inhibitor or an integrase strand transfer inhibitor has been associated with unacceptable rates of virologic failure and the development of resistance; therefore, monotherapy as a switching strategy is **not recommended** (**A1**).
- When switching an ARV regimen in a person with hepatitis B virus (HBV)/HIV coinfection, ARV drugs that are active against HBV infection should be continued. Discontinuation of HBV drugs may lead to reactivation of HBV, which may result in serious hepatocellular damage.
- Consultation with an HIV specialist should be considered when planning a regimen switch for a patient with a history of resistance to one or more drug classes (**B11**).
- Close monitoring to assess tolerability, viral suppression, adherence, and safety is recommended during the first 3 months after a regimen switch (**A11**).

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2019)
am 27.08.2019

#	Suchfrage
1	[mh hiv infections]
2	(hiv OR hiv1 OR hiv-1 OR "hiv-infected" OR "hiv-1-infected" OR "hiv-positive" OR "hiv-1-positive"):ti,kw
3	((human AND (immunodeficiency OR immuno-deficiency OR immunologic deficiency) AND virus):ti,ab,kw
4	#2 OR #3
5	#1 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Aug 2014 to Aug 2019

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 27.08.2019

#	Suchfrage
1	hiv infections/drug therapy[mh] OR (hiv infections[mh] AND (therapeutic use[sh] OR drug effects[sh]))
2	hiv[ti] OR hiv1[ti] OR hiv/aids[ti]
3	(human immunodeficiency virus[ti]) OR (human immuno-deficiency virus[ti]) OR (human immunologic deficiency virus[ti])
4	#2 OR #3
5	#4 NOT medline[sb]
6	viral load/drug effects[mh]
7	viral load[tiab] OR virologic*[tiab]
8	#7 NOT medline[sb]
9	#6 OR #8
10	hiv[ad] OR hiv/aids[ad] OR aids/hiv[ad]
11	hiv[cn] OR hiv/aids[cn] OR aids/hiv[cn]
12	hiv[tw] OR hiv1[tw] OR hiv/aids[tw] OR aids/hiv[tw]
13	#10 OR #11 OR #12
14	#9 AND #13
15	#1 OR #5 OR #14
16	((((((((((treatment*[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 treating[tiab] OR treated[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]
17	#15 AND #16
18	(#17) 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

	<p>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 studies[pt] OR validation studies[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]))))))))))))</p>
19	<p>((#18) AND ("2014/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))</p>

Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.08.2019

#	Suchfrage
1	hiv infections/drug therapy[mh] OR hiv-1/drug effects[mh]
2	hiv[ti] OR hiv1[ti] OR hiv/aids[ti]
3	human[ti] AND (immunodeficiency[ti] OR immuno-deficiency[ti] OR immunologic deficiency[ti]) AND virus[ti]
4	#2 OR #3
5	#4 NOT medline[sb]
6	viral load/drug effects[mh]
7	viral load[tiab] OR virologic*[tiab]
8	#7 NOT medline[sb]
9	#6 OR #8
10	hiv[ad] OR hiv/aids[ad] OR aids/hiv[ad]
11	hiv[cn] OR hiv/aids[cn] OR aids/hiv[cn]
12	hiv[tw] OR hiv1[tw] OR hiv/aids[tw] OR aids/hiv[tw]

13	#10 OR #11 OR #12
14	#9 AND #13
15	#1 OR #5 OR #14
16	(((((((((((treatment*[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 treating[tiab]) OR treated[tiab]) OR management[tiab]) OR drug*[tiab]
17	#15 AND #16
18	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
19	((#18) AND ("2014/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Achhra AC, Mwasakifwa G, Amin J, Boyd MA.** Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2016;3(8):e351-e360.
2. **Alzate Angel JC, Duque Molina MM, Garcia Garcia HI.** Zidovudine/Lamivudine vs. Abacavir/Lamivudine vs. Tenofovir/Emtricitabine in fixed-dose combinations as initial treatment for HIV patients: a systematic review and network meta-analysis. *Colomb Med (Cali)* 2017;48(2):70-81.
3. **Antinori A, Di Biagio A, Marcotullio S, Sarmati L, Andreoni M, Angarano G, et al.** Evidence-based renewal of the Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. *New Microbiol* 2018;41(4):247-255.
4. **Antinori A, Lazzarin A, Uglietti A, Palma M, Mancusi D, Termini R.** Efficacy and safety of boosted darunavir-based antiretroviral therapy in HIV-1-positive patients: results from a meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep* 2018;8(1):5288.
5. **Balayan T, Horvath H, Rutherford GW.** Ritonavir-boosted darunavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors versus other regimens for initial antiretroviral therapy for people with HIV infection: a systematic review. *AIDS Res Treat* 2017;2017:2345617.
6. **Borges AH, Lundh A, Tendal B, Bartlett JA, Clumeck N, Costagliola D, et al.** Nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor- vs ritonavir-boosted protease inhibitor-based regimens for initial treatment of HIV infection: a systematic review and metaanalysis of randomized trials *Clin Infect Dis* 2016;63(2):268-280.
7. **British HIV Association (BHIVA).** British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update) [online]. London (GBR): BHIVA; 2016. [Zugriff: 28.08.2019]. URL: <https://www.bhiva.org/file/RVYKzFwyxpgil/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>.
8. **Department of Health and Human Services (DHHS).** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [online]. 25.10.2018. Washington (USA): DHHS; 2018. [Zugriff: 28.08.2019]. URL: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
9. **Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS Gesellschaft (ÖAIG).** Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion; Version 8 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 10.4.2019 [online]. Hamburg (GER): DAIG; 2019. [Zugriff: 28.08.2019]. URL: <https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-1-infektion-1>.
10. **Ewald H, Santini-Oliveira M, Buhler JE, Vuichard D, Schandelmaier S, Stockle M, et al.** Comparative effectiveness of tenofovir in HIV-infected treatment-experienced patients: systematic review and meta-analysis. *HIV Clin Trials* 2017;18(1):17-27.
11. **Feng Q, Zhou A, Zou H, Ingle S, May MT, Cai W, et al.** Quadruple versus triple combination antiretroviral therapies for treatment naive people with HIV: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2019;366:l4179.

