

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

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

**Vorgang: 2022-B-016 Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin**

Stand: April 2022

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

**Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin**

**zur Behandlung der HIV-Infektion bei Kindern  $\geq 14$  kg bis  $< 12$  Jahre**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>nicht angezeigt</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Dolutegravir (nAWG) <i>(Beschluss vom 15.07.2021)</i>  Cobicistat <i>(Beschluss vom 1. Oktober 2020)</i>  Dolutegravir/Lamivudin <i>(Beschluss vom 06. Februar 2020)</i>  Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (nAWG) <i>(Beschluss vom 5. Juli 2018)</i>  Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) <i>(Beschluss vom 3. Mai 2018)</i>  Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid <i>(Beschluss vom 16. März 2018)</i>  Dolutegravir (nAWG) <i>(Beschluss vom 21. September 2017)</i>  Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid <i>(Beschluss vom 5. Januar 2017)</i>  Emtricitabin/Tenofoviralfenamid <i>(Beschluss vom 3. November 2016)</i>  Rilpivirin (nAWG) <i>(Beschluss vom 16. Juni 2016)</i>  Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid <i>(Beschluss vom 16. Juni 2016)</i>  Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin <i>(Beschluss vom 19. März 2015)</i>  Dolutegravir <i>(Beschluss vom 7. August 2014)</i></p>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Abacavir /Lamivudin (DTG/ABC/3TC) J05AR13 Triumeq®	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> „Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg.“ „Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern, die mindestens 25 kg wiegen.“
<b>NRTI – nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</b>	
Zidovudin (AZT) J05AF01 Retrovir®	Retrovir zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und <b>Kindern</b> , die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind. Die Chemoprophylaxe mit Retrovir ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV-Infektion bei Neugeborenen. [Stand FI Retrovir Lösung: 04/2021]
Didanosin (ddl) J05AF02 Videx®	Videx 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 FI: 04/2016]
Lamivudin (3TC) J05AF05 generisch	Epivir ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und <b>Kindern</b> angezeigt. [Stand FI Epivir: 02/2021]
Abacavir (ABC) J05AF06 generisch	Ziagen ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, <b>Jugendlichen und Kindern</b> (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Der Wirksamkeitsnachweis von Ziagen basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie mit zweimal täglicher Verabreichung durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden. [Stand FI Ziagen: 01/2021]

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Tenofoviridisoproxil (TDF) J05AF07 Viread®</p>	<p>Viread 33 mg/g Granulat wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter <b>Kinder und Jugendlicher im Alter von 2 bis &lt; 6 Jahren und über 6 Jahren</b>, für die eine feste Darreichungsform nicht geeignet ist, angewendet. Viread 33 mg/g Granulat erhalten Patienten, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. [...] Die Entscheidung für Viread zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungs-historie der einzelnen Patienten basieren. [Stand FI Viread Granulat: 01/2021]</p>
<p>Emtricitabin (FTC) J05AF09 Emtriva®</p>	<p>Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern im Alter <b>von 4 Monaten und darüber</b>, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) infiziert sind, angewendet. Diese Indikation beruht auf Studien an nicht vorbehandelten Patienten und an vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtriva bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapie-versagen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsschema für Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat, müssen die Mutationsmuster der verschiedenen Arzneimittel und vorangegangene Therapien beim einzelnen Patienten sorgfältig berücksichtigt werden. Ein Resistenztest – sofern verfügbar – könnte angebracht sein. [Stand FI: 06/2020]</p>
<p><b>NNRTI – nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</b></p>	
<p>Nevirapin (NVP) J05AG01 generisch</p>	<p>Nevirapin-Hormosan ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, <b>Jugendlichen und Kindern jeden Alters</b> indiziert (siehe Abschnitt 4.4). Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf Nevirapin in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern. Die Entscheidung, welche Therapie nach einer Behandlung mit Nevirapin-Hormosan gewählt wird, sollte auf klinischer Erfahrung und Resistenztestung basieren (siehe Abschnitt 5.1). [Stand FI: 11/2019]</p>
<p>Efavirenz (EFV) J05AG03 generisch</p>	<p>SUSTIVA ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) -infizierten Erwachsenen, <b>Jugendlichen und Kindern ab 3 Monaten</b> angezeigt, die mindestens 3,5 kg wiegen. SUSTIVA wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von &lt; 50 Zellen/mm<sup>3</sup> oder nach Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PIs wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PI-basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der SUSTIVA enthaltenden Schemata vor. Eine Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen siehe Abschnitt 5.1 [Stand FI Sustiva: 02/2019]</p>
<p>Etravirin (ETV) J05AG04 Intelence®</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 <b>bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren</b> (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 FI: 04/2020]</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Rilpivirin (RPV) J05AG05 Edurant®	Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) <b>bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren</b> mit einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml. Die Anwendung von EDURANT soll anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden.[Stand FI: 12/2019]
<b>PI – Proteaseinhibitoren</b>	
Ritonavir (RTV) J05AE03 generisch	Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und <b>Kinder von 2 Jahren und älter</b> ) angezeigt. [Stand FI Norvir: 07/2020]
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, <b>Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren</b> 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 FI Telzir Suspension: 03/2020]
Atazanavir (ATV) J05AE08 generisch	Reyataz Pulver zum Einnehmen in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten <b>Kindern ab 3 Monate</b> und mit mindestens 5 kg indiziert (siehe Abschnitt 4.2). Basierend auf den vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Proteaseinhibitoren ( $\geq 4$ PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. Die Entscheidung für Reyataz sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) [Stand FI Reyataz Pulver: 08/2020]
Tipranavir (TPV) J05AE09 Aptivus®	Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird angewendet zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion <b>bei mehrfach vorbehandelten Kindern von 2 bis 12 Jahren</b> mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind. Aptivus sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Bei der Entscheidung über einen Behandlungsbeginn mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollten sowohl die Vorbehandlung des jeweiligen Patienten als auch die mit den verschiedenen Wirkstoffen assoziierten Mutationsmuster sorgfältig abgewogen werden. Genotypische oder phänotypische Tests (soweit verfügbar) und die Vorbehandlung sollten die Entscheidung für eine Anwendung von Aptivus leiten. Bei der Entscheidung sollten auch Mutationsmuster berücksichtigt werden, die das virologische Ansprechen auf Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ungünstig beeinflussen könnten (siehe Abschnitt 5.1). [Stand FI 07/2020]
Darunavir (DRV) J05AE10	PREZISTA zusammen <b>mit niedrig dosiertem Ritonavir</b> eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen und <b>pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren und mindestens 15 kg Körper-</b>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	<p><b>gewicht</b> .PREZISTA zusammen mit <b>Cobicistat</b> eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei <b>Erwachsenen und bei Jugendlichen (ab 12 Jahren</b>, die mindestens 40 kg wiegen). Bei der Entscheidung, die Behandlung mit PREZISTA zusammen mit Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir aufzunehmen, sollten die Behandlungsgeschichte des einzelnen Patienten und die mit den verschiedenen Arzneimitteln zusammenhängenden Mutationsmuster besonders berücksichtigt werden. Die Anwendung von PREZISTA sollte sich nach genotypischen oder phänotypischen Resistenzbestimmungen (soweit möglich) und der Behandlungsanamnese richten. [Stand FI Prezista Suspension: 09/2020]</p>
<b>Integrase-Inhibitoren</b>	
Dolutegravir (DTG) J05AX12 Tivicay®	Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, <b>Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 4 Wochen</b> , die mindestens 3 kg wiegen. [Stand FI: 01/2021]
Raltegravir (RAL) J05AX08 Isentress®	Isentress ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2) Empfohlene Dosis für Isentress Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Kautabletten <b>für Kinder ab 4 Wochen und jugendliche Patienten</b> mit einem Gewicht von 3 bis 25 kg. [Stand FI: 03/2021]
<b>Andere antivirale Mittel</b>	
Enfuvirtid (ENV) J05AX07 Fuzeon®	Enfuvirtid wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet bei <b>HIV-1-infizierten Patienten</b> , 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). Fuzeon darf bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen. [Stand FI: 10/2018]
Maraviroc (MVC) J05AX09 Celsentri®	Celsentri ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, Jugendlicher und <b>Kinder ab einem Alter von 2 Jahren</b> und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). [Stand FI: 09/2020]
<b>Andere therapeutische Mittel</b>	

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Cobicistat V03AX03 Tybost®	Tybost wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie angewendet bei mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen und <b>Jugendlichen ab 12 Jahren</b> mit einem Körpergewicht von: mindestens 35 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir oder mindestens 40 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir. (Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2.) [Stand FI: 05/2020]
<b>Kombinationen antiviraler Mittel</b>	
Zidovudin/Lamivudin (ATZ/3TC) J05AR01 generisch	Combivir ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (siehe Abschnitt 4.2). Erwachsene und <b>Jugendliche</b> mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg: Die empfohlene Dosis für Combivir beträgt 1 Tablette zweimal täglich. <b>Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 21 kg und 30 kg:</b> Die empfohlene Dosis für Combivir zum Einnehmen beträgt eine halbe Tablette am Morgen und eine ganze Tablette am Abend. <b>Kinder mit einem Körpergewicht von 14 kg bis 21 kg:</b> Die empfohlene Dosis für Combivir zum Einnehmen beträgt eine halbe Tablette zweimal täglich. [Stand FI Combivir: 12/2020]
Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC) J05AR02 generisch	Kivexa ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und <b>Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg</b> (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 FI Kivexa: 01/2021]
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) J05AR03 generisch	Truvada wird außerdem zur Behandlung <b>HIV-1-infizierter Jugendlicher</b> 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 FI Truvada: 04/2021]
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) J05AR09 Stribild®	Stribild wird auch zur Behandlung einer HIV-1-Infektion <b>bei Jugendlichen von 12 bis &lt; 18 Jahren</b> und einem Körpergewicht von $\geq 35$ 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). [Stand FI: 05/2021]
Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) J05AR10	Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) -infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und <b>Kindern im Alter von 14 Tagen und älter</b> angezeigt. Bei bereits mit Protease-Hemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Kaletra®	Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) [Stand FI Kaletra Lösung: 07/2020]
Dolutgravir/Abacavir/ Lamivudin (DTG/ABC/3TC) J05AR13 Triumeq®	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und <b>Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren</b> , 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. [Stand FI: 01/2021]
Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid (FTC/TAF) J05AR17 Descovy®	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und <b>Jugendlichen (ab 12 Jahren</b> 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 FI: 05/2021]
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovir alafenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) J05AR18 Genvoya®	Genvoya wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1(HIV-1) wie folgt angewendet: bei Erwachsenen und <b>Jugendlichen ab 12 Jahren</b> und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg; <b>bei Kindern ab 6 Jahren</b> 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 FI: 05/2021]
Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid (RPV/FTC/TAF) J05AR19 Odefsey®	Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid wird zur Behandlung von Erwachsenen und <b>Jugendlichen (ab 12 Jahren</b> und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von $\leq 100.000$ 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 FI: 05/2021]
Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovir alafenamid (DRV/COBI/FTC/TAF) J05AR22 Symtuza®	Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid ist zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und <b>Jugendlichen (ab 12 Jahren</b> und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen. Die Entscheidung über eine Anwendung von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). [Stand FI: 01/2021]



## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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 FI: 11/2020]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen [Stand April 2022]

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2022-B-016 (Dolutegravir (DTG)/Abacavir (ABC)/Lamivudin (3TC))**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 14. März 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	26
Referenzen.....	29

## Abkürzungsverzeichnis

ABC	Abacavir
AE	Adverse Events
ADE	Adverse drug events
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
ARV	antiretroviral
ART	Antiretroviral Therapy
ATV/r	Atazanavir/Ritonavir
AZT	zidovudine
COBI	Cobicistat
DRV/r	darunavir/ritonavir
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft
ddC	zalcitabine
ddI	didanosine
DTG	dolutegravir
D4T	statvudine
EFZ	Efavirenz
EFV	Efavirenz
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendations
HIV	Human immunodeficiency virus
HLA-B	Human Leukocyte Antigen-B
HR	Hazard Ratio
INIs	Integrase-Inhibitoren
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LPV/r	lopinavir/ritonavir
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MA	Meta-Analyse
NFV	Nelfinavir
NNRTI	Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NVP	Nevirapin

ÖAG	Österreichische AIDS Gesellschaft
OI	Opportunistic infections
OR	Odds Ratio
PI	Proteaseinhibitoren
RAL	Raltegravir
RR	Relatives Risiko
RTV	Ritonavir
TAF	Tenofovir alafenamid hemifumarat
TDF	Tenofovir Disoproxil Fumarate
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	World Health Organization
ZDV	Zidovudine
3TC	lamivudine

## 1 Indikation

Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern < 12 Jahren (therapienaive und therapieerfahrene), die mindestens 14 kg wiegen

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation HIV durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 06.11.2020 durchgeführt, die folgenden am 09.06.2021 und 03.02.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2568 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es konnte kein CR identifiziert werden

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Szpak R et al., 2021 [2].

Safety of Antiretroviral Therapy in the Treatment of HIV/AIDS in Children: Systematic Review and Meta-analysis

#### **Fragestellung**

This study aimed to assess the safety of ART in children.

#### **Methodik**

##### Population:

- Pediatric patients living with HIV/AIDS.

##### Intervention:

- Any ART, at any dose, by any route of administration or combination of medications used for HIV/AIDS

##### Komparator:

- Placebo or any ART, at any dose, by any route of administration or combination of drugs used for HIV/AIDS

##### Endpunkte:

- AEs or discontinuation due to AE

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed and Scopus (last updated May 2021)

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale and Cochrane Collaboration tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 articles (RCTs) and 5500 individuals

##### Charakteristika der Population:

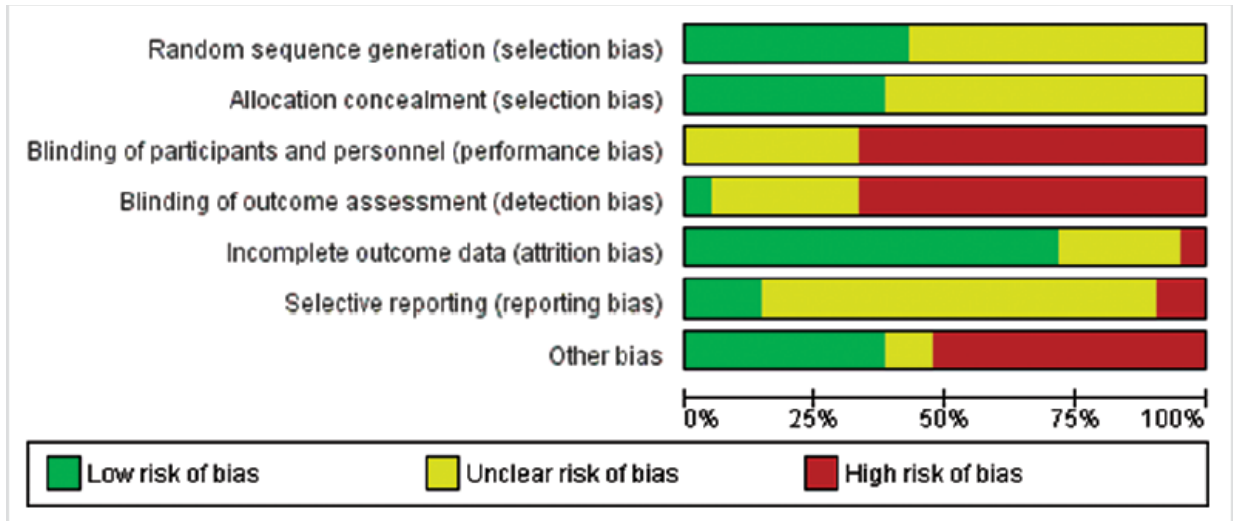
- Age range: 3 month-18 years
- Interventions: NRTI: zidovudine (AZT), abacavir (ABC), zalcitabine (ddC), didanosine (ddI), lamivudine (3TC), and stavudine (D4T); NNRTI: EEZ and NVP; and PI: LPV/r, ritonavir (RTV), and nelfinavir (NFV). In all control groups, placebo was associated with active therapy.

Qualität der Studien:

- The average Jadad score was 2.4 (ranging from 1 to 3)
- Risk of bias summary from included studies:

	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
ANANWORANICH, 2008	?	?	-	-	+	?	?
BAKCH, 1997	?	?	?	?	+	?	+
COOVADIA, 2015	+	+	-	-	+	?	+
DAHOUROU, 2017	+	+	-	-	+	+	+
ENGLUND, 1997	?	?	?	?	-	-	?
GIBB, 2013 (ARROW)	+	+	-	-	+	?	-
KLINE, 1998	?	?	?	?	+	?	-
MARCHISIO, 1997	+	?	-	-	?	?	-
MULENGA, 2010 (CHAPAS-1)	+	+	-	-	+	+	-
MULENGA, 2015 (CHAPAS-3)	+	+	-	-	+	-	+
NACHMAN, 2000	?	?	-	-	+	+	-
PALUMBO, 2010	?	?	?	?	+	?	-
PENPACT - 1, 2011	+	+	-	-	+	?	+
PENTA, 1998	?	?	?	+	?	?	-
PENTA, 2015	+	+	-	-	+	?	-
SPECTOR, 1997	?	?	-	-	?	?	+
STREHLAU, 2017	+	+	-	-	?	?	+
VIOLARI, 2008	?	?	-	-	+	?	-
VIOLARI, 2012	?	?	-	-	+	?	-
WIZNIA, 2000	?	?	?	?	+	?	-
YOGEV, 2002	?	?	?	?	?	?	+





#### Studienergebnisse:

- Direct meta-analyses (n=5) for sleep disorders, respiratory disorders, hypertransaminasemia, neutopenia, hospitalization and death comparison between 2 NRTIs + 1 NNRTI vs. 2 NRTIs +2 PI and for hepatobiliary disorders comparison NRTI + placebo vs. 2 NRTIs
  - No statistically significant differences
- Indirect meta-analysisi (n=11) for anemia, gastrointestinal disorders, liver disorders, severe AE, AE that led to changes in treatment, fever, and skin maifestations
  - No statistically significant differences between the different treatments

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Although some AEs had been observed with the RCTs individually, when the meta-analyses were conducted, the differences were not significantly between the evaluated groups. But caution as there are few RCTs evaluating the safety of children using ART, and for some safety outcomes, it was not possible to perform MA.

#### *Kommentare zum Review*

- Drugs were grouped into therapeutic classes
- Im Text wird Vergleich bei direkter MA zu 2 NRTIs + 2 PIs beschrieben, in der Abbildung (Figure 1-6 Supplementary material) hingegen nur zu 1 PI.

### **3.3 Leitlinien**

---

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

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

siehe auch: World Health Organization (WHO), 2019 [4].

World Health Organization (WHO), 2018 [6].

World Health Organization (WHO), 2021 [3].

### **Zielsetzung**

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

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

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### LoE/GoR

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

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

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

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

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

#### Sonstige methodische Hinweise

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

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

### Empfehlungen

#### First-line ART drug regimens

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

1. A dolutegravir (DTG)-based regimen is recommended as the preferred first-line regimen for people living with HIV initiating ART. (conditional recommendation)

- Adults and adolescents (*moderate-certainty evidence*)
- Women and adolescent girls of childbearing potential (*very-low-certainty evidence*)
- Infants and children with approved DTG dosing (*low-certainty evidence*)

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

#### Other remarks

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

#### Supporting Evidence

##### Adults and adolescent:

An updated systematic review conducted in 2018 assessed the efficacy and safety of DTG among people living with HIV starting first-line therapy (Web Annex B). The review included 70 trials involving 33 148 people randomized to 161 treatment arms. The analysis showed high- to moderate-quality evidence that a regimen with two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) plus DTG was generally more effective (with higher viral suppression and CD4 cell count recovery rates and lower risk of treatment discontinuation) than two NRTIs plus EFV 600 for ART-naive adults. DTG also had better

viral suppression efficacy than other integrase inhibitors. Regimens containing DTG and EFV 600 were comparable with respect to mortality, AIDS-defining illnesses and occurrence of serious adverse events.

DTG has other advantages compared with EFV 600 mg, including lower potential for drug interactions (9), a shorter median time to viral suppression (10) and a higher genetic barrier to developing drug resistance (11). [...]

Identifying the most suitable regimens for adolescents is critically important given the demonstrated risk of suboptimal adherence compared with adults in some settings, which places them at high risk for treatment failure and developing drug resistance. In this context, a high value has been placed on more acceptable, tolerable and forgiving regimens for adolescents (17). There is limited evidence on the effectiveness of DTG versus EFV among adolescents; the Guideline Development Group endorsed the validity of extrapolating efficacy data from trials involving adults when direct comparative efficacy evidence for adolescents is not available (18).

Neonates and children:

The safety, tolerability, efficacy and favourable pharmacokinetics of DTG for children older than six years have been demonstrated in the short term (21-24). However, there is limited experience with DTG use for children younger than six years. Preliminary pharmacokinetic data from an ongoing trial involving children (25) support using a simplified dosing approach of 50-mg adult dosage for children weighing 25 kg or more. Similarly to lopinavir/ritonavir (LPV/r), DTG overcomes the high level of pretreatment NNRTI resistance, and a recent cohort study (26) shows that DTG can achieve good viral suppression for children older than six years and weighing more than 15 kg and is safe and tolerable outside of a randomized controlled trial setting. Appropriate weight-based dosing for children younger than six years and weighing less than 15 kg is being identified, with approved dosing expected in late 2019.

[...] Because comparative evidence is lacking between DTG and the current standard of care in children (EFV for children older than three years and LPV/r for children younger than three years), data were extrapolated from studies involving adults. In the adult data analysis, DTG was superior to a LPV/r-based regimen in terms of viral suppression at 48 and 96 weeks, discontinuation and emergent serious adverse events and adverse events indirect comparison. For these reasons, the Guideline Development Group agreed that DTG should be recommended as the preferred first-line regimen for children for whom an approved DTG dosing exists (with the certainty of the evidence rated as low because of extrapolation from studies involving adults).

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

Supporting Evidence

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

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

Despite its overall higher efficacy compared with the standard of care, RAL is known to have a lower genetic barrier to developing resistance compared with other integrase inhibitors (11,33). The Guideline Development Group raised concerns regarding the potential for suboptimal viral suppression and the potential risk of selection for resistance to integrase inhibitors in the context of a partly active NRTI backbone resulting from the presence of pretreatment resistance to NRTIs, which has been documented in up to 20 % of ART-naïve infants and young children (8). In addition, the WHO 2016 recommendation for using twice-daily administration of DTG after failure of RAL-containing regimens makes using RAL less optimal in first-line ART unless no other effective options exist. For neonates, the lack of robust alternative options supports using RAL in first-line ART as the risk–benefit balance differs from that for its use for older infants and children, who can use LPV/r solid formulations. For these reasons, the Guideline Development Group concluded that RAL for neonates should be preferred, whereas RAL can only be considered an alternative first-line regimen for infants and children until data for appropriate DTG dosing become available.

*Tabelle 1: Preferred and alternative first-line regimens*

Populations			Preferred first line regimen	Alternative first line regimen(s)	Special situations
Adult men and adolescent boys			TDF + 3TC (or FTC) + DTG	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600mg	AZT + 3TC + EFV 600mg
Adult women and adolescent girls	Pregnant or breastfeeding <sup>a</sup>				
	Not of childbearing potential			TDF + 3TC (or FTC) + EFV 400mg	TDF + 3TC (or FTC) + PI/r <sup>b</sup>
	of child-bearing potential	Offered and using effective contraception			
Offered but not using effective contraception or without access to contraception or want to become pregnant <sup>g</sup>		Choose to use DTG after informed choice			
		Choose to use EFV after informed choice	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600mg	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 400mg TDF + 3TC (or FTC) + ATV/r <sup>b</sup>	AZT + 3TC + EFV 600mg TDF + 3TC (or FTC) + RAL
Children			ABC + 3TC + DTG <sup>c</sup>	ABC + 3TC + LPV ABC + 3TC + RAL <sup>d</sup>	ABC + 3TC + EFV <sup>e</sup> (or NVP) AZT + 3TC + EFV <sup>e</sup> (or NVP) AZT + 3TC + LPV/r (or RAL)
Neonates			AZT + 3TC + RAL	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r <sup>f</sup>

a Based on programmatic practicality and uncertainty surrounding possible DTG effects after the neural tube closes at 28 days of gestation as noted by the originator and FDA, previous safe period after 8 weeks is now extended to after the first trimester. In practice, the majority of women will not yet know that they are pregnant during the first 8-12 weeks of pregnancy.

b If the national prevalence of pre-treatment resistance to EFV or NVP is 10% or higher or if no other alternatives are available.

c For age and weight groups with approved DTG dosing.

d RAL can be used as an alternative regimen if LPV/r solid formulations are not available.

e EFV should not be used for children younger than three years of age.

f If starting after 2 weeks of age.

g Women of childbearing potential who intend to become pregnant or who are not otherwise using or accessing effective contraception can receive DTG based regimens if they have been informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and up to the end of first trimester) (See tables on page 24-25). However, many vulnerable and at-risk adolescent girls and women may not be able to negotiate when they want to become pregnant and/or might not be aware they are pregnant.

## World Health Organization (WHO), 2019 [4].

### Methodischer Hinweis

Die Leitlinienempfehlungen wurden zuletzt im Jahr 2019 aktualisiert. Die Inhalte der aktualisierten Leitlinie wurden allerdings nur als Policy Brief und nicht als Langfassung mit

einem Kapitel zu Methoden der Leitlinienerstellung und einer Verknüpfung der Empfehlungen mit der jeweils zugrundeliegenden Evidenz veröffentlicht.

1. Dolutegravir (DTG) in combination with a nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NRTI) backbone is recommended as the preferred first-line regimen for people with HIV initiating ART.
  - Adults and adolescents<sup>b</sup> (*strong recommendation, moderate-certainty evidence*)
  - Infants and children with approved DTG dosing (*conditional recommendation, low-certainty evidence*)
2. Efavirenz at low dose (EFV 400 mg) in combination with an NRTI backbone is recommended as the alternative first-line regimen for adults and adolescents living with HIV initiating ART<sup>c</sup> (*strong recommendation, moderate certainty evidence*)
3. A raltegravir (RAL)-based regimen may be recommended as the alternative first-line regimen for infants and children for whom approved DTG dosing is not available (*conditional recommendation, low-certainty evidence*)

b See Box 2 on women and adolescent girls of childbearing potential using DTG.

c Except in settings with pretreatment HIV drug resistance to EFV/nevirapine (NVP) exceeding 10%.

*Tabelle 2: Preferred and alternative first-line ART regimens*

Population	Preferred first-line regimen	Alternative first-line regimen	Special circumstances
Adults and adolescents	TDF + 3TC (or FTC) + DTG <sup>a</sup>	TDF + 3TC + EFV 400 mg <sup>b</sup>	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600 mg <sup>b</sup> AZT + 3TC + EFV 600 mg <sup>b</sup> TDF + 3TC (or FTC) + PI/r <sup>b</sup> TDF + 3TC (or FTC) + RAL TAF <sup>c</sup> + 3TC (or FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG <sup>a</sup>
Children	ABC + 3TC + DTG <sup>d</sup>	ABC + 3TC + LPV/r ABC + 3TC + RAL <sup>e</sup> TAF + 3TC (or FTC) + DTG <sup>f</sup>	ABC + 3TC + EFV (or NVP) AZT + 3TC + EFV <sup>g</sup> (or NVP) AZT + 3TC + LPV/r (or RAL)
Neonates	AZT + 3TC + RAL <sup>h</sup>	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r <sup>i</sup>

3TC: lamivudine; ABC: abacavir; AZT: zidovudine; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabine; LPV/r: lopinavir/ritonavir; NVP: nevirapine; PI/r: protease inhibitor boosted with ritonavir; RAL: raltegravir; TAF: tenofovir alafenamide; TDF: tenofovir disoproxil fumarate.

a Effective contraception should be offered to adult women and adolescent girls of childbearing age or potential. DTG can be prescribed for adult women and adolescent girls of childbearing age or potential who wish to become pregnant or who are not otherwise using or accessing consistent and effective contraception if they have been fully informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and until the end of the first trimester). If women identify pregnancy after the first trimester, DTG should be initiated or continued for the duration of the pregnancy (Box 2).

b EFV-based ART should not be used in settings with national estimates of pretreatment resistance to EFV of 10% or higher. DTG-based ART is preferred, and if DTG is unavailable, a boosted PI-based regimen should be used. The choice of PI/r depends on programmatic characteristics.

c TAF may be considered for people with established osteoporosis and/or impaired kidney function.

d For age and weight groups with approved DTG dosing.

e RAL should be used as an alternative regimen only if LPV/r solid formulations are not available.

f For age and weight groups with approved TAF dosing.



g EFV should not be used for children younger than three years of age.

## Second-line ART drug regimens

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

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

#### Supporting Evidence

##### Adults and adolescents:

An updated systematic review conducted in 2018 assessed the efficacy and safety of DTG in combination with an optimized NRTI backbone among individuals with HIV for whom a NNRTI or PI-based first-line regimen is failing (Web Annex F). All studies investigating the use of DTG in second-line ART typically choose the best available NRTI backbone based on history or genotyping results.

The review included seven trials involving 3877 people randomized to 16 treatment arms. The analysis showed high- to moderate-quality evidence that two NRTIs + DTG is generally a more effective regimen, with higher viral suppression and lower risk of treatment discontinuation because of adverse events, compared with two NRTIs + LPV/r, as well as evidence that DTG has the strongest suppressive efficacy compared with other integrase inhibitors. No differences were found in terms of mortality, AIDS-defining illnesses and occurrence of serious adverse events.

As noted above, DTG has other advantages compared with other second-line options, including lower cost, better tolerability, less potential for drug–drug interactions, lower pill burden and availability in once-daily fixed-dose combinations (9,82).

##### Children:

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

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



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

*Tabelle 3: Summary of sequencing options for first, second and third-line ART regimens for adults (including pregnant women and adolescent girls) and children*

Population	Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen <sup>b</sup>	Alternative second-line regimens
Adults and adolescents (including women and adolescent girls who are of childbearing potential or are pregnant) <sup>a</sup>	Two NRTIs + DTG <sup>b</sup>	Two NRTIs + (ATV/r or lopinavir/ritonavir (LPV/r))	Darunavir/ritonavir (DRV/r) <sup>g,h</sup> ± DTG <sup>i,b</sup> + 1–2 NRTIs (if possible, consider optimization using genotyping)
	Two NRTIs + EFV <sup>c</sup>	Two NRTIs + DTG <sup>b</sup>	
Children	Two NRTIs + DTG	Two NRTIs + (ATV/r <sup>d</sup> or LPV/r)	
	Two NRTIs + LPV/r	Two NRTIs + DTG <sup>e</sup>	
	Two NRTIs + NNRTI	Two NRTIs + DTG <sup>f</sup>	

a An optimized NRTI backbone should be used such as zidovudine (AZT) following TDF or abacavir (ABC) failure and vice versa.

b Women and adolescent girls of childbearing potential with consistent and effective contraception and who are fully informed of the benefits and risks can use DTG. Women beyond the first trimester of pregnancy are not at risk on NTD and DTG-based ART is a safe option for those starting ART or those switching to second-line. Women of childbearing potential who intend to become pregnant or who are not otherwise using contraception should be informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and up to the end of first trimester) before being offered DTG.

c If population-level pretreatment resistance to EFV or NVP is  $\geq 10\%$ , the choice of alternative options to EFV needs to be made weighing the drug availability and toxicity profile. Women of childbearing potential who intend to become pregnant or who are not otherwise using contraception should be informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and up to the end of first trimester) before being offered DTG.

d ATV/r can be used as an alternative to LPV/r among children older than three months, but the limited availability of suitable formulations for children younger than six years, the lack of a fixed-dose formulation and the need for separate administration of a ritonavir booster should be considered when choosing this regimen.

e This applies to children for whom approved DTG dosing is available. RAL should remain the preferred second-line regimen for the children for whom approved DTG dosing is not available (Annex 3).

f ATV/r or LPV/r should remain the preferred second-line treatment for the children for whom approved DTG dosing is not available. This applies to children for whom approved DTG dosing is available.

g For PI-experienced people, the recommended DRV/r dose should be 600 mg/100 mg twice daily.

h Children younger than three years should not use DRV/r.

i DTG-based third-line ART following the use of integrase inhibitors must be administered with DTG twice daily.

### **World Health Organization (WHO), 2019 [4].**

#### Methodischer Hinweis

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

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

*Tabelle 4: Preferred and alternative second-line ART regimens*

Population	Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen	Alternative second-line regimens
Adults and adolescents <sup>a</sup>	TDF <sup>b</sup> + 3TC (or FTC) + DTG <sup>c</sup>	AZT + 3TC + ATV/r (or LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r <sup>d</sup>
	TDF + 3TC (or FTC) + EFV (or NVP)	AZT + 3TC + DTG <sup>c</sup>	AZT + 3TC + ATV/r (or LPV/r or DRV/r) <sup>d</sup>
	AZT + 3TC + EFV (or NVP)	TDF <sup>b</sup> + 3TC (or FTC) + DTG <sup>c</sup>	TDF <sup>b</sup> + 3TC (or FTC) + ATV/r (or LPV/r or DRV/r) <sup>d</sup>
Children and infants	ABC + 3TC + DTG <sup>e</sup>	AZT + 3TC + LPV/r (or ATV/r <sup>f</sup> )	AZT + 3TC + DRV/r <sup>d</sup>
	ABC (or AZT) + 3TC + LPV/r	AZT (or ABC) + 3TC + DTG <sup>e</sup>	AZT (or ABC) + 3TC + RAL
	ABC (or AZT) + 3TC + EFV	AZT (or ABC) + 3TC + DTG <sup>e</sup>	AZT (or ABC) + 3TC + LPV/r (or ATV/r <sup>f</sup> )
	AZT + 3TC + NVP	ABC + 3TC + DTG <sup>e</sup>	ABC + 3TC + LPV/r (or ATV/r <sup>f</sup> or DRV/r <sup>g</sup> )

3TC: lamivudine; ABC: abacavir; ATV/r: atazanavir/ritonavir; AZT: zidovudine; DRV/r: darunavir/ritonavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabine; LPV/r: lopinavir/ritonavir; NVP: nevirapine; RAL: raltegravir; TDF: tenofovir disoproxil fumarate.

a Sequencing if PIs are used in first-line ART: ATV/r (or LPV/r or DRV/r depending on programmatic considerations) + TDF + 3TC (or FTC) and then AZT + 3TC + DTG in second-line ART.

b Effective contraception should be offered to adult women and adolescent girls of childbearing age or potential. DTG can be prescribed for adult women and adolescent girls of childbearing age or potential who wish to become pregnant or who are not otherwise using or accessing consistent and effective contraception if they have been fully informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and until the end of the first trimester). If women identify pregnancy after the first trimester, DTG should be initiated or continued for the duration of the pregnancy (Box 2).

c TAF (tenofovir alafenamide) can be used as an alternative NRTI in special situations for adults and adolescents.

d RAL + LPV/r can be used as an alternative second-line ART regimen for adults and adolescents.

e The European Medicines Agency currently only approves DTG for children weighing at least 15 kg and more widely for children weighing more than 20 kg who can take adult 50- mg film-coated tablets. Studies are ongoing to determine dosing for younger children, with approval expected in early 2020, but the 2016 WHO recommendations for second-line ART still hold (PI-based for children for whom NNRTIs have failed and RAL for children for whom LPV/r has failed). TAF (tenofovir alafenamide) can be used as an alternative NRTI in children weighing at least 25 kg.

f ATV/r can be used as an alternative to LPV/r for children older than three months, but the limited availability of suitable formulations for children younger than six years, the lack of a fixed-dose formulation and the need for separate administration of the ritonavir booster should be considered when choosing this regimen.

g DRV should not be used for children younger than three years and should be combined with appropriate dosing of ritonavir.

#### Referenzen:

2. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en>, accessed 29 July 2018).

8. Jordan MR, Penazzato M, Cournil A, Vubil A, Jani I, Hunt G, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) drug resistance in African infants and young children newly diagnosed with HIV: a multicountry analysis. *Clin Infect Dis* 2017;65:2018-2025.

9. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and druginteraction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharm*. 2013;52:981-94.

10. Rahangdale L, Cates J, Potter J, Badell ML, Seidman D, Miller ES et al. Integrase inhibitors in late pregnancy and rapid HIV viral load reduction. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:e1-7.

11. Llibre JM, Pulido F, García F, García Deltoro M, Blanco JL, Delgado R. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS Rev* 2015;17:56-64.

12. Descamps D, Peytavin G, Visseaux B, Tubiana R, Damond F, Campa P et al. Dolutegravir in HIV-2-infected patients with resistant virus to first-line

17. Kim S-H, Gerver S, Fidler S, Ward H. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV. *AIDS*. 2014;28:1945-56.

18. Paediatric Antiretroviral Drug Optimization (PADO) Meeting 3. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric-arv-optimization-pado3/en>, accessed 29 July 2018).

21. Viani RM, Alvero C, Fenton T, Acosta EP, Hazra R, Townley E, et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: 48-week results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1207-1213.

22. Wiznia A, Alvero C, Fenton T, George K, Townley E, Hazra R, et al. IMPAACT 1093: Dolutegravir in 6- to 12-year-old HIV-infected children: 48-week results. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 22-26 February 2016, Boston, MA, USA.

23. Rimawi BH, Johnson E, Rajakumar A, Tao S, Jiang Y, Gillespie S, et al. Pharmacokinetics and placental transfer of elvitegravir, dolutegravir, and other antiretrovirals during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e02213-16.

24. Ruel T, Acosta E, Singh RP, Alvero C, George K, Popson S, et al. Dolutegravir pharmacokinetics, safety and efficacy in HIV+ children 2 to <6 years old. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 3-16 February 2017, Seattle, WA, USA.

25. Turkova A, Bollen P, Kaudha E, Chidziva E, Lugemwa A, Kekitiinwa A, et al. Steady-state pharmacokinetics and early safety data in HIV-infected African children weighing  $\geq$  25kg after switching to 50mg film-coated dolutegravir tablets in the ODYSSEY trial. 10th International Workshop on HIV Pediatrics, 20-21 July 2018, Amsterdam, The Netherlands.

26. Collins I, Crichton S, Gibb D, Judd A, On behalf of the CHIPS Steering Committee. Safety and effectiveness of dolutegravir (DTG) in children and adolescents with HIV in the UK/Ireland. 10th International Workshop on HIV Pediatrics, 20-21 July 2018, Amsterdam, The Netherlands.

27. Nachman S, Zheng N, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B et al. Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. *Clin Infect Dis* 2014;58:413-422.

28. Nachman S, Alvero C, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B, et al. Pharmacokinetics and 48-week safety and efficacy of raltegravir for oral suspension in human immunodeficiency virus type-1-infected children 4 weeks to 2 years of age. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2015;4:e76-e83.

29. Rizk ML, Du L, Bennetto-Hood C, Wenning L, Teppler H, Homony B, et al. Population pharmacokinetic analysis of raltegravir pediatric formulations in HIV-infected children 4 weeks to 18 years of age. *J Clin Pharmacol* 2015;55:748-756.

30. Clarke DF, Chain A, Cababasay M, Wang J, Teppler H, Smith B, et al. IMPAACT P1110: raltegravir pharmacokinetics and safety in HIV-1 exposed neonates: dose-finding study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 13-16 February 2017, Seattle, WA, USA.

31. Ripamonti D, Tatarelli P, Mangili G, Gotta C, Benatti SV, Bruzzone B, et al. Potential role of raltegravir-based therapy to induce rapid viral decay in highly viraemic HIV-infected neonates. *J Chemother* 2016;28:337-340.

33. Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselaers N, Vandekerckhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2013;8:e52562
82. Vitoria M, Hill AM, Ford NP, Doherty M, Khoo SH, Pozniak AL. Choice of antiretroviral drugs for continued treatment scale-up in a public health approach: what more do we need to know? J Int AIDS Soc. 2016;19:20504.

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

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

### Methodischer Hinweis

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

### **Zielsetzung**

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

### **Methodik**

Die Empfehlungsstärken sind wie folgt festgelegt:

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

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

### **Empfehlungen**

#### Empfohlene Therapieregime für die Initialtherapie

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

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

Studienarmen [31]. Unter den Therapieversagern einer Therapie mit NNRTI + 2 NRTIs traten jedoch mehr NRTI-Mutationen auf als bei den Therapieversagern mit PI + 2 NRTIs.

Bei Erwachsenen sind aktuell drei INIs (Dolutegravir [DTG], Raltegravir [RAL], Elvitegravir [ELV]) für die ART bei Therapie-naiven HIV-Infizierten zugelassen. Aufgrund der hohen antiviralen Wirksamkeit, des geringen Risikos von Medikamenteninteraktionen und der guten Verträglichkeit wurde diese Substanzgruppe in den nationalen und internationalen Therapieempfehlungen für Erwachsene als Bestandteil des bevorzugten initialen Therapieregimes aufgenommen [32].

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Empfehlungen für Protease-Inhibitoren (PI)**



Die Wirksamkeit geboosterter PI in Kombination mit 2 NRTIs ist in einer Reihe von Studien gezeigt worden. Dies gilt besonders für die Kombination von 2 NRTIs + Lopinavir geboostert mit Ritonavir (LPV/r) [45]. Als "neuere" PIs sind Atazanavir (ATV) [46, 47] für Säuglinge ab 3 Monaten und 5 kg Körpergewicht (KG) und Darunavir (DRV) [48] für Kinder ab 3 Jahren und mind. 15 kg KG jeweils geboostert mit Ritonavir (RTV) zugelassen. Eine Besonderheit stellen Kinder dar, die vertikal HIV-infiziert wurden, und bei denen die Mutter Nevirapin (NVP) in der Schwangerschaft erhalten hatte. In dem Fall ist bei einem Teil der Kinder mit Resistenzen zu rechnen und die Therapie mit einem PI (in diesem Fall LPV/r) dem NNRTI NVP überlegen [49-51].

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

### **Empfehlungen für Integrase-Inhibitoren (INI)**

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

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

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

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

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

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

#### **Bevorzugte ART-Regime nach Altersgruppen**

##### **Säuglinge >4 Wochen bis 12 Monaten**

Im Vergleich zu anderen Wirkstoffkombinationen ist NVP häufiger mit einem Therapieversagen assoziiert, vor allem bei vorheriger peripartaler NVP-Exposition [30, 51]. NVP wird in den US-Guidelines in dem Alter nicht mehr empfohlen. Aufgrund des neutralen

Geschmacks wird die NVP orale Lösung aber in der Regel gut von Kindern akzeptiert und wirkt sich damit günstig auf die Adhärenz aus. Das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) ist für NVP in dieser Altersgruppe gering.

#### **Kinder >1 Jahr bis <3 Jahre**

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

#### **Kinder >3 bis 6 Jahre**

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

#### **Kinder 6 bis 12 Jahre**

Der bevorzugte INI ist DTG (höhere Resistenzbarriere, einmal tägliche Gabe). Zusätzlich ist ab 6 Jahre und mindestens 25 kg die Fix-Dosiskombination von Elvitegravir, Cobicistat (COBI), FTC und TAF zugelassen.

#### **Jugendliche >12 Jahre**

Als bevorzugtes NRTI-Regime wird TAF + FTC empfohlen (Angleichung zur Behandlung HIV-infizierter Erwachsener). Zu erwägen ist bei Jugendlichen ein „Single-Tablet-Regimen“ als bevorzugtes Regime (s.o.).

### Therapie bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen

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

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

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

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

Bei Vorliegen einer M184V-Mutation (3TC-/FTC-Resistenz) und Fehlen von Alternativen ist es vertretbar, im Rahmen der Therapieoptimierung eine ART unter Einschluss von 3TC/FTC beizubehalten.

Gelingt es trotz mehrerer Therapieumstellungen nicht, die Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml zu senken, ist es nach Expertenmeinung vertretbar, bei stabiler CD4-Zellzahl diese Kombination beizubehalten, sofern keine erfolgversprechenden Optionen zu dem Zeitpunkt zur Verfügung stehen.

**Tabelle 4.2 Empfohlene Therapieregime für die Initialtherapie nach Altersklassen (modifiziert)**

	Alter	≥4 Wochen - <1 Jahr	≥1 - <3 Jahre	≥3 - <6 Jahre	≥6 - <12 Jahre	≥12 Jahre
Bevorzugtes Regime	NRTIs/NtRTIs	ABC <sup>b</sup> + 3TC ABC <sup>b</sup> + FTC	ABC <sup>b</sup> + 3TC ABC <sup>b</sup> + FTC	ABC <sup>b</sup> + 3TC ABC <sup>b</sup> + FTC	ABC <sup>b</sup> + 3TC ABC <sup>b</sup> + FTC	ABC <sup>b</sup> + 3TC ABC <sup>b</sup> + FTC TAF <sup>d</sup> + FTC
	3. Substanz	NVP LPV/r RAL	NVP LPV/r RAL	ATV/r DRV/r RAL	ATV/r DRV/r DTG	ATV/r DRV/r DTG <sup>e</sup> EVG/COBI
Alternatives Regime	NRTIs	ZDV + 3TC ZDV + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC TDF + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC TDF + FTC	TDF + FTC
	3. Substanz			EFV LVP/r NVP	EFV LPV/r NVP RAL	EFV RAL RPV <sup>c</sup>

<sup>a</sup> ab 42 SSW Gestationsalter bzw. ≥14 Lebensstage (reife Neugeborene); <sup>b</sup> wenn HLAB5701-Screening negativ; <sup>c</sup> RPV nicht bei einer initialen HIV-RNA >100.000 Kopien/ml; <sup>d</sup> TAF + FTC in Kombination zugelassen bei Kindern ≥12 Jahren und ≥35 kg; <sup>e</sup> bei Jugendlichen im gebärfähigen Ausschluss einer Schwangerschaft vor Therapiebeginn, unter Therapie Anwendung von zuverlässigen Verhütungsmethoden.  
Abkürzungen: Abacavir: ABC; 3TC: Lamivudin; ATV/r: Atazanavir/Ritonavir; DRV/r: COBI: Cobicistat; Darunavir/Ritonavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; LPV/r: Lopinavir/Ritonavir; NRTI: Nucleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP: Nevirapin; RAL: Raltegravir; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofovir alafenamid; TDF: Tenofovir disoproxil fumarat; ZDV: Zidovudin.

Referenzen:

18. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomažič J, et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358(6):568-579.
29. Nachman, S.A., et al., Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: a randomized controlled trial. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 338 Study Team. *JAMA*, 2000. **283**(4): p. 492-8.
30. Violarì, A., et al., Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med*, 2012. **366**(25): p. 2380-9.
31. Babiker, A., et al., First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis*, 2011. **11**(4): p. 273-83.
32. Deutsche AIDS-Gesellschaft, Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion Version 7 vom 29.11.2017, Deutsche AIDS-Gesellschaft: [www.daignet.de](http://www.daignet.de).
33. Nachman, S., et al., Safety and efficacy at 240 weeks of different raltegravir formulations in children with HIV-1: a phase 1/2 open label, non-randomised, multicentre trial. *Lancet HIV*, 2018. **5**(12): p. e715-e722.
34. Nachman, S., et al., Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. *Clin Infect Dis*, 2014. **58**(3): p. 413-22.
35. Viani, R.M., et al., Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-experienced HIV-1 Infected Adolescents: Forty-eight-week Results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J*, 2015. **34**(11): p. 1207-13.
36. Wiznia, A., et al., IMPAACT 1093: Dolutegravir in 6- to 12-Year-Old HIV-Infected Children: 48-Week Results. , in CROI. 2016: Boston, Massachusetts.
37. Green, H., et al., Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS*, 2007. **21**(8): p. 947-55.
38. Bergshoeff, A., et al., Plasma pharmacokinetics of once- versus twice-daily lamivudine and abacavir: simplification of combination treatment in HIV-1-infected children (PENTA-13). *Antivir Ther*, 2005. **10**(2): p. 239-46.



39. Arribas, J.R., et al., Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008. **47**(1): p. 74-8.
40. Gallant, J.E., et al., Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*, 2006. **354**(3): p. 251-60.
41. Sax, P.E., et al., Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*, 2009. **361**(23): p. 2230-40.
42. McComsey, G.A., et al., Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis*, 2011. **203**(12): p. 1791-801.
43. Natukunda, E., et al., Safety, efficacy, and pharmacokinetics of single-tablet elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed, HIV-infected children: a single-arm, open-label trial. *Lancet Child Adolesc Health*, 2017. **1**(1): p. 27-34.
44. Cid-Silva, P., et al., Treatment with tenofovir alafenamide fumarate worsens the lipid profile of HIV-infected patients versus treatment with tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018.
45. Saez-Llorens, X., et al., Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003. **22**(3): p. 216-24.
46. Kiser, J.J., et al., Atazanavir and atazanavir/ritonavir pharmacokinetics in HIV-infected infants, children, and adolescents. *AIDS*, 2011. **25**(12): p. 1489-96.
47. Rutstein, R.M., et al., Long-term safety and efficacy of atazanavir-based therapy in HIV-infected infants, children and adolescents: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 1020A. *Pediatr Infect Dis J*, 2015. **34**(2): p. 162-7.
48. Blanche, S., et al., Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS*, 2009. **23**(15): p. 2005-13.
49. Hunt, G.M., et al., HIV-1 drug resistance at antiretroviral treatment initiation in children previously exposed to single-dose nevirapine. *AIDS*, 2011. **25**(12): p. 1461-9.
50. Lockman, S., et al., Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med*, 2007. **356**(2): p. 135-47.
51. Palumbo, P., et al., Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med*, 2010. **363**(16): p. 1510-20.
52. Jao, J., et al., Improvement in lipids after switch to boosted atazanavir or darunavir in children/adolescents with perinatally acquired HIV on older protease inhibitors: results from the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. *HIV Med*, 2018. **19**(3): p. 175-183.
53. Briz, V., et al., Potent and sustained antiviral response of raltegravir-based highly active antiretroviral therapy in HIV type 1-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*, 2012. **31**(3): p. 273-7.
54. Nachman, S., et al., Pharmacokinetics and 48-Week Safety and Efficacy of Raltegravir for Oral Suspension in Human Immunodeficiency Virus Type-1-Infected Children 4 Weeks to 2 Years of Age. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2015. **4**(4): p. e76-83.
55. Clarke, D.F., et al., IMPAACT P1110: Raltegravir pharmacokinetics and safety in HIV-1 exposed neonates: dose finding study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 13-17, 2017, Seattle, Washington, 757.
56. Zash, R., J. Makhema, and R.L. Shapiro, Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. *N Engl J Med*, 2018. **379**(10): p. 979-981.
57. Gaur, A.H., et al., Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naive, HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial. *Lancet HIV*, 2016. **3**(12): p. e561-e568.
58. Luzuriaga, K., et al., Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*, 1997. **336**(19): p. 1343-9.
59. Luzuriaga, K., et al., Pharmacokinetics, safety, and activity of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *J Infect Dis*, 1996. **174**(4): p. 713-21.
60. Verweel, G., et al., Nevirapine use in HIV-1-infected children. *AIDS*, 2003. **17**(11): p. 1639- 47.
61. Anabwani, G., et al., Nevirapine extended-release formulation tablets in HIV-1-infected children--long-term follow-up. *Clin Infect Dis*, 2015. **61**(3): p. 476-9.
62. Giaquinto, C., et al., Steady-state pharmacokinetics of nevirapine extended-release tablets in HIV-1-infected children and adolescents: an open-label, multiple-dose, cross-over study. *Pediatr Infect Dis J*, 2014. **33**(7): p. e173-9.
63. Sorsa, A., Clinical, Immunological and Virological Responses of Zidovudine-Lamivudine- Nevirapine versus Zidovudine-Lamivudine-Efavirenz Antiretroviral Treatment (ART) Among HIV-1 Infected Children: Asella Teaching and Referral Hospital, South-East Ethiopia. *Open Med Inform J*, 2018. **12**: p. 11-18.
64. Teglas, J.P., et al., Tolerance of efavirenz in children. *AIDS*, 2001. **15**(2): p. 241-3.

65. Turkova, A., et al., Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents and young adults (BREATHER): Extended follow-up results of a randomised, open-label, non-inferiority trial. PLoS One, 2018. **13**(4): p. e0196239

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2022) am 02.02.2022

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees
2	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees
3	#1 OR #2
4	(hiv*):ti,kw
5	((human) AND (immunodeficiency OR immuno-deficiency OR immunologic deficiency) AND (virus)):ti,kw
6	#3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date Feb 2017 to Feb 2022

### Systematic Reviews in PubMed am 02.02.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	"hiv-1/drug effects"[MeSH Major Topic]
2	"hiv infections/therapy"[MeSH Major Topic]
3	hiv[ti] OR hiv1[ti] OR hivi[ti]
4	human[ti] AND (immunodeficiency[ti] OR immuno-deficiency[ti] OR immunologic deficiency[ti]) AND virus[ti]
5	(#3 OR #4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	#5 NOT medline[sb]
7	#1 OR #2 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation

#	Suchfrage
	study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
9	(#8) AND ("2017/02/01"[CDAT] : "3000"[CDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in PubMed am 02.02.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	"hiv-1"[MeSH Major Topic]
2	"hiv infections"[MeSH Major Topic]
3	hiv[ti] OR hiv1[ti] OR hivi[ti]
4	human[ti] AND (immunodeficiency[ti] OR immuno-deficiency[ti] OR immunologic deficiency[ti]) AND virus[ti]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2017/02/01"[CDAT] : "3000"[CDAT])

#	Suchfrage
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

**Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 03.03.2022**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG).** Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen [online]. AWMF-Registernummer 048-011. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 03.02.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/048-011l\\_S2k\\_antiretrovirale\\_Therapie\\_der\\_HIV\\_Infektion\\_bei\\_Kindern\\_Jugendlichen\\_2019-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-011l_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf).
2. **Szpak R, Lombardi NF, Dias FA, Borba HHL, Pontarolo R, Wiens A.** Safety of Antiretroviral Therapy in the Treatment of HIV/AIDS in Children: Systematic Review and Meta-analysis. *AIDS Rev* 2021;23(4):196-203.
3. **World Health Organization (WHO).** Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach [online]. Genf (SUI): WHO Press; 2021. [Zugriff: 03.02.2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1357089/retrieve>.
4. **World Health Organization (WHO).** Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens: policy brief [online]. Genf (SUI): WHO Press; 2019. [Zugriff: 03.02.2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>.
5. **World Health Organization (WHO).** Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidance [online]. Genf (SUI): WHO Press; 2018. [Zugriff: 03.02.2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277395/WHO-CDS-HIV-18.51-eng.pdf?ua=1>.
6. **World Health Organization (WHO).** Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: policy brief [online]. Genf (SUI): WHO Press; 2018. [Zugriff: 03.02.2022]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273632/WHO-CDS-HIV-18.18-eng.pdf>.

---

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.02>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6  
2022-B-016**

**Kontaktdaten**

*Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS – Sektion der Deutschen AIDS-Gesellschaft, DGf Pädiatrische Infektiologie (federführend)*

Indikation gemäß Beratungsantrag

... ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern < 12 Jahren, die mindestens 14 kg wiegen

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz?  
Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Ein Gewicht von 14 kg erreichen Kinder etwa im Alter von 3 Jahren, das heißt, es handelt sich hier um die Gruppe von Kleinkindern ab etwa 3 Jahren bis Schulkinder im Alter von 11 Jahren. Entsprechend der europäischen Empfehlungen (1) und der nationalen Deutsch-Österreichischen Leitlinien (2) sollen alle Kinder mit einer HIV-Infektion so schnell wie möglich nach Diagnosestellung antiretroviral behandelt. Dies gilt um so dringender für Kinder mit einer HIV-assoziierten klinischen Symptomatik und bei Vorliegen eines Immundefektes (1). Die Entscheidung des Therapiebeginns hängt jedoch in dem Alter von 3 bis 11 Jahren immer davon ab, ob von Seiten der Kinder selbst und der Betreuungspersonen die Bereitschaft besteht, eine Therapie auch regelmäßig zu befolgen.

Generell erhalten Kinder eine Kombination von mindestens drei antiretroviral wirksamen Medikamenten aus mindestens zwei verschiedenen Klassen. Die sind in der Regel 2 Medikamente aus der Gruppe der nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), bei der Initialtherapie bevorzugt Abacavir (nur wenn HLA-B5701\* negativ) und Lamivudin plus einer dritten Substanz, bei der es sich in der Praxis aufgrund der guten Verträglichkeit und hohen Resistenzbarriere meist um einen Integrase-Inhibitor (INI) handelt. Dies ist in der Gruppe der 3 bis 11-jährigen Kinder entweder Dolutegravir, das nur einmal täglich verabreicht werden muss und eine Überlegenheit gegenüber Vergleichstherapien gezeigt hat (3) oder Raltegravir. Kinder, die schon im Säuglingsalter mit einer antiretroviralen Therapie begonnen haben, werden bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit des bereits verabreichten Regimes nicht zwingend auf ein anderes Regime umgesetzt.

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern < 12 Jahren, die mindestens 14 kg wiegen“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Ziel ist es immer, ein möglichst effektives Therapieregime entsprechend der individuellen HIV-Resistenzsituation zusammenzustellen. Die Auswahl der Medikamentenkombinationen ist abhängig von



## Kontaktdaten

*Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS – Sektion der Deutschen AIDS-Gesellschaft, DGf Pädiatrische Infektiologie (federführend)*

Indikation gemäß Beratungsantrag

... ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern < 12 Jahren, die mindestens 14 kg wiegen

dem Lebensalter, der Lebenssituation bzw. Versorgungssituation der Kinder, der für das Alter verfügbaren Medikamente, der Vortherapien und dem HIV-Resistenzbefund. Zu berücksichtigen sind auch mögliche Koinfektionen, wie z.B. eine Tuberkulose, Hepatitis B- oder Hepatitis C-Virusinfektion sowie das Nebenwirkungsprofil und die Resistenzbarriere der antiretroviralen Medikamente. Ein sehr wichtiger Aspekt in der Behandlung ist auch die Frage der einzuhaltenden Therapietreue (Adhärenz). In der Gruppe der Kinder, die mindestens 14 kg wiegen und jünger als 12 Jahre sind, befinden sich Kleinkinder zwischen 3 und 5 Jahren und Schulkinder zwischen 6 und 11 Jahren. Kinder benötigen gewichtsadaptierte Dosierung der einzelnen antiretroviralen Medikamente, die der Gewichtsentwicklung adäquat angepasst werden müssen und gleichzeitig sind Kleinkinder in der Regel nicht in der Lage, Tabletten oder Kapselformulierungen zu schlucken. Daher ist in den Fällen der Einsatz von oralen Lösungen oder Formulierungen wie z. B. Granula oder Pulver erforderlich, die von Kindern geschluckt und zugleich gut akzeptiert werden. Die Akzeptanz hängt wiederum von der Konsistenz und dem Geschmack der verabreichten Lösungen und Formulierungen ab. Medikamente, die aufgrund des schlechten Geschmacks oder der nicht-kindgerechten Formulierung nur mit Zwang den Kindern 1 – 2 x täglich verabreicht werden können, stellen ein großes Hindernis für die Einhaltung der Adhärenz dar, was wiederum zu einem Therapieversagen führen kann.

Die Auswahl von zugelassenen Medikamenten ist bei jungen Kindern <12 Jahre und vor allem bei Kindern <6 Jahren stark eingeschränkt. Die Therapieoptionen hängen vom Zulassungsstatus, der verfügbaren Formulierung und der Resistenzsituation ab, in der Initialtherapie wird entsprechend der Leitlinien (1,2) Abacavir (wenn HLA-B5701 negativ) und Lamivudin (beides als teilbare Tabletten oder Lösungen verfügbar) in Kombination mit Dolutegravir oder Raltegravir (beides auch in kindgerechten Formulierungen erhältlich) empfohlen und verordnet. Bei vorbehandelten Kindern ergibt sich die Auswahl der Medikamente vor allem aus den Vortherapien und der Resistenzsituation. Fix-Dosis-Kombinationen („Single-Tablet-Regime“), die eine 1 x tägliche Gabe erlauben, stehen in der Regel erst für Jugendliche ≥12 Jahren zur Verfügung stehen (2).

1. [https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0\\_oct2021.pdf](https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf)

2. Deutsch-Österreichischen Leitlinien der antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen. Stand 03/2019. <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion-bei-kindern-und-jugendlichen>

3. Turkova et al. Dolutegravir as First- or Second-Line Treatment for HIV-1 Infection in Children. N Engl J Med 2021 Dec 30;385(27):2531-2543.

## Kontaktdaten

*Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS – Sektion der Deutschen AIDS-Gesellschaft, DGf Pädiatrische Infektiologie (federführend)*

## Indikation gemäß Beratungsantrag

... ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern < 12 Jahren, die mindestens 14 kg wiegen

## Rückfrage zur Beratungsanforderung 2022-B-016

Frage: Könnten Sie für Kinder und Jugendliche genau spezifizieren, welche Wirkstoffe für folgende Alterskategorien empfohlen werden bzw. im deutschen Versorgungskontext eingesetzt werden:

Antwort: Folgende Wirkstoffe werden für einzelne Alterskategorien empfohlen bzw. im Versorgungskontext eingesetzt:

### **Alterskategorie 0 bis < 2 Jahre**

In den Deutsch-Österreichischen Leitlinien wird bezüglich der empfohlenen Initialtherapie differenziert zwischen dem Neugeborenenalter (0 bis 28 Tage), dem Säuglingsalter >28 Tage bis < 1 Jahr und Kleinkindern  $\geq$  1 Jahr bis < 3 Jahre (siehe Tabelle Seite 24). Für Neugeborene wird die Kombination aus Zidovudin und Lamivudin plus Nevirapin jeweils als orale Lösung oder als Alternative zu Nevirapin Raltegravir (Granulat zur Herstellung einer Suspension) empfohlen und in der klinischen Praxis auch regelmäßig verordnet. Als Alternative zu Lamivudin wird auch Emtricitabin (orale Lösung) verwendet. Lopinavir/r kann ab 14 Tagen eingesetzt werden, wird aufgrund des schlechten Geschmacks der oralen Lösung und der häufigen gastrointestinalen Unverträglichkeit eher zurückhaltend eingesetzt. Für Säuglinge (> 28 Tage bis < 1 Jahr) und Kleinkinder bis 2 Jahre gilt ähnliche Empfehlung bzgl. der Wahl des Initialregimes, wobei inzwischen auch Dolutegravir in kindgerechter Formulierung (5 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension) zur Verfügung steht, die beim Verfassen der Leitlinie noch nicht vorlag. Dolutegravir stellt eine Alternative zu Raltegravir dar mit dem Vorteil der 1 x täglichen Gabe, sodass dieser Wirkstoff in der Versorgung dieser Altersgruppe von zunehmender Bedeutung ist. Zidovudin wird aufgrund des Risikos von Langzeittoxizitäten in dem Alter in der Regel ersetzt durch Abacavir (Zulassung ab 3 Monaten), wenn HLA B5701 negativ ist.

### **$\geq$ 2 bis < 6 Jahre**

Es gelten für die Initialtherapie gleiche Empfehlungen bzgl. des Initialregimes wie für die jüngeren Kinder, wobei Raltegravir oder Dolutegravir in Kombination mit 2 der o.g. Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) bevorzugt werden. Zusätzlich wird auch Tenofoviridisoproxil empfohlen, dies kombiniert mit Lamivudin oder Emtricitabin. Tenofoviridisoproxil als Granulat, das für Kinder ab 2 Jahren zugelassen ist, wird aber aufgrund der nicht-kinderfreundlichen Konsistenz der zu verabreichenden Substanz schlecht von Kindern akzeptiert und daher kaum verwendet. Die Protease-Inhibitoren (PI) Atazanavir und Darunavir jeweils mit niedrig dosiertem Ritonavir werden in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien für Kinder ab 3 Jahren empfohlen. Aufgrund des schlechten Geschmacks der zusätzlich zu verabreichenden Ritonavir Lösung, die in dem Alter verwendet wird und der häufig auftretenden gastrointestinalen Unverträglichkeiten der PIs, werden diese Wirkstoffe eher zurückhaltend verordnet.

### **$\geq$ 6 bis < 12 Jahre**

**Kontaktdaten**

*Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS – Sektion der Deutschen AIDS-Gesellschaft, DGf Pädiatrische Infektiologie (federführend)*

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

... ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern < 12 Jahren, die mindestens 14 kg wiegen

Bevorzugt wird Dolutegravir (hohe Resistenzbarriere, 1 x tägliche Gabe) in Kombination mit 2 NRTIs, hier bevorzugt Abacavir und Lamivudin (wenn möglich als Kombinationstablette) oder Abacavir und Emtricitabin.

Tenofoviridisoproxil in Tablettenformulierung ist ab 6 Jahren zugelassen und spielt in der klinischen Versorgung eine Rolle, wenn Abacavir, Lamivudin oder Emtricitabin aufgrund von Unverträglichkeiten oder Resistenzen nicht infrage kommen. Aufgrund des Risikos der Nephrotoxizität und dem Einfluss auf den Knochenmetabolismus wird der Wirkstoff in der Praxis bei jungen Kindern eher zurückhaltend verordnet. Mit zunehmendem Alter und sobald die Möglichkeit besteht (Mindestgewicht für die Medikation wird erreicht, Zulassung liegt vor), wird zur Therapievereinfachung eine Therapie mit einer Fix-Dosiskombination angestrebt, die sich positiv auf die Adhärenz auswirken kann. Ab dem Alter von 6 Jahren und bei einem Körpergewicht von mindestens 25 kg steht die Fix-Dosiskombination von Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid zur Verfügung, die in der Versorgung auch Anwendung findet.

**≥ 12 bis < 18 Jahre**

Als bevorzugtes NRTI-Regime wird die in dem Alter zugelassene Kombination Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid empfohlen. Es erfolgt mit zunehmendem Alter eine Angleichung an die Therapieempfehlungen der Erwachsenen. Bei Jugendlichen ist laut Leitlinie ein „Single-Tablet-Regimen“ als bevorzugtes Regime zu erwägen, in der klinischen Praxis spielen diese in der medizinischen Versorgung von Jugendlichen eine große Rolle.