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. November 2016 - Emtricitabin/Tenofoviralafenamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-233/2016-11-03_Geltende-Fassung_Emtricitabin_Tenofoviralafenamid_D-228.pdf.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Juli 2019 - Doravirin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-428/2019-07-04_Geltende-Fassung_Doravirin_D-421.pdf.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Juli 2019 - Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-429/2019-07-04_Geltende-Fassung_Doravirin-Lamivudin-Tenofovirdisoproxil_D-422.pdf.
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Dezember 2013 - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-72/2013-12-05_Geltende-Fassung_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_D-068.pdf.
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. Januar 2017 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-252/2017-01-05_Geltende-Fassung_Emtricitabin-Rilpivirin_D-248.pdf.
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Juli 2012 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-26/2012-07-05_Geltende-Fassung_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_D-026.pdf.
18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Juli 2012 - Rilpivirin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-28/2012-07-05_Geltende-Fassung_Rilpivirin_D-027.pdf.
19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Dezember 2018 - Dolutegravir/Rilpivirin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 05.09.2019]. URL:

- https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-370/2018-12-06_Geltende-Fassung_Dolutegravir-Rilpivirin_D-362.pdf.
20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 07. August 2014 - Dolutegravir [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-104/2014-08-07_Geltende-Fassung_Dolutegravir_D-099.pdf.
 21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-211/2016-06-16_Geltende-Fassung_Elvitagravir-Kombi_D-206.pdf.
 22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Rilpivirin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-212/2016-06-16_Geltende-Fassung_Rilpivirin_nAWG_D-209.pdf.
 23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2018 / 7. Juni 2018 - Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-318/2018-06-07_Geltende-Fassung_Darunavir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_D-321.pdf.
 24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. September 2014 - Cobicistat [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-107/2014-09-18_Geltende-Fassung_Cobicistat_D-104.pdf.
 25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Juli 2014 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet: HIV, vorbehandelte Patienten ohne HIV-1 Mutationen mit Resistenzen assoziiert) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-94/2014-06-19_Geltende-Fassung_Emtricitabin_Rilpivirin_Tenofo_nAWG_D-089.pdf.
 26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff:

- 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-141/2015-03-19_Geltende-Fassung_Dolutegravir-Kombi_D-131.pdf.
27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2018 - Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-375/2018-12-20_Geltende-Fassung_Bictegravir-Emtricitabin-Tenofovirafenamid_D-364.pdf.
 28. **Hemkens LG, Ewald H, Santini-Oliveira M, Buhler JE, Vuichard D, Schandelmaier S, et al.** Comparative effectiveness of tenofovir in treatment-naïve HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis. *HIV Clin Trials* 2015;16(5):178-189.
 29. **Huang Y, Huang X, Luo Y, Zhou Y, Tao X, Chen H, et al.** Assessing the efficacy of lopinavir/ritonavir-based preferred and alternative second-line regimens in HIV-infected patients: a meta-analysis of key evidence to support WHO recommendations. *Front Pharmacol* 2018;9:890.
 30. **Kanters S, Socias ME, Paton NI, Vitoria M, Doherty M, Ayers D, et al.** Comparative efficacy and safety of second-line antiretroviral therapy for treatment of HIV/AIDS: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2017;4(10):e433-e441.
 31. **Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al.** Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2016;3(11):e510-e520.
 32. **Mbuagbaw L, Mursleen S, Irlam JH, Spaulding AB, Rutherford GW, Siegfried N.** Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside or nucleotide-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(12):Cd004246. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004246.pub4>.
 33. **Menshawy A, Ismail A, Abushouk AI, Ahmed H, Menshawy E, Elmarazy A, et al.** Efficacy and safety of atazanavir/ritonavir-based antiretroviral therapy for HIV-1 infected subjects: a systematic review and meta-analysis. *Arch Virol* 2017;162(8):2181-2190.
 34. **Rutherford GW, Horvath H.** Dolutegravir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors versus efavirenz plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial antiretroviral therapy for people with HIV: a systematic review. *PLoS One* 2016;11(10):e0162775.
 35. **Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al.** Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the international antiviral society-usa panel. *Jama* 2018;320(4):379-396.
 36. **Snedecor SJ, Radford M, Kratochvil D, Grove R, Punekar YS.** Comparative efficacy and safety of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):484.
 37. **Spinner CD, Lang GF, Boesecke C, Jessen H, Schewe K, German-Austrian Pr EPccm.** Summary of German-Austrian HIV PrEP guideline. *HIV Med* 2019;20(6):368-376.

38. **Tao X, Lu Y, Zhou Y, Huang Y, Chen Y.** Virologically suppressed HIV-infected patients on TDF-containing regimens significantly benefit from switching to TAF-containing regimens: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Infect Dis* 2019.
39. **Wang H, Lu X, Yang X, Xu N.** The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(41):e5146.
40. **World Health Organization (WHO).** Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach; second edition [online]. 06.2016. Genf (SUI): WHO Press; 2016. [Zugriff: 27.11.2018]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf.